КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

828032

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией
акад. РАМН Ю.К. Скрипкина,
проф. Ю.С. Бутова

Том I



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

828032

КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

В ДВУХ ТОМАХ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией
акад. РАМН Ю.К. Скрипкина,
проф. Ю.С. Бутова

Том I

TOSHKENT TIBBIYOT
AKADEMIYASI KUTUBXONASI
№ 39922

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2009

ILMIY-TIBIY ADABIYOTLAR

УДК 616(97+5)(083.13)
ББК 55(83+81)
К49

К49 **Клиническая дерматовенерология** : в 2 т. / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. I. – 720 с.
ISBN 978-5-9704-1099-8 (т. I)
ISBN 978-5-9704-1098-1 (общ.)

В двухтомном руководстве изложена полезная информация о нормативно-правовом регулировании в дерматовенерологии, о различных аспектах патологии кожи, принципах диагностики, а также общего и наружного лечения. В первом томе сосредоточены сведения об инфекционных и паразитарных болезнях кожи, о дерматологических аспектах СПИДа, об инфекциях, передаваемых половым путем, включая тропические. Во втором томе описаны заболевания кожи, связанные с патологией нервной, иммунной и эндокринной системы, а также с метаболическими расстройствами, паранеоплазиями, псевдолимфомами, опухолями, генетическими аномалиями и другими состояниями.

Предназначено дерматовенерологам, терапевтам, семейным врачам, педиатрам, онкологам, инфекционистам, генетикам и студентам медицинских вузов.

УДК 616(97+5)(083.13)
ББК 55(83+81)

Авторы, редакторы и издатели руководства предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Осознавая высокую ответственность, связанную с подготовкой руководства, и учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств по соответствующим инструкциям. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения.

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательской группы.

ISBN 978-5-9704-1099-8 (т. I)
ISBN 978-5-9704-1098-1 (общ.)

© Коллектив авторов, 2008
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 4
Участники издания 4
Список сокращений 7
Глава 1. Нормативно-правовое регулирование дерматовенерологической помощи в современных условиях, пути повышения ее качества и доступности для населения. *А.А. Кубанова, А.А. Мартынов* 8
Глава 2. Общая патология кожи. *Г.М. Цветкова, В.В. Мордовцева* 34
Глава 3. Характеристика иммунопатологических реакций в коже при дерматозах. *А.В. Резайкина, А.М. Вавилов, О.Р. Катунина* 48
Глава 4. Иммуноморфология болезней кожи. *Л.В. Белецкая, Н.В. Махнева* 56
Глава 5. Диагностика болезней кожи. *К.Н. Суворова, Ю.С. Бутов, Н.К. Никулин* 73
Глава 6. Основные принципы лечения болезней кожи. *Ю.К. Скрипкин, В.В. Дубенский, А.А. Гармонов* 91
Глава 7. Микозы кожи и слизистых оболочек. *Ю.В. Сергеев, В.М. Лещенко, А.Ю. Сергеев, Ж.В. Степанова, Ю.С. Бутов, В.Ю. Васенова, П.Г. Богуш* 142
Глава 8. Гнойничковые заболевания кожи. *С.А. Масюкова, В.В. Гладько* 214
Глава 9. Вирусные дерматозы. *А.И. Новиков* 264
Глава 10. Лаймская болезнь. Поражения кожи. *Н.С. Потекаев, Н.Н. Потекаев* 283
Глава 11. Болезнь Рейтера. *Ю.Н. Ковалев* 296
Глава 12. Туберкулез кожи. *В.Н. Мордовцев, Г.И. Суколин* 314
Глава 13. Лепра. *А.А. Кубанов, Е.И. Шац, В.В. Дуйко* 336
Глава 14. Лейшманиозы. *Г.И. Суколин* 350
Глава 15. Паразитарные болезни кожи. *Н.И. Рассказов, Т.В. Соколова* 373
Глава 16. Гонорея. *А.А. Кубанова, В.П. Ковалык* 403
Глава 17. Урогенитальная хламидийная инфекция. *В.В. Чеботарев* 436
Глава 18. Венерическая лимфогранулема. *В.В. Чеботарев* 452
Глава 19. Инфекции мочеполовых путей, ассоциированные с микоплазмами. *Е.В. Липова, Э.А. Баткаев* 455
Глава 20. Бактериальный вагиноз. *Е.В. Липова, Э.А. Баткаев* 460
Глава 21. Урогенитальный трихомониаз. *Е.В. Липова, Э.А. Баткаев* 473
Глава 22. Урогенитальные инфекции у детей и подростков. *И.О. Малова* 499
Глава 23. Тропические болезни 536
23.1. Тропические трепонематозы. *О.Л. Иванов, Н.Г. Котергин* 536
23.2. Донованоз. *Н.Г. Котергин* 543
23.3. Мягкий шанкр. *Н.Г. Котергин* 546
23.4. Тропическая язва. *Н.Г. Котергин* 548
23.5. Тропические дерматомикозы. *Н.Г. Котергин* 553
23.6. Тропические миазы. *Н.Г. Котергин, О.Л. Иванов* 557
Глава 24. Сифилис 564
24.1. Исторический аспект. Эпидемиология и общие сведения о сифилисе. *В.В. Чеботарев* 564
24.2. Лабораторная диагностика сифилиса. *Н.В. Фриго* 617
24.3. Принципы лечения и профилактики сифилиса. *Ю.К. Скрипкин, Э.А. Баткаев, С.А. Хейдар* 643
Глава 25. Поражения кожи и слизистых оболочек, обусловленные вирусом иммунодефицита человека. *Н.С. Потекаев, С.Н. Потекаев, Н.Н. Потекаев* 655
Глава 26. Клинические аспекты целлюлита. *В.В. Покровский, С.Н. Потекаев* 678
Глава 27. Медико-правовые аспекты деятельности дерматовенеролога. *А.Г. Пашинян* 695
Предметный указатель 703

ПРЕДИСЛОВИЕ

Дерматовенерология — область клинической медицины, изучающая физиологию и морфологию болезней кожи и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Объединение таких крупных разделов выдвигает дерматовенерологию в одну из социально значимых специальностей, обеспечивающих сохранение физического, эстетического и репродуктивного здоровья.

Стремительное развитие в последние годы фундаментальных исследований в области иммунологии, биофизики и фармакологии позволило сделать рывок в выяснении отдельных звеньев патогенеза, совершенствовать диагностику и терапию ряда дерматозов и ИППП. Уточнены механизмы развития псориатического артрита и тяжелых форм псориаза, совершенствуются методы диагностики и цитокинотерапии. Расширяются возможности фотодинамической терапии с использованием различных фотосенсибилизаторов, применяются нестероидные наружные препараты в этапном лечении аллергодерматозов, внедряются методы специфической иммуногенетической диагностики инфекционных заболеваний кожи и мочеполовых органов.

Кожа выполняет множество функций, имеет большую площадь, тесно взаимодействует за счет нейрогуморальных связей с внутренними органами и системами целостного организма и поэтому представляет собой проецирующий экран различных клинических стигм, являющихся симптомами подчас весьма серьезных заболеваний. Это подчеркивает важность и значимость дерматовенерологии как медицинской дисциплины. Авторы проанализировали новые данные в области дерматологии, наследственных заболеваний кожи и ИППП и поделились своим опытом.

Руководство представляет собой уникальный труд, выходит в двух томах и включает ряд оригинальных разделов: «Нормативно-правовое регулирование организации оказания дерматовенерологической помощи в современных условиях, пути повышения ее качества и доступности для населения», «Дерматологические аспекты болезни Лайма», «Урогенитальная инфекция у детей и подростков», «Тропические миазы», «Медико-правовые аспекты деятельности дерматовенерологов» и др. Авторы надеются, что «Клиническая дерматовенерология» станет настольной книгой каждого дерматовенеролога и будет способствовать повышению профессионального уровня врачей и качественному обслуживанию пациентов.

Главные редакторы:
академик РАМН, проф. *Ю.К. Скрипкин*,
заслуженный врач РФ, проф. *Ю.С. Бутов*

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Главные редакторы

Скрипкин Юрий Константинович — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зав. кафедрой дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Бутов Юрий Сергеевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ФУВ ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Рецензенты

Волкова Елена Николаевна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии Московского факультета ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Ломоносов Константин Михайлович — д-р мед. наук, проф. кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Авторский коллектив

Акимов Всеволод Георгиевич — д-р мед. наук, проф., Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства

Анисимова Татьяна Владимировна — канд. мед. наук, врач-дерматолог, клиника лазерной медицины «Сан Лазар»

Ахтямов Сергей Николаевич — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии ФУВ ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Баткаев Эдгем Абдулахатович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГОУ ДПО «РМАПО Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Белецкая Людмила Вячеславовна — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией клинической иммунологии НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава

Богуш Петр Григорьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенероло-

гии лечебного факультета ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Бутов Юрий Сергеевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ФУВ ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Вавилов Александр Михайлович — д-р мед. наук, проф., зав. патоморфологическим отделением ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава»

Васенова Виктория Юрьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии ФУВ ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Волнухин Владимир Анатольевич — д-р мед. наук, зав. физиотерапевтическим отделением ФГУ «Научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»

Гармонов Андрей Александрович — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Росздрава»

Главинская Тамара Александровна — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава»

Гладько Виктор Владимирович — д-р мед. наук, проф., начальник кафедры дерматовенерологии ГИУВ Министерства обороны РФ

Голоусенко Игорь Юрьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «МГМСУ Росздрава»

Дворников Антон Сергеевич — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Демина Ольга Михайловна — канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии ФУВ ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Дороженок Игорь Юрьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии и психосоматики ФППОВ ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Дубенский Валерий Викторович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Росздрава»

Дубенский Владислав Викторович — канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Росздрава»

Дуйко Виктор Васильевич — канд. мед. наук, директор ФГУ «НИИ по изучению лепры Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Заборова Виктория Александровна — канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Знаменская Людмила Федоровна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. отделением дерматологии ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Иванов Олег Леонидович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Измерова Наталия Ивановна — д-р мед. наук, проф., зав. отделением профессиональных заболеваний ГУ «НИИ медицины труда РАМН»

Караулов Александр Викторович — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Катунина Оксана Рахимовна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. патоморфологической лабораторией ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Ковалев Юрий Николаевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО «Челябинская медицинская академия Минздравсоцразвития России»

Ковалык Владимир Петрович — канд. мед. наук, научный сотрудник ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Кочергин Николай Георгиевич — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Кряжева Светлана Сергеевна — канд. мед. наук, доцент курса дерматовенерологии ФУВ ФГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Кубанов Алексей Алексеевич — д-р мед. наук, проф., зам. директора по науке ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Кубанова Анна Алексеевна — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, директор ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Курдина Мария Игоревна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Лещенко Василий Михайлович — д-р мед. наук, проф., зав. микологической лабораторией ККВД № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Липова Елена Валерьевна — д-р мед. наук, проф., зав. курсом лабораторной диа-

гностики ГОУ ДПО «РМАПО Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Львов Андрей Николаевич — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Малова Ирина Олеговна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой постдипломного образования ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет Росздрава»

Мареева Екатерина Борисовна — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Мартынов Андрей Александрович — главный дерматовенеролог Минздравсоцразвития России

Масюкова Светлана Андреевна — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии ГИУВ Министерства обороны РФ

Махнева Наталья Викторовна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения дерматологии ФГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Мордовцев Владимир Николаевич — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии ФУВ ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Мордовцева Валерия Владимировна — канд. мед. наук

Мордовцева Вероника Владимировна — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии ГИУВ Министерства обороны РФ

Никулин Николай Константинович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава»

Новиков Александр Иванович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Олисова Ольга Юрьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Панова Ольга Сергеевна — д-р мед. наук, проф.

Пашинян Альбина Гургеновна — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Перламутров Юрий Николаевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО «МГМСУ Росздрава»

Покровский Вадим Валентинович — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, руководитель Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом

Полеско Ирина Васильевна — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии ФУВ ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Потекаев Николай Николаевич — д-р мед. наук, проф. кафедры ФППОВ ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Потекаев Николай Сергеевич — д-р мед. наук, чл.-кор. РАМН, проф. кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Потекаев Сергей Николаевич — канд. мед. наук, научный сотрудник Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом

Рассказов Николай Иванович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Резайкина Анна Васильевна — д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Родина Юлия Алексеевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии ФУВ ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Романенко Георгий Федорович — д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отделения дерматовенерологии ФГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Самсонов Владимир Алексеевич — д-р мед. наук, проф., старший научный сотрудник ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Самцов Алексей Викторович — д-р мед. наук, проф., начальник кафедры дерматовенерологии Военно-медицинской академии Министерства обороны РФ

Селисский Генрих Давыдович — д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник ГУ «НИИ медицины труда РАМН»

Сергеев Алексей Юрьевич — д-р мед. наук, проф. кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Сергеев Юрий Валентинович — д-р мед. наук, проф., зам. главного специалиста по дерматовенерологии Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ

Скрипкин Юрий Константинович — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зав. кафедрой дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Смулевич Анатолий Болеславович — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зав. кафедрой психиатрии и психосоматики ФППОВ ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова Росздрава»

Соколова Татьяна Вениаминовна — д-р мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии ГИУВ Министерства обороны РФ

Степанова Жанна Васильевна — д-р мед. наук, проф., зав. отделом дерматомикологии Института аллергологии и клинической иммунологии

Суворова Ксения Николаевна — д-р мед. наук, проф., зав. курсом детской дерматовенерологии ГОУ ДПО «РМАПО Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Суколин Геннадий Иванович — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии ФУВ ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Тищенко Андрей Леонидович — д-р мед. наук, зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО «РУДН»

Тищенко Леонид Дмитриевич — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «РУДН»

Федоров Сергей Маркович — д-р мед. наук, проф., зав. поликлиникой ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава»

Фриго Наталья Владиславовна — д-р мед. наук, зав. отделением микробиологии ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Хамаганова Ирина Владимировна — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Хейдар Сюзанна Абдуловна — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»

Цветкова Галина Михайловна — д-р мед. наук, проф., научный сотрудник ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава»

Чеботарев Вячеслав Владимирович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России»

Шац Евгений Ильич — канд. мед. наук, зав. клиническим отделом ФГУ «НИИ по изучению лепры Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Юцковская Яна Александровна — д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России»

Юцковский Александр Дмитриевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России»

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

* — торговое наименование лекарственного препарата
\# — не зарегистрированный в РФ лекарственный препарат
* — аннулированный из Госреестра лекарственный препарат
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, аденозинтрифосфат
БВ — бактериальный вагиноз
БЦЖ — бацилла Кальмета–Жерена, вакцина
ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПГ — вирус простого герпеса
ВПЧ — вирус папилломы человека
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИППП — инфекции, передаваемые половым путем
ИЛ — интерлейкин
ИФА — иммуноферментный анализ
КОЕ — колониеобразующая единица
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РАМН — Российская академия медицинских наук
РИБТ — реакция иммобилизации бледных трепонем
РИФ — реакция иммунофлюоресценции
РМП — реакция микропреципитации
РНК — рибонуклеиновая кислота
РПГА — реакция прямой гемагглютинации
РСК — реакция связывания комплемента
СКВ — системная красная волчанка
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
УВЧ — ультравысокая частота
УГИ — урогенитальные инфекции
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ФНО — фактор некроза опухоли
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
HLA — лейкоцитарный антиген человека

Глава 1

Нормативно-правовое регулирование дерматовенерологической помощи в современных условиях, пути повышения ее качества и доступности для населения

Начавшаяся в 2004 г. административная реформа способствовала модернизации системы здравоохранения. Структурные преобразования осуществляли, руководствуясь Основами законодательства Российской Федерации (РФ) об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 и Федеральными законами № 184-ФЗ от 6 октября 1999 г. «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и № 131-ФЗ от 6 октября 2003 г. «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации».

В Послании к Федеральному Собранию РФ от 26 мая 2004 г. Владимир Путин отметил, что основная стратегическая цель развития отечественного здравоохранения — повышение доступности, качества и эффективности медицинской помощи, направленной на сохранение и укрепление здоровья граждан РФ.

После реформирования системы здравоохранения была разработана система оказания медицинской помощи на трех самостоятельных уровнях: федеральном, государственном и муниципальном. В структуре медицинской помощи выделены четыре основных взаимосвязанных звена: первичная медико-санитарная помощь, скорая медицинская помощь, неотложная медицинская помощь, а также специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь.

В соответствии с Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан специализированная медицинская помощь под-

разделена на два вида — непосредственно специализированную и высокотехнологичную, предусматривающую использование высоких медицинских технологий, перечень которых утверждает федеральный орган исполнительной власти в сфере здравоохранения. Специализированную медицинскую помощь, в том числе высокотехнологичную, оказывают гражданам при заболеваниях, требующих специальных методов диагностики, лечения и использования сложных, уникальных или ресурсоемких медицинских технологий.

В Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан также зафиксировано, что специализированную медицинскую помощь оказывают врачи-специалисты. Разработкой стандартов и порядка оказания медицинской помощи занимается федеральный орган исполнительной власти по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения.

Дерматовенерологическая помощь — неотъемлемая часть специализированной медицинской помощи. Ее оказание предусмотрено в федеральных медицинских учреждениях и находящихся в ведении субъектов РФ.

Дерматовенерологическую медицинскую помощь, предоставляемую за счет средств федерального бюджета, оказывают гражданам РФ в федеральных медицинских учреждениях, перечень которых утвержден Постановлением Правительства РФ от 29 декабря 2004 г. № 872 «О федеральных учреждениях здравоохранения и федеральных учреждениях оздоровительного профиля» с использованием высоких медицинских технологий.

Дерматовенерологическую медицинскую помощь в кожно-венерологических диспансерах и других специализированных медицинских учреждениях, предоставляемую за счет средств бюджетов субъектов РФ, оказывают органы государственной власти субъектов РФ в области охраны здоровья граждан.

Высокотехнологичную медицинскую помощь больным дерматовенерологического профиля оказывают в медицинских организациях субъекта РФ, перечень которых утвержден уполномоченным органом исполнительной власти субъекта РФ.

В расходную часть бюджетов субъектов РФ входят расходы по обеспечению медицинских организаций субъектов РФ лекарственными и иными средствами, изделиями медицинского назначения, иммунобиологическими препаратами и дезинфекционными средствами, а также донорской кровью и ее компонентами.

Медицинские работники первичного звена здравоохранения оказывают первичную медико-санитарную помощь за счет средств местных бюджетов. При подозрении или обнаружении у пациента дерматовенерологического заболевания, в том числе социально значимого, из перечня, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 715 от 1 декабря 2004 г., медицинским работникам первичного звена здравоохранения предписано направлять указанного больного в профильное медицинское учреждение для обследования и, при наличии показаний, лечения. В случае территориальной удаленности дерматовенерологических медицинских учреждений амбулаторное лечение указанной группы больных может проводить врач первичного звена в соответствии с рекомендациями врача-дерматовенеролога.

Расчет затрат на оказание медицинской помощи больным с различными заболеваниями дан в Постановлении Правительства РФ № 286 от 15 мая 2007 г. «О программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2008 год». В дополнение к этому документу руководителям органов управления здравоохранения субъектов РФ направлено информационное письмо № 4888-ВС от 20 июня 2007 г. «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2008 год», в котором отдельно по специальностям дерматологии и венерологии рекомендованы:

- объемы стационарной медицинской помощи по профилям коек (отделений);
- средние показатели для расчета норматива числа посещений в год на 1000 жителей;
- средние показатели для расчета норматива профилактических посещений для взрослых и детей в год на 1000 жителей;
- объемы стационарзамещающих медицинских технологий для расчета норматива пациенто-дней в дневных стационарах в год на 1000 жителей;
- относительные коэффициенты стоимости одного койко-дня госпитализации по профилям коек и уровням оказания медицинской помощи;
- относительные коэффициенты стоимости одного посещения;
- относительные коэффициенты стоимости одного пациенто-дня лечения в дневных стационарах всех типов.

Вследствие разграничений полномочий в сфере здравоохранения изменилась структура организации медицинской помощи, что в свою очередь потребовало обновления отраслевой нормативной правовой базы, регулирующей порядок оказания медицинской помощи в целом. Прежде всего Министерством здравоохранения и социального развития РФ была пересмотрена номенклатура организаций здравоохранения, поскольку различные уровни власти в соответствии с полномочиями должны финансировать из соответствующего бюджета только определенные организации здравоохранения. Требовалось, чтобы каждая организация здравоохранения, входящая в новую номенклатуру, соответствовала уровню бюджетного финансирования и видам оказываемой медицинской помощи согласно возложенным на определенный уровень государственной и муниципальной власти полномочиям.

Приказом Минздравсоцразвития РФ от 7 октября 2005 г. № 627 была утверждена Единая номенклатура государственных и муниципальных учреждений здравоохранения.

Теперь дерматовенерологическую помощь в соответствии с Единой номенклатурой государственных и муниципальных учреждений здравоохранения и вышеуказанными федеральными законами оказывают в кожно-венерологических диспансерах, относящихся к одному из типов лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). Структура оказания дерматовенерологической помощи в ЛПУ схематично представлена на рис. 1-1.

Кожно-венерологический диспансер, как и прежде, — основное ЛПУ, оказывающее медицинскую помощь больным дерматовенерологического профиля и проводящее организационно-методическую работу по данному направлению. Его задачи, структура и функции определены приказом Минздрава РФ от 30 июля 2001 г. № 291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем».

Среди основных задач кожно-венерологического диспансера следует отметить:

- оказание высококвалифицированной специализированной консультативно-диагностической и лечебно-профилактической дерматовенерологической помощи населению административной территории в амбулаторных и стационарных условиях с применением эффективных медицинских технологий и соблюдением диспансерных принципов в работе с больными инфекционными болезнями кожи, венерическими и другими инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП);
- разработку, планирование целевых программ по предупреждению и борьбе с ИППП;
- организационно-методическое руководство при оказании консультативной, диагностической, лечебной и профилактической помощи населению в случае ИППП, дерматозов и заразных кожных заболеваний;
- внедрение в практику современных технологий организации работы, профилактики, диагностики и лечения дерматозов и ИППП.

Приказ Минздравсоцразвития России от 7 октября 2005 г. № 627

Единая номенклатура государственных и муниципальных учреждений здравоохранения



Рис. 1-1. Структура лечебно-профилактических учреждений, на базе которых может быть организовано оказание дерматовенерологической помощи.

В рекомендуемую приказом структуру кожно-венерологического диспансера входят подразделения, каждое из которых выполняет определенные функциональные задачи (табл. 1-1).

Таблица 1-1. Структурные подразделения дерматовенерологических учреждений и их основные направления деятельности

Подразделения кожно-венерологического диспансера	Основные направления деятельности
Амбулаторное отделение	Оказание дерматовенерологической помощи (профилактика, обследование, диагностика, лечение, диспансеризация больных кожными, заразными кожными заболеваниями и инфекциями, передаваемыми половым путем, населению соответствующего субъекта РФ; консультирование специалистов других медицинских организаций, а также выездная консультативная помощь
Стационарное отделение	Лечение больных, нуждающихся в квалифицированном обследовании и лечении, круглосуточном медицинском наблюдении по состоянию здоровья и по эпидемиологическим показаниям
Организационно-методический отдел (кабинет)	Организационно-методическое руководство и обеспечение контроля деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля субъекта РФ; содействие во внедрении в практическую деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля современных технологий; организация и проведение мероприятий, в том числе программно-целевых, по предупреждению инфекций, передаваемых половым путем, и заразных кожных заболеваний среди населения субъекта РФ; осуществление эпидемиологического анализа заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными заболеваниями; оформление учетной и отчетной документации; обучение и переподготовка медицинских кадров; подготовка проектов нормативно-правовых актов и методических документов

Окончание табл. 1-1

Отдел первичной профилактики	Пропаганда безопасного сексуального поведения, направленная на предупреждение распространения инфекций, передаваемых половым путем, включая синдром приобретенного иммунодефицита и гепатиты
Диагностическая лаборатория	Проведение лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, заразных кожных болезней, а также проведение других лабораторных исследований; осуществление внешнего контроля качества лабораторной диагностики; участие в системе мониторинга чувствительности возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, к антибактериальным препаратам
Отделение периодических профилактических медицинских осмотров	Проведение обязательных предварительных при поступлении на работу и периодических медицинских обследований для предотвращения распространения инфекционных и паразитарных заболеваний
Косметологическое отделение (кабинет)	Завершение лечения и реабилитация больных с кожной патологией (угревой сыпью, себореей, псориазом волосистой части головы, заболеваниями волос, доброкачественными новообразованиями, гиперпигментацией и другими болезнями кожи) с использованием наружных косметических средств, манипуляций и косметологической аппаратуры; осуществление мероприятий лечебной (консервативной и оперативной) гигиенической и профилактической косметологии
Прочие структурные подразделения (финансово-экономическая служба, гараж, медицинский архив, пищеблок, хозяйственные службы и т.д.)	Основные направления деятельности зависят от функционального назначения подразделения

Приказом Минздравсоцразвития РФ от 13 октября 2005 г. № 633 «Об организации медицинской помощи» определена возможность проведения специализированной, в том числе высокотехнологичной дерматовенерологической помощи в федеральных медицинских учреждениях (научно-исследовательских институтах, клиниках государственных образовательных учреждений высшего профессионального образования) и учреждениях здравоохранения субъектов РФ (диспансерах, специализированных больницах, госпиталях, центрах, специализированных домах ребенка), что схематично представлено на рис. 1-2.



Рис. 1-2. Схема организации дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации.

Издание нормативных правовых актов Правительства РФ, а также ведомственных нормативных правовых актов и методических документов позволило более четко определить основные обязательства субъектов РФ и меру их ответственности за оказание медицинской помощи, в том числе дерматовенерологической, населению.

Модернизация системы здравоохранения преследовала две взаимосвязанные цели — обеспечение доступности и повышение качества медицинской помощи населению. Однако в ходе реализации намеченных мероприятий по разграничению полномочий в некоторых субъектах РФ специализированные медицинские учреждения оказались малодоступными для населения из-за их территориальной удаленности. Сделать более доступной дерматовенерологическую медицинскую помощь для населения муниципальных образований и городских округов можно, опираясь на действующее законодательство, в частности на Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан № 131-ФЗ «Об общих принципах организации местного самоуправления в РФ», а также приказы Минздравсоцразвития № 627 «Об утверждении Единой номенклатуры государственных и муниципальных учреждений здравоохранения» и № 633 «Об организации медицинской помощи».

В отдельных субъектах РФ вопрос обеспечения доступности дерматовенерологической помощи решают с помощью законодательных актов.

По Закону Тюменской области от 28 декабря 2004 г. № 333 «Об организации медицинской помощи населению Тюменской области» специализированную медицинскую помощь в кожно-венерологических и других специализированных медицинских организациях (за исключением федеральных специализированных медицинских организаций, перечень которых утвержден Правительством РФ) организуют органы государственной власти Тюменской области в сфере здравоохранения. Исполнительные органы наделены полномочиями по установлению региональных стандартов медицинской помощи, обеспечивающих ее качество на уровне не ниже федеральных стандартов. Исполнительная власть также ответственна за утверждение и реализацию областных целевых программ по развитию здравоохранения и оказанию медицинской помощи.

Специализированная медицинская помощь в Тюменской области отнесена к отдельному виду медицинской помощи. Ее осуществляют за счет средств обязательного медицинского страхования и/или областного бюджета в соответствии с территориальной программой государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи. Государственный заказ на эту помощь размещают в кожно-венерологических и других специализированных медицинских организациях (включая организации, имеющие профильные отделения или обслуживающие определенные контингенты пациентов) государственной системы здравоохранения, а также в организациях частной системы здравоохранения. Правительство Тюменской области утверждает Перечень медицинских организаций, оказывающих в Тюменской области специализированную медицинскую помощь. Гражданам Тюменской области, страдающим социально значимыми заболеваниями и заболеваниями, представляющими опасность для окружающих, медико-социальная помощь может быть оказана за счет средств обязательного медицинского страхования и/или областного бюджета путем размещения государственного заказа в организациях государственной системы и/или в организациях муниципальной и частной систем здравоохранения.

На территории Воронежской области проблему доступности специализированной медицинской помощи для населения муниципальных образований и городских округов решили иначе. Там принят Закон Воронежской области от 7 июля 2006 г. № 68-ОЗ «О наделении органов местного самоуправления муниципальных районов и городских округов Воронежской области отдельными государствен-

ными полномочиями Воронежской области по организации оказания отдельных видов специализированной медицинской помощи». Например, органы местного самоуправления имеют право в течение неограниченного срока осуществлять на подведомственной территории переданные им государственные полномочия по организации дерматовенерологической и других видов специализированной медицинской помощи (конкретный объем передаваемых государственных полномочий для каждого вида помощи и наименования муниципальных образований приведены отдельно в приложении к закону).

Органы государственной власти Воронежской области в обязательном порядке осуществляют контроль над выполнением органами местного самоуправления государственных полномочий и оказывают им методическую помощь.

Финансирование государственных полномочий, переданных органам местного самоуправления, осуществляют за счет субвенций, предоставляемых местным бюджетам из областного. Указанные субвенции расходуют в порядке, установленном нормативным правовым актом администрации Воронежской области. Расчет нормативов для определения общего объема субвенций, предоставляемых местным бюджетам из областного для осуществления государственных полномочий, производят в соответствии с методикой, определенной законом области.

Таким образом, в рамках существующего нормативно-правового регулирования созданы все условия для обеспечения доступности специализированной, в том числе дерматовенерологической медицинской помощи населению РФ.

Одно из необходимых условий осуществления медицинской деятельности — наличие соответствующей лицензии. Процессы структурной перестройки системы здравоохранения оказали значительное влияние и на порядок лицензирования медицинской деятельности.

К основным принципам лицензирования, определенным Федеральным законом от 8 августа 2001 г. № 128-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности», отнесены:

- ✧ единство экономического пространства;
- ✧ единый порядок лицензирования;
- ✧ единые лицензионные требования и условия;
- ✧ гласность, открытость и соблюдение законности при осуществлении процедуры лицензирования.

В соответствии с этим законом изданы постановления:

- ✧ от 11 февраля 2002 г. № 135 «О лицензировании отдельных видов деятельности»;
- ✧ от 26 января 2006 г. № 45 «Об организации лицензирования отдельных видов деятельности»;
- ✧ от 22 января 2007 г. № 30 «Об утверждении положения о лицензировании медицинской деятельности». В постановлении Правительства РФ от 22 января 2007 г. № 30 помимо самого положения дан Перечень работ (услуг) при осуществлении медицинской деятельности, порядок организации которых определен приказом Минздравсоцразвития РФ от 10 мая 2007 г. № 323 «Об утверждении Порядка организации работ (услуг), выполняемых при осуществлении доврачебной, амбулаторно-поликлинической (в том числе первичной медико-санитарной помощи, медицинской помощи женщинам в период беременности, во время и после родов, специализированной медицинской помощи), стационарной (в том числе первичной медико-санитарной помощи, медицинской помощи женщинам в период беременности, во время и после родов, специализированной медицинской помощи), скорой и скорой специализированной (санитарно-авиационной), высокотехнологичной, санаторно-курортной медицинской помощи».

Порядок организации работ (услуг) при осуществлении медицинской деятельности



Рис. 1-3. Схема организации работ (услуг) при осуществлении медицинской деятельности в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ здравоохранения и социального развития РФ от 10 мая 2007 г. № 323.

Работы (услуги) по дерматовенерологии и терапевтической косметологии оказывают также при осуществлении санаторно-курортной помощи. Схема оказания работ (услуг) представлена на рис. 1-3.

Лицензирование медицинской деятельности находится в ведении Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (лицензирующего органа). В связи с продолжающимися процессами разграничения полномочий в сфере здравоохранения с 1 января 2008 г. лицензирование медицинской деятельности осуществляют органы исполнительной власти субъектов РФ в соответствии с полномочиями, переданными согласно Федеральному закону от 29 декабря 2006 г. № 258-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ в связи с совершенствованием разграничения полномочий».

Постановлением Правительства РФ от 22 января 2007 г. № 30 определен круг грубых нарушений лицензионных требований и условий, предполагающих наложение на совершивших нарушение административного взыскания или приостановления лицензии решением суда. В общую схему организации лицензирования медицинской деятельности входит Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития и ее территориальные органы в субъектах РФ, а также комиссии по лицензированию медицинской деятельности, решения которых носят для лицензирующего органа рекомендательный характер. Контроль лицензионной деятельности проводят по трем основным направлениям: соблюдению прав собственности и авторских прав, поддержанию надлежащего уровня профессиональной подготовки специалистов и уровню материально-технического обеспечения учреждений и организаций.

Объектами лицензирования медицинской деятельности могут быть:

- федеральные медицинские учреждения;

- ✧ медицинские организации, находящиеся в ведении субъектов РФ и муниципальных образований;
- ✧ частные медицинские организации.

В соответствии с действующими нормативными правовыми актами лицензируемые работы (услуги) по дерматовенерологии, клинической и лабораторной микологии, терапевтической и хирургической косметологии отнесены к специализированной медицинской помощи. Оказание вышеуказанных работ (услуг) возможно при осуществлении амбулаторно-поликлинической и стационарной медицинской помощи.

Учитывая острую потребность населения страны в высокотехнологической медицинской помощи, в том числе при заболеваниях кожи, Минздравсоцразвития РФ ежегодно формирует государственное задание для федеральных медицинских учреждений на оказание соответствующих видов такой помощи. Для обеспечения ее высокого качества в соответствующих нормативных правовых актах предусмотрено выделение работ (услуг) по дерматовенерологии при оказании высокотехнологичной медицинской помощи.

Следует отметить, что лицензировать медицинскую деятельность при осуществлении специализированной медицинской помощи на базе медицинских учреждений муниципальных образований можно только при подтверждении передачи соответствующих государственных полномочий (как это было сделано в Воронежской области) и финансового обеспечения расходов, связанных с осуществлением переданных на муниципальный уровень государственных полномочий.

К настоящему моменту закончено формирование нормативно-правой базы организации лицензирования медицинской деятельности. Основная задача на среднесрочную перспективу — отработка данного механизма и совершенствование требований к осуществлению, в том числе дерматовенерологической медицинской помощи.

Важное место в процессе лицензирования медицинской деятельности занимает подготовка специалистов с высшим медицинским и со средним специальным образованием. В 2007 г. внесены изменения в приказ Минздрава РФ от 27 августа 1999 г. № 337 «О номенклатуре специальностей в учреждениях здравоохранения РФ», которые прежде всего коснулись Номенклатуры (классификатора) специальностей специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием в учреждениях здравоохранения РФ. Как и прежде, основной врачебной специальностью названа дерматовенерология, в качестве требующих дополнительной подготовки выбраны клиническая и лабораторная микологии. Иных специальностей дерматовенерологического профиля для специалистов с высшим медицинским образованием действующими нормативными правовыми актами не предусмотрено. Неоднократные обращения специалистов в адрес федеральных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения относительно введения новой, искусственно обособленной специальности на основе дерматовенерологии и пластической хирургии не были поддержаны.

Еще одна обязательная составляющая организации дерматовенерологической помощи в современных условиях — разработка и внедрение стандартов медицинской помощи, под которыми понимают нормативные документы, содержащие требования к выполнению медицинской помощи больным при определенных заболеваниях, с определенными синдромами или в определенных клинических ситуациях. Виды подобных документов представлены на рис. 1-4.

Стандартизация — основа механизма финансового обеспечения медицинской помощи, ориентированной на конечный результат. Медицинские стандарты необходимы также:

- ✧ для обеспечения гарантии безопасности используемых медицинских технологий и адекватного качества медицинских услуг;



Рис. 1-4. Основные документы по стандартизации, используемые при осуществлении медицинской деятельности.

- ✧ достижения совместимости организационных и информационных технологий, медицинских услуг, лекарственных средств и медицинской техники, установления единых требований к квалификации персонала, экономическим аспектам;
- ✧ контроля качества медицинской помощи.

Таким образом, медицинские стандарты служат гарантией обеспечения населения бесплатной медицинской помощью и призваны облегчить переход от сметного принципа содержания медицинских учреждений к системе оплаты за объем и качество оказанной медицинской помощи.

В соответствии с Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 установление стандартов медицинской помощи, стандартов оснащения организаций здравоохранения медицинским оборудованием и других федеральных стандартов в сфере здравоохранения отнесено к полномочиям федерального уровня.

Органы государственной власти субъектов РФ имеют право устанавливать региональные стандарты медицинской помощи на уровне не ниже федеральных стандартов, утверждаемых федеральным органом исполнительной власти, вырабатывающим государственную политику и осуществляющим нормативно-правовое регулирование в сфере здравоохранения, и осуществлять контроль над их соблюдением.

Минздравсоцразвития РФ вырабатывает и утверждает стандарты медицинской помощи, включающие обязательный перечень лечебно-диагностических процедур и лекарств, а также минимальные требования к условиям оказания медицинской помощи. Пациент оплачивает только дополнительную медицинскую помощь и услуги, обеспечивающие повышенный уровень комфортности ее получения.

Медицинские стандарты (протоколы ведения больных) позволяют определить четкий алгоритм диагностики, лечения, а также спектр диагностических и лечебных мероприятий, оказываемых больным. Использование медицинских стан-

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI KUTUBXONASI № 39922
II.MIY-TIBIY ADABIYOTLAR

дартов на территории РФ гарантирует соблюдение единых требований к порядку профилактики, диагностики и лечения больных, приводит к унификации расчетов стоимости медицинской помощи, разработки базовых программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги. Стандарты — пример высокой степени обобщения подходов к оказанию медицинской помощи пациенту с определенным заболеванием. Вместе с тем выбор критериев подхода различен в зависимости от формы течения заболевания.

Основу медицинских стандартов составляют требования к оказанию медицинских услуг определенным категориям пациентов с конкретным заболеванием, синдромом или в обозначенной клинической ситуации. Разделение медицинских услуг на обязательные и дополнительные обусловлено требованиями равного доступа всех граждан РФ к получению необходимого объема медицинской помощи. Обязательные медицинские (диагностические и лечебные) услуги, входящие в Перечень, подлежат выполнению на всей территории РФ, а сам перечень этих услуг не может быть сокращен. Критерием включения медицинских технологий в стандарт служат успешные результаты качественных клинических исследований.

В целях унификации подходов к разработке стандартов медицинской помощи на федеральном уровне утверждена Номенклатура работ и услуг в здравоохранении, объединившая классификаторы «Простые медицинские услуги», «Сложные медицинские услуги», «Манипуляции, исследования, процедуры и работы в здравоохранении» и «Услуги медицинского сервиса», а также стандарт «Сложные и комплексные медицинские услуги. Состав». В приложении к Номенклатуре содержится Реестр медицинских услуг с условными единицами трудозатрат.

Протокол ведения больного — комплексный и открытый нормативный документ федерального уровня, устанавливающий требования к технологии выполнения медицинской помощи больному при определенном заболевании, синдроме или в определенной клинической ситуации в соответствии с концепцией медицины, основанной на доказательствах. Важной составляющей протокола ведения больного выступают перечни работ (услуг) в здравоохранении и лекарственных средств. Каждый перечень состоит из двух частей: основной — минимального набора работ (услуг), оказываемых пациенту независимо от особенностей течения заболевания, и лекарственных средств, а также дополнительной (или рекомендуемой) части, содержащей набор работ (услуг), лекарственных средств, применение которых обусловлено особенностями течения заболевания и возможностями медицинского учреждения. К настоящему моменту утверждено четыре протокола ведения больных по вопросам оказания дерматовенерологической помощи. Три из них — «Чесотка», «Гонококковая инфекция» и «Сифилис» — изданы в виде отраслевых стандартов медицинской помощи, признанных Минюстом РФ не нуждающимися в государственной регистрации. Протокол ведения больных урогенитальным трихомонозом в связи с выходом Федерального закона от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании» потерял статус отраслевого стандарта.

Клинико-экономический протокол (матрица) содержит формализованное описание минимально необходимого объема медицинской помощи приемлемого качества, оказание которой должно быть обеспечено пациенту с конкретной нозологической формой (заболеванием), определенным синдромом или в конкретной клинической ситуации. В структуре клинико-экономического протокола выделяют:

- ✧ перечень услуг с указанием их обязательности и альтернативности частоты и кратности (отдельно для диагностики заболевания и для лечения заболевания и контроля эффективности);
- ✧ перечень лекарств с указанием обязательности и альтернативности, частоты применения и эквивалентных курсовых доз;

- маршрутизацию (кто какие услуги выполняет);
- правила оказания медицинской помощи.

К настоящему моменту Минздравсоцразвития РФ утвердило более 80 подобных матриц для амбулаторно-поликлинических условий, 14 из них затрагивают вопросы организации дерматовенерологической помощи при сифилисе, гонококковой инфекции, микозе ногтей, атопическом дерматите, дисгидротической экземе, генитальном герпесе, чесотке, урогенитальном трихомонозе, псориазе, псориатической артропатии, акне, опоясывающем лишае, роже, абсцессе кожи, фурункуле и карбункуле.

В течение 2005–2006 гг. Минздравсоцразвития РФ утверждено более 300 стандартов организации высокотехнологичной медицинской помощи. В соответствии с Перечнем высокотехнологичных видов медицинской помощи были разработаны стандарты оказания дерматовенерологической помощи при атопическом дерматите, псориазе, псориатической артропатии, красном плоском лишае, пузырчатке, локализованной склеродермии, красном отрубевидном волосяном лишае, пиодермии и лучевом дерматите. Также Минздравсоцразвития РФ разработаны стандарты оказания санаторно-курортной помощи, в том числе больным дерматитом и экземой, папулосквамозными нарушениями, крапивницей, эритемой и другими болезнями кожи и подкожной клетчатки.

Следует отметить, что с 1 января 2008 г. органы государственной власти субъектов РФ наделены полномочиями РФ по осуществлению контроля соответствия качества оказываемой медицинской помощи установленным федеральным стандартам в сфере здравоохранения (за исключением контроля качества высокотехнологичной медицинской помощи, а также медицинской помощи, оказываемой в федеральных организациях здравоохранения, полномочиями по осуществлению которых наделены органы власти РФ).

Следующим этапом стандартизации в здравоохранении станет разработка стандартов специализированной медицинской помощи, необходимых для реализации пилотного проекта, направленного на модернизацию стационарной помощи. К настоящему моменту их издано около 90, в ближайшее время их количество возрастет до 200. Внедрение стандартов специализированной медицинской помощи позволит рассчитать нормативы финансовых затрат на стационарную медицинскую помощь при формировании персонифицированных счетов за лечение больного в соответствии со стандартом и с учетом конечного результата.

В структуру нормативов финансовых затрат закладывают стоимость простых медицинских услуг, которую можно определить несколькими способами. Например, стоимость простых медицинских услуг может быть вычислена исходя из общего фонда бюджетного финансирования учреждений здравоохранения, хотя более предпочтителен вариант расчета этой стоимости на основе единого реестра стоимости простых услуг.

В итоге медицинскую организацию будут финансировать по реестру, составленному на основе персонифицированных счетов за каждого пролеченного больного.

Основная цель пилотного проекта по модернизации стационарной медицинской помощи состоит в оптимизации управления расходами на стационарную медицинскую помощь и повышении уровня оплаты труда медицинских работников, оказывающих стационарную помощь. Это, несомненно, будет стимулировать врачей-специалистов к профессиональному росту, способствовать повышению качества оказываемой ими медицинской помощи, а также созданию и внедрению новых методов диагностики и лечения.

Основные направления реализации пилотного проекта, направленного на повышение качества услуг в сфере здравоохранения, определены Правительством РФ. К ним относят:

- ориентацию на конечный результат с поэтапным переходом учреждений здравоохранения, участвующих в реализации пилотного проекта, преиму-

щественно на одноканальное финансирование через систему обязательного медицинского страхования;

- обеспечение финансирования стационарной медицинской помощи в соответствии с нормативами финансовых затрат, рассчитанными на основе стандартов медицинской помощи, с учетом оценки качества оказанной медицинской помощи;
- частичную аккумуляцию средств для оплаты медицинской помощи на уровне амбулаторно-поликлинических учреждений на основе финансирования по подушевому нормативу и создание системы внутри- и межучрежденческих взаиморасчетов;
- реформирование оплаты труда медицинских работников в зависимости от конечных результатов труда;
- обеспечение учета объема оказанной медицинской помощи и оценки ее качества.

От реализации пилотного проекта по модернизации стационарной медицинской помощи ожидают экономического и социального эффекта. Экономический эффект будет заключаться:

- в снижении стоимости медицинских услуг благодаря рациональному использованию расходных материалов и сокращению времени, затрачиваемого на лечение пациента, рациональном использовании расходных и иных материалов;
- расширении тарифа за оказанную медицинскую помощь в системе обязательного медицинского страхования;
- снижении уровня госпитализации, повышении ответственности участковых врачей и врача общей практики за здоровье пациента, совершенствовании профилактики на основе развития мотивации к здоровому образу жизни;
- сокращении необоснованных выплат страховым компаниям;
- эффективном управлении «Листом ожидания» и в оптимальной работе койко-места;
- прозрачности управления, эффективным использованием имеющихся ресурсов (как человеческих, так и материальных);
- оптимизации расходов на обучение и переподготовку специалистов;
- сокращении расходов благодаря внедрению единого архива диагностических и лабораторных исследований.

Ожидаемый социальный эффект заключается прежде всего в повышении качества и скорости оказания медицинской помощи, а также в сведении к минимуму неоправданных с медицинской точки зрения услуг, предоставляемых пациенту.

Среди механизмов управления современным здравоохранением особого внимания заслуживают программно-целевые методы.

В соответствии с Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 гражданам, страдающим социально значимыми заболеваниями, оказывают медико-социальную помощь и обеспечивают диспансерное наблюдение в соответствующих ЛПУ бесплатно или на льготных условиях. К таким заболеваниям постановлением Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 отнесены ИППП.

Федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий нормативно-правовое регулирование в сфере здравоохранения, определяет виды и объем медико-социальной помощи, предоставляемой гражданам, страдающим социально значимыми заболеваниями. Органы государственной власти субъектов РФ определяют меры социальной поддержки при оказании медико-социальной помощи и лекарственном обеспечении гражданам, страдающим социально значимыми заболеваниями.

Финансовое обеспечение мероприятий по оказанию медико-социальной помощи гражданам, страдающим социально значимыми заболеваниями (за исключением помощи, оказываемой федеральными специализированными медицинскими учреждениями, перечень которых утверждает российское правительство), – расходное обязательство субъектов РФ. Указанные заболевания влияют на демографическую ситуацию, и борьба с ними на государственном уровне требует выработки четкого подхода, обеспечивающего системность, последовательность и высокую результативность. Основа такого подхода заложена в программе социально-экономического развития РФ на среднесрочную перспективу и плане действий по ее реализации.

Финансирование мероприятий для решения указанных задач происходит в рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения и федеральных целевых программ за счет привлечения средств субъектов РФ, займов Всемирного банка, грантов Глобального фонда и других негосударственных источников.

Подходы к программному решению проблемы ИППП в новых экономических и социально-политических условиях начали формировать с 1995 г., когда широко обсуждали социально- и технико-экономическое обоснование необходимости решения данного вопроса.

В 1995–2002 гг. были предприняты попытки нивелировать тяжелые социальные последствия экономического кризиса, сделать ситуацию с ИППП контролируемой. В этот же период складывалась вертикаль управления основными процессами борьбы с социально значимыми заболеваниями: были созданы федеральные центры, осуществлены мероприятия по подготовке кадров, усовершенствована нормативно-правовая база, начата реализация мероприятий по укреплению материально-технической базы федеральных научно-исследовательских институтов и ЛПУ субъектов РФ. Однако из-за недостаточного финансирования программных мероприятий из федерального бюджета (около 40% утвержденного Правительством РФ и 10% – необходимого), а также практического отсутствия их финансирования из бюджетов субъектов РФ перелома эпидемической ситуации достичь не удалось. В этот период были созданы предпосылки к стабилизации эпидемической ситуации по основным социально значимым заболеваниям.

Осознавая необходимость более решительных и скоординированных действий по борьбе с социально значимыми заболеваниями, Правительство РФ включило подпрограмму «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» в состав Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002–2006 годы)», утвержденной постановлением Правительства РФ от 13 ноября 2001 г. № 790. Реализация данной подпрограммы активизировала действия органов исполнительной власти субъектов РФ по утверждению и реализации аналогичных подпрограмм.

Целью подпрограммы были стабилизация и последующее улучшение эпидемической обстановки, связанной с распространением ИППП. Основные мероприятия подпрограммы представлены на рис. 1-5.

Государственным заказчиком-координатором программы в целом выступало Минздравсоцразвития РФ здравоохранения и социального развития РФ, государственными заказчиками подпрограммы – Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, Федеральная служба исполнения наказаний.

В соответствии с решением Правительства РФ на реализацию подпрограммы в течение всего периода планировали затратить 5 243,95 млн рублей (в ценах 2002 г.), из которых: 986,42 млн рублей – из федерального бюджета; 4159,06 млн рублей – из бюджетов субъектов РФ; 98,47 млн рублей – из внебюджетных источников.



Рис. 1-5. Перечень мероприятий подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения инфекций, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002–2006 гг.)».

На проведение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ за счет средств федерального бюджета планировали затратить 227,22 млн, а на прочие расходы — 5016,73 млн рублей.

На первом этапе (2002–2004 гг.) должны были быть проведены мероприятия по профилактике, диагностике, раннему выявлению, лечению заболеваний социального характера; основные научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы; укреплена материально-техническая база ЛПУ, а также обеспечено повышение квалификации медицинских работников в области предупреждения и борьбы с заболеваниями социального характера. На следующем этапе реализации (2005–2006 гг.) необходимо было продолжить начатые мероприятия, а также провести мероприятия по реабилитации больных, разработке и внедрению в медицинскую практику результатов научно-исследовательских работ и новых технологий.

К сожалению, в связи со скудным финансовым обеспечением мероприятий Федеральной целевой программы в целом и полным отсутствием финансирования мероприятий подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» вплоть до 2004 г. намеченные планы не были реализованы в полном объеме. Фактически подпрограмму финансировали только последние три года реализации, причем даже без учета инфляции объемы финансирования не достигли намеченных.

Тем не менее реализация мероприятий подпрограммы позволила стабилизировать эпидемическую ситуацию в РФ и снизить к 2006 г. уровень заболеваемости по сравнению с 2002 г.:

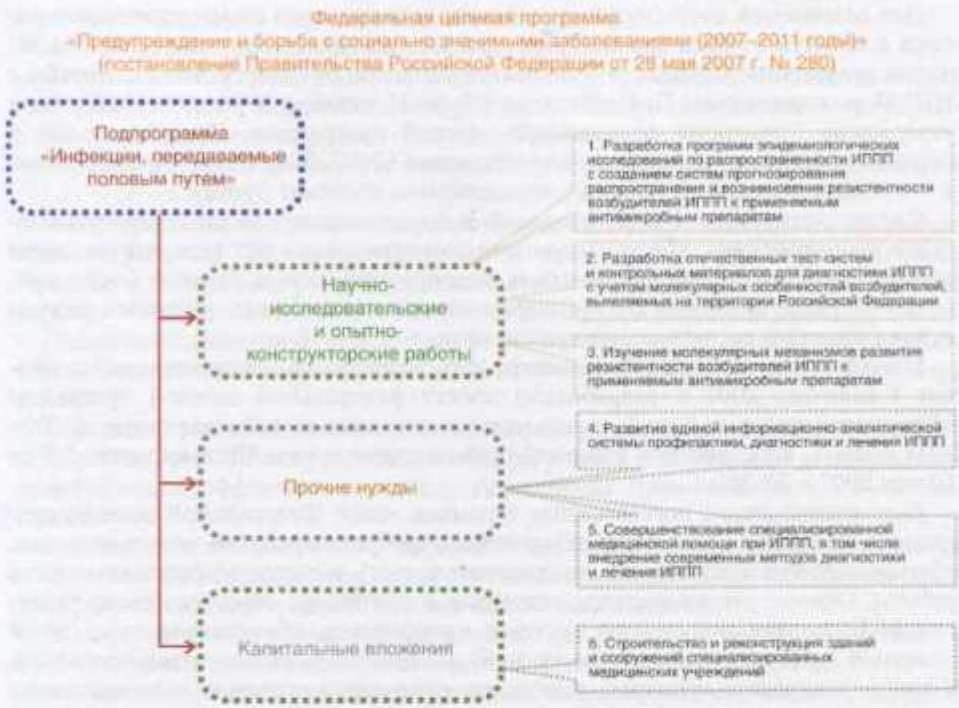

Рис. 1-6. Структура подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путём» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)».

- сифилисом — с 171 283 случаев (119,9 случая на 100 тыс. населения) до 97 893 случаев (68,8 случая на 100 тыс. населения);
- гонореей — с 134 950 случаев (94,4 случая на 100 тыс. населения) до 101 798 случаев (71,5 случая на 100 тыс. населения);
- трихомонозом — с 405 508 случаев (283,8 случая на 100 тыс. населения) до 305 884 случаев (214,9 случая на 100 тыс. населения);
- урогенитальным хламидиозом — с 153 524 случаев (107,4 случай на 100 тыс. населения) до 136 469 случаев (95,9 случая на 100 тыс. населения).

Заболеваемость сифилисом среди подростков снизилась на 26,3%, гонококковой инфекцией — на 22,3%; заболеваемость сифилисом детей в возрасте до 14 лет — на 35,6%, гонококковой инфекцией — на 36,1%.

Также были достигнуты целевые индикаторы и показатели реализации подпрограммы, рекомендованные письмом Минэкономразвития РФ от 24.04.2006 № 14250-11-02/05, — снизилась заболеваемость сифилисом и гонореей у детей.

Достижению указанных показателей способствовало выполнение основного комплекса мероприятий подпрограммы:

- по созданию системы мониторинга и контроля распространения ИППП;
- проведению широкомасштабной профилактической работы;
- внедрению системы контроля качества диагностики ИППП;
- повышению качества работы лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП, а также стандартизации деятельности всех этапов лабораторных исследований и обучению персонала;
- укреплению материально-технической базы учреждений, оказывающих дерматовенерологическую помощь населению РФ.

Для сохранения достигнутых результатов и реализации государственной политики в области охраны здоровья граждан как основного достояния РФ, обеспечения комплексного подхода к решению вопросов предупреждения и борьбы с ИППП распоряжением Правительства РФ от 11 декабря 2006 г. № 1706-р была утверждена Концепция федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)», с включенной в нее подпрограммой «Инфекции, передаваемые половым путем».

Следует отметить, что полученный в здравоохранении опыт программно-целевого управления убедительно продемонстрировал, что недоучет значения ресурсного обеспечения программных мероприятий на всех уровнях финансирования нарушает основные его принципы, не позволяет сконцентрировать ресурсы и, как следствие, достичь поставленной цели.

Минздравсоцразвития РФ совместно с государственными заказчиками в течение I квартала 2007 г. разработало проект федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)», впоследствии утвержденной постановлением Правительства РФ от 10 мая 2007 г. № 280.

Выполнение задач, поставленных в рамках новой Федеральной целевой программы, начиная с ближайшей перспективы, требует выработки четких подходов, обеспечивающих системность, последовательность и высокую результативность работы. Основы такого подхода заложены в принципах стратегического управления. Благодаря пониманию системы приоритетов, сбалансированных целей основной и обеспечивающей (ресурсной) деятельности можно четко обосновать и конкретизировать основные задачи, стоящие перед отраслью, и их системное решение. Только система приоритетов, выраженная в индикативных показателях, пронизывающая все уровни управления, позволит планировать ресурсное обеспечение и развитие ресурсного потенциала на долгосрочный период, обосновать основные направления развития ресурсной базы здравоохранения, разработать организационные и управленческие механизмы и реализовать их с наибольшей эффективностью.

Государственный заказчик-координатор программы — Минздравсоцразвития РФ, государственные заказчики подпрограммы — Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, Федеральная служба исполнения наказаний, Федеральное агентство по высокотехнологичной медицинской помощи.

Цель подпрограммы заключается в снижении заболеваемости ИППП. Задачи подпрограммы:

- ✧ совершенствование методов профилактики ИППП, включая разработку информационных материалов и образовательных программ для населения;
- ✧ разработка и внедрение современных методов диагностики, лечения и реабилитации при ИППП;
- ✧ совершенствование системы мониторинга устойчивости возбудителей ИППП к применяемым лекарственным средствам;
- ✧ совершенствование качества лабораторной диагностики возбудителей ИППП;
- ✧ строительство и реконструкция специализированных медицинских учреждений и оснащение их современным медицинским и технологическим оборудованием.

В отличие от предшествовавшей подпрограммы постановлением Правительства РФ были утверждены следующие целевые индикаторы и показатели подпрограммы:

- ✧ заболеваемость сифилисом на 100 тыс. населения;
- ✧ заболеваемость сифилисом в исправительных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний на 100 тыс. человек;

- ✧ заболеваемость сифилисом на 100 тыс. детей;
- ✧ заболеваемость гонореей на 100 тыс. детей;
- ✧ доля специализированных медицинских учреждений, осуществляющих мониторинг изменчивости возбудителей ИППП, в общем количестве учреждений дерматовенерологического профиля;
- ✧ количество подростковых специализированных центров профилактики и лечения ИППП.

Всего на весь период реализации подпрограммы Правительством РФ предусмотрено затратить 3 718,4 млн рублей, в том числе: за счет средств федерального бюджета – 1514,5 млн рублей (капвложения – 636,8; НИОКР – 170,7; прочие расходы – 707,0); за счет бюджетов субъектов РФ – 2 203,9 млн рублей.

Ожидаемый экономический эффект от реализации мероприятий подпрограмм, обусловленный снижением уровня заболеваемости ИППП, – около 56,8 млрд рублей.

Основные программные мероприятия подпрограммы представлены на рис. 1-6.

Конечные результаты реализации подпрограммы и показатели ее социально-экономической эффективности также определены Правительством РФ. К ним относят:

- ✧ снижение заболеваемости сифилисом до 50,1 случая на 100 тыс. населения, в том числе в исправительных учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний – до 150 случаев на 100 тыс. человек;
- ✧ снижение заболеваемости сифилисом – до 7,3 случая на 100 тыс. детей;
- ✧ снижение заболеваемости гонореей – до 11,5 случая на 100 тыс. детей;
- ✧ увеличение доли специализированных медицинских учреждений, осуществляющих мониторинг изменчивости возбудителей ИППП, в общем количестве учреждений дерматовенерологического профиля – до 60%;
- ✧ увеличение количества подростковых специализированных центров профилактики и лечения ИППП – до 55.

В рамках мероприятий подпрограммы предусмотрены:

- ✧ строительство и реконструкция федеральных медицинских специализированных учреждений;
- ✧ разработка программ эпидемиологических исследований по распространению ИППП и систем по прогнозированию распространения и возникновения резистентности возбудителей этих инфекций к применяемым антимикробным препаратам;
- ✧ разработка тест-систем и контрольных материалов для диагностики ИППП с учетом молекулярных особенностей возбудителей, обнаруживаемых на территории РФ;
- ✧ изучение молекулярных механизмов развития резистентности возбудителей ИППП к применяемым антимикробным препаратам;
- ✧ развитие единой информационно-аналитической системы профилактики, диагностики и лечения ИППП;
- ✧ совершенствование специализированной медицинской помощи при ИППП.

Эффективным механизмом управления реализацией мероприятий Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007–2011 годы» в целом и отдельных подпрограмм в частности служит Координационный совет. Положение о Координационном совете и его персональный состав утверждены приказом Минздравсоцразвития РФ от 18 июня 2007 г. № 424. В состав Совета входят заинтересованные специалисты государственного заказчика-координатора программы, государственных заказчиков, а также главные внештатные специалисты-эксперты Минздравсоцразвития РФ и ведущие ученые страны.

Координационный совет осуществляет следующие функции:

- ✧ вырабатывает предложения по тематике и объемам финансирования заказов на поставки товаров, выполнение работ и оказание услуг в рамках программы;
- ✧ рассматривает материалы о ходе реализации программы;
- ✧ организует проверки выполнения мероприятий, целевого и эффективного использования средств, выделяемых на их реализацию;
- ✧ подготавливает рекомендации по эффективному осуществлению мероприятий программы с учетом хода ее реализации и тенденций социально-экономического развития РФ;
- ✧ выявляет научные, технические и организационные проблемы в ходе реализации программы;
- ✧ рассматривает результаты экспертизы проектов и мероприятий, предлагаемых для реализации в очередном финансовом году в части их содержания и стоимости.

Для эффективного взаимодействия государственного заказчика-координатора программы с государственными заказчиками и исполнителями мероприятий программы начата проработка вопроса о создании Дирекции по управлению программой.

Как было сказано выше, благодаря программно-целевым методам управления в стране к 2006 г. наметилась некоторая тенденция к уменьшению распространенности ИППП. В то же время заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки продолжала расти. Также в стране было зарегистрировано увеличение заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований кожи. Данные показатели росли быстрее аналогичных показателей других, наиболее типичных локализаций — заболеваний простаты у мужчин и молочной железы у женщин.

В рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения, стартовавшего 1 января 2006 г., было выделено профилактическое направление. Среди мероприятий в этой области — дополнительные диспансеризация и периодические медицинские осмотры работающих граждан. В 2006 г. дополнительной диспансеризацией были охвачены граждане в возрасте 35–55 лет, работающие в государственных и муниципальных учреждениях сферы образования, здравоохранения, социальной защиты, культуры, физической культуры и спорта, в научно-исследовательских учреждениях. Дополнительные периодические медицинские осмотры были проведены среди работников, занятых на работах с вредными и/или опасными производственными факторами в угольной промышленности, машиностроительной и металлообрабатывающей отраслях, металлургии, транспорте и связи.

Нормативными правовыми актами Правительства РФ, Минздравсоцразвития РФ и подведомственных ему федеральных органов исполнительной власти были определены правила проведения (порядок, объем проведения мероприятий и мониторинг их осуществления), а также финансового обеспечения (правила финансирования и нормативы затрат) мероприятий дополнительной диспансеризации. В эти мероприятия были включены осмотр врачами-специалистами (эндокринологом, офтальмологом, неврологом, хирургом, урологом — мужчин, акушером-гинекологом — женщин), а также лабораторные и функциональные исследования (клинический анализ крови, мочи, исследование уровня холестерина, сахара крови, электрокардиография, флюорография, маммография — для женщин в возрасте 40–55 лет 1 раз в 2 года). Врач-дерматовенеролог проводил осмотр только при наличии показаний и для уточнения предварительного диагноза.

В таких субъектах РФ, как Смоленская, Ростовская, Пензенская области, республиках Хакассия, Мордовия, Татарстан мероприятиями дополнительной диспан-

серизации было охвачено свыше 80–90% граждан, подлежащих ей, в то время как в Читинской, Кировской Костромской, Тульской областях были осмотрены лишь 10–15%. В Ненецком, Чукотском автономных округах, Кабардино-Балкарской Республике дополнительную диспансеризацию не проводили из-за отсутствия узких специалистов в учреждениях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.

В 2006 г. дополнительные диспансеризацию и периодические медицинские осмотры прошли в общей сложности 6,7 млн человек, что составило около 7% всего трудоспособного населения страны. Из них 2,9 млн — сотрудники бюджетных учреждений; 3,6 млн — работающие во вредных условиях производства; 0,2 млн — работники различных отраслей. На указанные мероприятия в 2006 г. было затрачено 3,9 млрд рублей.

Наиболее охваченной мероприятиями дополнительной диспансеризации оказалась сфера здравоохранения (95,5%), образования (89,2%) и предоставления социальных услуг (87,0%); наименее охваченными (56%) оказались научно-исследовательские учреждения.

Число лиц, прошедших дополнительную диспансеризацию и признанных практически здоровыми, в 2006 г. составило всего 630 448 (19,5%), с факторами риска развития заболеваний — 719 547 (22,3%). По итогам дополнительной диспансеризации работающих граждан и дополнительных периодических медицинских осмотров были сформированы пять групп здоровья и продолжена работа с указанным контингентом.

Среди впервые обнаруженных заболеваний болезни системы кровообращения заняли 20,1%, болезни глаза — 16,9%, болезни эндокринной системы — 16,3%, болезни костно-мышечной системы — 13,2%, болезни мочеполовой системы — 11,0%, болезни органов пищеварения — 6,8%. Также было впервые выявлено 10 595 болезней кожи и подкожной клетчатки, что составило 327,8 на 100 тыс. человек, прошедших дополнительную диспансеризацию, или около 0,35% общего числа граждан, прошедших дополнительную диспансеризацию. Возможно, столь незначительные показатели впервые зарегистрированной заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки обусловлены тем, что граждане, охваченные мероприятиями по дополнительной диспансеризации, не придавали значения локальным высыпаниям на коже, а углубленный осмотр кожи и ее придатков врачи других специальностей проводили не всегда в полном объеме.

Статистически значимой зависимости между присутствием профильного врача-специалиста в составе бригады, проводившей дополнительную диспансеризацию, и числом обнаруженных новых случаев по профилю не было установлено.

Структура заболеваемости по отдельным классам согласно результатам дополнительной диспансеризации представлена на рис. 1-7.

Наибольшее количество новых случаев болезней кожи и подкожной клетчатки в 2006 г. диагностировано в Приволжском (461,5*), Сибирском (352,0*) и Дальневосточном (340,0*), а наименьшее — в Центральном (243,6*) федеральных округах. Представленная структура заболеваемости по результатам дополнительной диспансеризации несколько отличается от структуры заболеваемости по стране в целом.

В структуре заболеваемости, выявленной по итогам дополнительной диспансеризации, удельный вес болезней кожи и подкожной клетчатки на поздней стадии незначителен и составил 0,4%. В целом указанный показатель свидетельствует о достаточно высоком профессиональном уровне врачей кожно-венерологических

* Заболеваемость на 100 тыс. человек, прошедших дополнительную диспансеризацию.

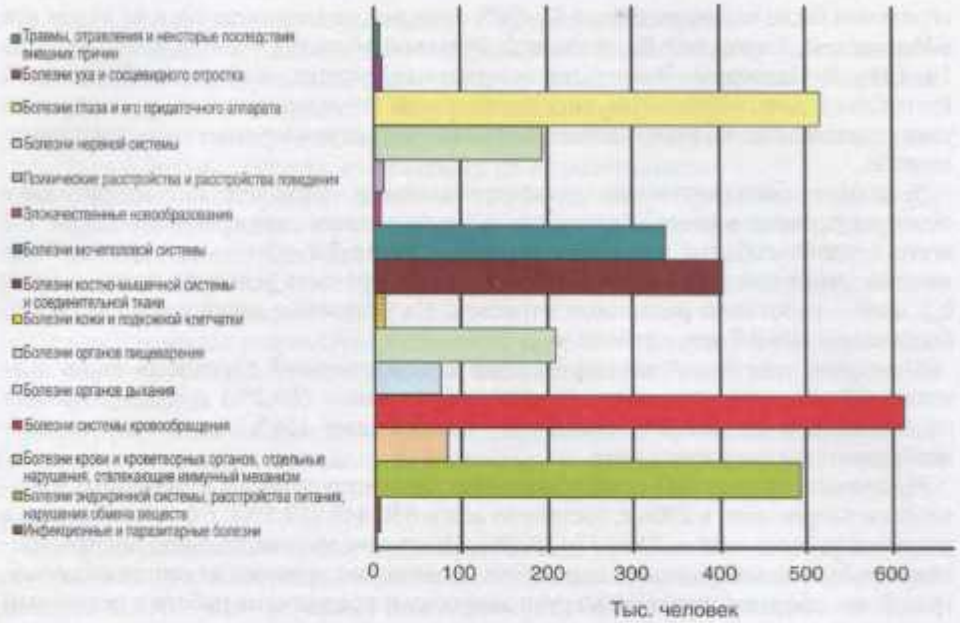

Рис. 1-7. Заболеваемость по результатам дополнительной диспансеризации работающих граждан в 2006 г. (абсолютные показатели).

диспансеров, а также о высокой активности самих пациентов, обращающихся к специалистам на ранних стадиях заболеваний. Наибольшее количество заболеваний кожи и подкожной клетчатки, диагностированных на поздней стадии, зарегистрировано в Приволжском (194 случая) и Южном (127 случаев), наименьшее — в Северо-Западном (8 случаев) федеральных округах. Следует отметить, что в большинстве субъектов РФ указанный показатель не превышал 1–2 случаев. Формированию негативной картины на 82% способствовали показатели территорий Калужской (19 случаев), Тульской (24 случая), Сахалинской (29 случая) областей, республик Дагестан (108 случаев), Башкортостан (15 случаев) и Татарстан (174 случая).

Из числа впервые выявленных в ходе дополнительной диспансеризации больных с патологий кожи и подкожной клетчатки было госпитализировано в стационарные отделения субъектов РФ всего 134 человека (0,3% общего числа госпитализированных в стационарные отделения). Указанный показатель составил 1,3% общего числа выявленных в результате дополнительной диспансеризации больных с патологией кожи. Наибольшее число больных было госпитализировано в Приволжском (39 больных) и Южном (28 больных) федеральных округах. Не было госпитализировано ни одного больного с патологией кожи и подкожной клетчатки в Уральском федеральном округе.

Необходимо отметить, что госпитализация в профильные стационарные отделения происходила неравномерно: наибольшее число больных с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки было пролечено в Московской (13 больных), Псковской (23 больных), Оренбургской (6 больных) и Читинской (7 больных) областях, республиках Дагестан (22 больных), Башкортостан (21 больной) и Татарстан (7 больных). В других субъектах РФ больных госпитализировали редко.

Развитие высокотехнологичной медицинской помощи и проведение дополнительной диспансеризации — приоритетные направления отечественного здравоохранения. Указанные приоритеты взаимосвязаны, поскольку больные, включенные

по итогам дополнительной диспансеризации в V группу здоровья, нуждаются в высокотехнологичной медицинской помощи. Таких больных необходимо вносить в «Лист ожидания» медицинской помощи и в минимальные сроки направлять на лечение в соответствующие федеральные медицинские учреждения.

В большинстве субъектов РФ наблюдают рост заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки, в том числе атопическим дерматитом, хотя лечение этого заболевания с использованием высоких медицинских технологий обладает высокой эффективностью. Однако в течение 2006 г. по результатам дополнительной диспансеризации было направлено на лечение с использованием высоких медицинских технологий всего 724 больных (0,03% общего числа нуждавшихся), из них трое — по профилю дерматовенерологии (в Южном федеральном округе — двое больных, в Сибирском — один). Очевидно, такие низкие показатели связаны не с недостаточным качеством организации высокотехнологичной медицинской помощи населению РФ и территориальной недоступностью соответствующих федеральных медицинских учреждений. Их число в течение 2006 г. возросло до 13 и расположены они в пяти федеральных округах. Основная причина, скорее всего, связана с недостаточной активностью главных дерматовенерологов субъектов РФ в организации высокотехнологичной медицинской помощи в конкретном субъекте РФ.

В соответствии с основными задачами дополнительной диспансеризации часть впервые выявленных больных включена в группу диспансерного наблюдения. Из числа граждан РФ, прошедших дополнительную диспансеризацию в 2006 г., под диспансерное наблюдение взят 2621 человек с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки (24,7% общего числа взятых на диспансерное наблюдение). Это достаточно низкий показатель эффективности деятельности медицинских учреждений, учитывая хроническое течение болезней кожи. Самые многочисленные диспансерные группы больных с патологией кожи сформированы в Приволжском (967 человек) и Центральном (506 человек) федеральных округах, меньшие по численности (103 человека) — в Уральском округе.

В результате реализации мероприятий приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения были дополнительно диагностированы новые случаи болезней кожи и подкожной клетчатки у граждан, в большей части считавших себя практически здоровыми.

Расширение объема мероприятий дополнительной диспансеризации работающих граждан благодаря привлечению врача-дерматовенеролога может способствовать лучшей выявляемости, уменьшению числа запущенных форм заболеваний кожи, а также увеличению количества впервые зарегистрированных больных, в особенности страдающих редкими и атипичными дерматозами.

Дифференцированный подход к работе с группами здоровья позволит своевременно оказывать специализированную (в том числе высокотехнологичную) медицинскую помощь в необходимом объеме указанному контингенту больных.

В результате реализации мероприятий дополнительной диспансеризации определена потребность в различной, в том числе специализированной медицинской помощи, на базе которой органам управления здравоохранения субъектов РФ предстоит спланировать направления работы с группами здоровья, а также определить пути развития сети медицинских учреждений и сформировать оптимальную кадровую политику.

Часть федеральных медицинских учреждений, в том числе дерматовенерологического профиля, в рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития РФ выполняют государственное задание по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета. Введение государственного задания — перспективное направление, позволяющее рационально использовать материальные ресурсы в пределах выделенных государством средств.

Отечественная система оказания дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощи зародилась в 1992 г., когда в соответствии с указом Президента РФ от 26 сентября 1992 г. № 1137 «О мерах по развитию здравоохранения в Российской Федерации» правительству было поручено «предусматривать из республиканского бюджета РФ целевое финансирование дорогостоящих видов медицинской помощи по списку заболеваний, ежегодно утверждаемому Министерством здравоохранения Российской Федерации».

В Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 дано определение понятия высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой гражданам при заболеваниях, требующих специальных методов диагностики, лечения и использования сложных, уникальных или ресурсоемких медицинских технологий. Также законом определены полномочия федерального уровня по формированию и финансовому обеспечению выполнения государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ в медицинских организациях и по осуществлению контроля ее качества.

В Федеральном законе от 29 июня 1991 г. № 1499-1 «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации» предусмотрена возможность использования финансовых средств государственной, муниципальной систем здравоохранения для оплаты особо дорогостоящих видов медицинской помощи.

В соответствии со статьей 20 Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан гарантированный объем бесплатной медицинской помощи должен быть предоставлен гражданам в соответствии с Программой государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи. Впервые Программа государственных гарантий была утверждена на 1999 г. постановлением Правительства РФ от 11 сентября 1998 г. № 1096. Вплоть до 2004 г. в разделе IV указанной Программы было отмечено, что гражданам РФ на ее территории должна быть предоставлена:

- медицинская помощь за счет средств федерального бюджета, оказываемая в федеральных медицинских учреждениях, в том числе дорогостоящие виды медицинской помощи, перечень которых утвержден федеральным органом исполнительной власти в сфере здравоохранения;
- дорогостоящие виды медицинской помощи, перечень которых утвержден органом управления здравоохранения субъекта РФ, за счет средств бюджетов субъектов РФ и муниципальных образований.

В 2004 г. было дано уточнение понятия высокотехнологичных видов медицинской помощи, в которые стали в полном объеме включать дорогостоящие медицинские услуги.

Постановлением Правительства РФ от 26 ноября 2004 г. № 690 была утверждена Программа государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2005 г., положения которой относительно организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи действовали в течение двух лет (постановление Правительства РФ от 28 июля 2005 г. № 461). В разделе IV указанной Программы предусмотрено, что гражданам на территории РФ должна быть предоставлена за счет средств федерального бюджета специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь, оказываемая в федеральных специализированных медицинских учреждениях; за счет средств бюджетов субъектов РФ — специализированная медицинская помощь, оказываемая в специализированных медицинских организациях субъектов РФ в соответствии с номенклатурой медицинских организаций, а также высокотехнологичные виды медицинской помощи.

Осуществляемое ежегодно с 1993 г. целевое финансирование из средств федерального бюджета дорогостоящих видов медицинской помощи с 2005 г. стали

называть целевым финансированием высокотехнологичных видов медицинской помощи, оказываемой в федеральных специализированных медицинских организациях.

Для совершенствования организации и финансирования бесплатной медицинской помощи постановлением Правительства РФ от 6 мая 2003 г. № 255 было утверждено «Положение о разработке и финансировании выполнения заданий по обеспечению государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи и контроле за их реализацией», в котором установлено, что указанные задания разрабатывают на федеральном уровне и на уровне субъектов РФ и устанавливают по форме, утверждаемой федеральным органом исполнительной власти в сфере здравоохранения. Положением установлен порядок подготовки предложений по разработке заданий на основании потребности населения в медицинской помощи, в том числе дорогостоящих ее видах, а также на основании объемов медицинской помощи и финансовых средств, выделенных на ее оказание в предшествующий период, а также путем определения соответствия планируемых объемов медицинской помощи, в том числе дорогостоящих ее видов, и расчетных объемов ее финансирования мощностям организаций здравоохранения.

Федеральный орган исполнительной власти в сфере здравоохранения начиная с 1993 г. ежегодно переиздает список дорогостоящих видов медицинской помощи, к настоящему моменту представляющий собой перечень высокотехнологичных видов медицинской помощи и федеральных медицинских учреждений, оказывающих указанные виды медицинской помощи.

Вопросы организации высокотехнологичной медицинской помощи и порядка организации работ (услуг) при ее осуществлении освещены в приказах Минздравсоцразвития РФ от 13 октября 2005 г. № 633, а также от 10 мая 2007 г. № 323. Последний из документов затрагивает вопросы лицензирования медицинской деятельности.

С апреля 2007 г. начали действовать Правила формирования в 2007 г. государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ за счет средств федерального бюджета, утвержденные Постановлением Правительства РФ от 5 мая 2007 г. № 266 «Об оказании в 2007 г. высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ за счет средств федерального бюджета». Начиная со II квартала 2007 г. высокотехнологичную медицинскую помощь в рамках государственного задания предоставляют в соответствии со стандартами высокотехнологичной медицинской помощи федеральные медицинские учреждения и медицинские учреждения, находящиеся в ведении субъектов РФ и муниципальных образований, участвующих в выполнении государственного задания на условиях софинансирования.

Перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи по профилям, оказываемой за счет средств федерального бюджета в медицинских учреждениях, находящихся в ведении субъектов РФ и муниципальных образований, а также Перечень участвующих в выполнении государственного задания за счет средств федерального бюджета медицинских учреждений, находящихся в ведении субъектов РФ и муниципальных образований, и профилей оказываемой ими высокотехнологичной медицинской помощи утверждены приказом Минздравсоцразвития РФ от от 7 мая 2007 г. № 320 «Об оказании во II–IV кварталах 2007 г. высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в федеральных медицинских учреждениях и медицинских учреждениях, находящихся в ведении субъектов РФ и муниципальных образований» (зарегистрирован в Минюсте РФ от 10 мая 2007 г. № 01/4439-АБ).

Следует отметить, что высокотехнологичную медицинскую помощь больным дерматовенерологического профиля с 2002 г. в полном объеме оказывают на базе Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института.

Использование высоких медицинских технологий при лечении больных хроническими дерматозами позволяет достичь не только скорейшего выздоровления, но и приводит к улучшению показателей качества жизни.

Одна из основных задач приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения, сформулированных в ежегодном послании Президента РФ Владимира Путина Федеральному Собранию РФ — повышение в четыре раза доступности для населения высокотехнологичной медицинской помощи, уровень которой на начало 2006 г. не превышал 24% потребности.

В течение 2005–2006 гг. была проведена подготовительная работа по внедрению новых принципов оказания высокотехнологичной медицинской помощи, направленной не только на увеличение объемов, но и на повышение ее качества и расширение перечня предоставляемых медицинских услуг.

Во-первых, были разработаны и внедрены стандарты оказания высокотехнологической медицинской помощи. Всего было утверждено 308 стандартов, из которых девять затрагивают вопросы организации медицинской помощи по дерматовенерологии. Это позволило впервые в РФ рассчитать и утвердить нормативы финансовых затрат на высокотехнологичную медицинскую помощь по профилям и сформировать «Листы ожидания» для учета реальной потребности субъектов РФ в высокотехнологичной медицинской помощи.

По профилю дерматовенерологии тариф за пролеченного больного во II–III кварталах 2006 г. составлял 20,7 тыс. рублей, начиная с IV квартала 2006 г. указанный тариф увеличен до 25,9 тыс. рублей, с IV квартала 2007 г. — 28,5 тыс. рублей.

Высокотехнологичную медицинскую помощь по дерматовенерологии в 2006 г. за счет средств федерального бюджета оказывали в 13 федеральных медицинских учреждениях [десять из них подведомственны Федеральному агентству по здравоохранению и социальному развитию, два — Федеральному медико-биологическому агентству, одно — Российской академии медицинских наук (РАМН)]. Объем выполненной высокотехнологичной медицинской помощи по дерматовенерологии в 2006 г. составил 88% запланированной (помощь была оказана 2020 больным при планируемом объеме 2284 больных). Это самый низкий процент исполнения плана.

Среди получивших высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю дерматовененерологии больше всего было больных псориазом (59,3%) и атопическим дерматитом (31,2%). На лечение с использованием высоких медицинских технологий были направлены также больные Т-клеточной лимфомой (3%), красным плоским лишаем (2,8%), склеродермией локализованной (2%) и пузырчаткой (1,7%).

Наиболее востребованными стали три вида высокотехнологичной медицинской помощи: поликомпонентное лечение больных с распространенными формами дерматозов с применением цитостатических, иммуносупрессивных средств и эфферентных методов воздействия (41%); комплексное лечение больных с применением узкополосной средневолновой и дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии (34%); фотохимиотерапия с внутренним и наружным применением фотосенсибилизаторов (21%).

К сожалению, при анализе медицинского оборудования, используемого при оказании высокотехнологичной медицинской помощи больным дерматозами, обнаружен ряд существенных недостатков. Большая часть этого оборудования закуплена позже 2000 г., однако в его составе есть, например, аппараты рентгенотерапии, лазерного облучения крови, дарсонвализации, ультрафиолетового облучения крови, электросна и др. Кроме того, федеральные медицинские учреждения в большинстве случаев нарушают сроки оказания высокотехнологичной медицинской помощи, утвержденные федеральными стандартами, на основании которых осуществляется оплата медицинской помощи за каждого пролеченного больного.

На протяжении более чем 15-летнего периода в РФ регистрируют продолжающийся рост заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки, который детально был проанализирован. Несмотря на большую потребность населения в получении высокотехнологичной помощи, о чем свидетельствуют, например, показатели заболеваемости дерматозами, отдельные регионы не реализуют выделенные им объемы высокотехнологичной медицинской помощи. В некоторых регионах зафиксированы высокие показатели распространенности дерматозов, значительные темпы их прироста. Это говорит о низкой результативности работы кожно-венерологических диспансеров, а также соответствующих комиссий территориальных органов управления здравоохранением и главных дерматовенерологов субъектов РФ по отбору больных, которым необходима высокотехнологичная медицинская помощь.

Современная дерматовенерология, несмотря на все указанные недостатки, представляет собой динамично развивающуюся специальность, сохранившую в ходе структурной перестройки системы здравоохранения самостоятельность и активно участвующую в реализации основных направлений развития отечественного здравоохранения.

Среди перспективных направлений развития дерматовенерологической помощи населению РФ следует отметить:

- реализацию мероприятий подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007–2011 годы»;
- актуализацию стандартов медицинской помощи и подготовку протоколов ведения больных по отдельным нозологиям;
- расширение перечня высокотехнологичных видов дерматовенерологической помощи и наращивание объемов ее оказания;
- создание единой общероссийской базы данных больных хроническими дерматозами;
- подготовку новых образовательных программ для врачей и среднего медицинского персонала;
- дальнейшее совершенствование разграничения полномочий в сфере здравоохранения в части наделения первичного звена здравоохранения функциями по профилактике социально значимых заболеваний;
- информационное обеспечение деятельности кожно-венерологических диспансеров.

Глава 2

Общая патология кожи

Патологические процессы в коже по своему характеру аналогичны таковым в других органах и тканях. Встречаются различного рода дистрофии, некроз, воспаление и др. Однако в связи с гетерогенностью структуры кожи морфологическое выражение некоторых из них имеет определенное своеобразие. Патологические процессы в коже не могут затрагивать одну какую-либо ее структуру, обычно реагируют одновременно несколько из них.

ЭПИДЕРМИС

В эпидермисе происходит постоянное обновление клеточной популяции, что связано с кератинизацией эпителиоцитов и их отшелушиванием. Эпидермис обновляется благодаря пролиферации клеток базального слоя, которые подразделяют на стволовые, транзиторные и «постмитотические» [Fuchs E., 2008]. «Постмитотические» кератиноциты участвуют в процессе ороговения. При этом кератиноциты утрачивают способность размножаться, в них видоизменяются и образуются новые органеллы, которые затем разрушаются, осуществляется синтез белковых и липидных соединений, изменяются свойства клеточной мембраны и ее рецепторные характеристики, наконец, происходит постепенное обезвоживание клеток и их гибель с образованием роговых чешуек — корнеоцитов [Blanpain C., Fuchs E., 2006].

Эпидермис — динамичная ткань, в которой представлены клетки на разных стадиях развития. Патологические изменения в эпидермисе могут проявляться нарушениями клеточной кинетики, дифференцировки эпителиоцитов и их когерентности. Эти процессы могут быть изолированными, но чаще они комбинированные в зависимости от того или иного патологического процесса, лежащего в их основе.

НАРУШЕНИЕ ЭПИДЕРМАЛЬНОЙ КИНЕТИКИ

Митозы герминативных клеток, отшелушивание рогового слоя и время генерации определяют гомеостаз эпидермиса. Существует точный баланс между пролиферацией, дифференцировкой и десквамацией клеток [Tumbar T. et al., 2004]. В норме продолжительность цикла кератинизации, в результате которого происходит полная смена клеток эпидермиса, завершающаяся их отшелушиванием, составляет 26–28 сут [Candi E. et al., 2005].

Увеличение скорости пролиферации клеток базального слоя, а также клеток супрабазальных слоев, и усиление их митотической активности ведут к утолщению эпидермиса, или **акантозу** (пролиферационному акантозу). При этом происходит усиление энергетического обмена в клетках эпидермиса, сопровождающееся

увеличением содержания в них рибонуклеиновой кислоты (РНК). Причины такого рода акантоза могут быть в самом эпидермисе, как, например, при акантозе, вызванном эпидермотропными вирусами или замедлением импульсов, исходящих из сосочкового слоя дермы. Нарушение соотношения между пролиферирующими и покоящимися клетками в пользу первых благодаря снятию G_1- или G_2-блоков, как, например, при псориазе, ведет не только к ускорению цикла всего эпидермиса, но и к увеличению объема герминативного слоя [Gelfant S., 1976]. При этом выявляют взаимосвязь эпидермиса и сосочкового слоя дермы, выражающуюся в удлинении и утолщении сосочков дермы, которые как бы внедряются в эпидермис (папилломатоз). Это вызывает удлинение дермо-эпидермальной границы и увеличение площади дермо-эпидермальной зоны.

При задержке кинетики, т.е. понижении скорости клеточной пролиферации, замедляется цикл эпидермиса, в результате чего происходят уменьшение объема герминативного слоя и утолщение эпидермальных выростов. Эпидермис становится тоньше, а роговой слой утолщается — появляется гиперкератоз.

Гиперкератоз — чрезмерное утолщение рогового слоя эпидермиса в результате повышенного образования кератина. Это может быть при утолщении зернистого и шиповатого слоев (пролиферативный гиперкератоз, рис. 2-1), а также вследствие задержки отшелушивания роговых клеток (ретенционный гиперкератоз), при котором зернистый, а иногда и шиповатый слои тоньше по сравнению с нормой. В основе пролиферационного гиперкератоза — интенсивный синтез кератина в результате резкого повышения функциональной активности клеток эпидермиса, а в основе ретенционного гиперкератоза — повышение содержания в роговом слое мукополисахаридов, играющих цементирующую роль, предотвращающих разъединение клеток рогового слоя при шелушении.

Пролиферационный гиперкератоз наблюдают при таких заболеваниях, как красный плоский лишай, гонорейный кератоз, нейродермит и др. В этих случаях наблюдают акантоз с удлинением эпидермальных выростов, утолщение зернистого слоя, утолщение и уплотнение рогового слоя. Электронно-микроскопические исследования эпидермиса при подобных заболеваниях показывают, что меняется структура тонофибрилл, особенно в клетках базального слоя, увеличивается число десмосом, которые местами теряют связь с тонофиламентами, а также увеличивается количество кератиносом в клетках верхних отделов шиповатого слоя. Это свидетельствует о том, что в основе пролиферационного гиперкератоза лежит нарушение тонофиламентно-десмосомальных связей [Haustein U., Klug H., 1974]. Ретенционный гиперкератоз может быть местным (пигментная ксеродерма) и общим (ихтиоз). В основе последнего лежит врожденная аномалия ороговения и отшелушивания роговых клеток, которые замедляются в 5–6 раз по сравнению с нормой. Характерной гистологической картиной обычного ихтиоза бывают гиперкератоз с тонким зернистым слоем (иногда он отсутствует), истончение

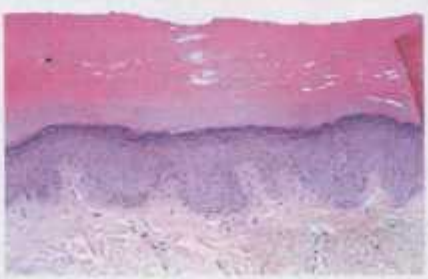

Рис. 2-1. Гиперкератоз пролиферационный. Окраска гематоксилином и эозином, ×75 (препарат проф. Г. М. Цветковой).

мальпигиева слоя с атрофией его клеточных элементов. Подобные признаки наблюдают и при пигментной ксеродерме, которая развивается в результате повышенной чувствительности к солнечным лучам и поражает кожу открытых частей тела, преимущественно лица.

НАРУШЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ЭПИДЕРМИСА

На своем трансэпидермальном пути постмитотические эпителиоциты дифференцируются и превращаются в роговые клетки. В процессе участвует точное программирование регуляции ороговения. Специфическими структурами, отличающими эпителиальные клетки от других типов клеток, выступают филаменты кератина, выполняющие роль цитоскелета. В настоящее время выделено 37 разновидностей кератина эпителия человека (первоначально номера от 1 до 20 были присвоены произвольно), которые сгруппированы в два семейства в зависимости от молекулярной массы и изоэлектрических характеристик полипептидных цепочек [Schweizer J. et al., 2006; Arin M.J., Mueller F.B., 2007]. К I типу кератина относят кислые цитокератины (К9–К28), а ко II типу — щелочные/нейтральные цитокератины (К1–К8, К71–К80). Как правило, кератины в эпителии синтезируются попарно — по одному каждого типа. Например, кератин К10 образует пару с кератином К1. Практически полный спектр кератинов синтезируется в коже человека только во внутриутробном периоде. В постнатальной жизни экспрессия кератинов в норме однообразна и постоянна: это пара К5/К14 в базальном слое и пара К1/К10 — в супрабазальных слоях. При нарушениях процесса дифференцировки кератиноцитов происходят закономерные изменения в экспрессии отдельных кератинов. Так, например, при псориазе кератины К1 и К10 в супрабазальных слоях не синтезируются, вместо них выявляют кератины К6 и К16 [Li X. et al., 2007].

В процессе кератинизации задействовано большое количество биологически активных веществ. Из факторов роста основную роль играют эпидермальный фактор роста, трансформирующие факторы роста α и β, фактор роста кератиноцитов. Гормональную регуляцию кератинизации осуществляют преимущественно стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы. К основным ферментам, считающимися маркерами различных стадий кератинизации, относят орнитиндекарбоксилазу, нуклеазы, γ-глутамилтранспептидазу, трансглютаминазы, стероидную сульфатазу. Кроме того, для обеспечения процессов пролиферации и дифференцировки необходимы ретиноиды, ионы кальция и витамин D_3 [Bikle D.D., 2004]. Пролиферация и дифференцировка клеток эпидермиса функционально взаимосвязаны, нарушения этих двух процессов по своей сущности близки друг другу.

Морфологическим выражением нарушения дифференцировки эпителиоцитов служат пара- и дискератоз.

Паракератоз — нарушение процессов ороговения, связанное с потерей способности клеток эпидермиса вырабатывать кератогиалин. При паракератозе отмечают утолщение рогового слоя и частичное или полное исчезновение зернистого слоя (рис. 2-2). Клетки рогового слоя имеют палочковидные ядра, содержащие значительное количество дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и уплотненную цитоплазму, в которой определяются липиды, гликопротеиды, недоокисленные SH-группы белка. В них выявляют небольшую активность ферментов энергетического обмена и высокую — гидролитических ферментов, что свидетельствует об их функциональной активности. При электронной микроскопии этих клеток в цитоплазме видны рибосомы, полирибосомы, большое количество липидных гранул, остатки тонофиламентов. Гранулы кератогиалина, как правило, отсутствуют или содержатся в незначительном количестве.

В основе паракератоза лежит нарушение соотношения между пролиферативной активностью и дифференцировкой клеток эпидермиса в связи с нарушением тка-

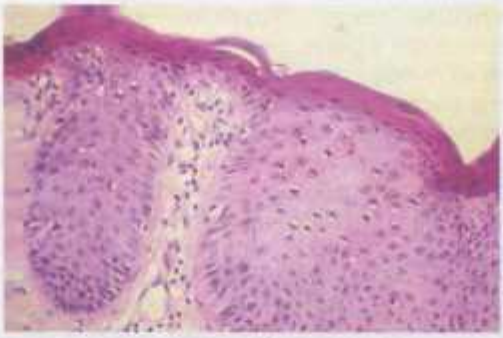

Рис. 2-2. Паракератоз при нейродермите. Окраска гематоксилином и эозином, ×75 (препарат проф. Г.М. Цветковой).

невого гомеостаза. Причина последнего пока неизвестна, однако в обеспечении процессов пролиферации и дифференцировки клеток эпидермиса некоторые авторы [Braun-Falco O., 1976] цАМФ–цГМФ-систему, осуществляющую гомеостаз. Понижение содержания цАМФ и повышение концентрации цГМФ в клетках приводят к стимуляции клеточной пролиферации и замедлению клеточной дифференцировки. Паракератоз наблюдают при псориазе, экземе, дерматитах, розовом лишае, псориазиформных папулах при сифилисе, в сочетании с паракератозом — при парапсориазе, листовидной пузырчатке, нейродермите. Паракератоз обычно сочетается с утолщением мальпигиева слоя (акантозом), в котором методом авторадиографии иногда можно обнаружить повышенное число клеток, меченных тимидином [Мордовцев В.Н., Лягушкина М.П., 1977].

Дискератоз — преждевременное ороговение отдельных эпителиоцитов, которые становятся более крупными, округлыми, с интенсивно окрашенными ядрами и базофильной, слегка зернистой цитоплазмой. Такие клетки кажутся двухконтурными, лишенными межклеточных мостиков, в результате чего они выпадают из общей связи (акантолиз), хаотично располагаясь во всех отделах эпидермиса (рис. 2-3). По мере продвижения кнаружи они приобретают шаровидную форму, в результате чего Ж. Дарье назвал их круглыми телами (*corps ronds*). Последние затем превращаются в гомогенные ацидофильные образования с очень мелкими пикнотичными ядрами — зернами (*grains*), расположенными в роговом слое.

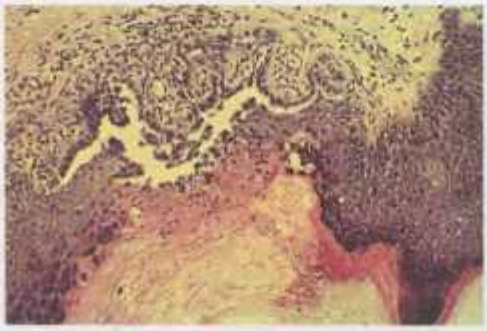

Рис. 2-3. Дискератоз при болезни Дарье. Окраска гематоксилином и эозином, ×100 (препарат проф. Г.М. Цветковой).

В основе дискератоза лежит нарушение комплекса «тонофиламенты–десмосомы», выражающееся в растворении контактного слоя десмосом с последующим их отрывом от тонофиламентов, агрегирующих вокруг ядра. В круглых телах тонофиламенты располагаются перинуклеарно в виде плотных, кератиноподобных пучков, окружающих деструктивно измененную часть цитоплазмы. Дальнейшее уплотнение и уменьшение количества кератина в этих клетках с образованием пустых зон приводят к образованию зерен.

Дискератоз наблюдают как при доброкачественных заболеваниях кожи: болезнях Дарье и Хейли–Хейли, старческих кератозах, контагиозном моллюске, болезни Кирле («доброкачественный» дискератоз), так и при злокачественных заболеваниях: болезнях Педжета, Боуэна и плоскоклеточном раке («злокачественный» дискератоз). Часто при дискератозе в результате освобождения эпителиоцитов из десмосомальных связей в эпидермисе появляется надбазальный акантолиз с образованием в этих местах лакун, окаймленных одним слоем базальных клеток, что сопровождается неравномерным разрастанием сосочков дермы, называемых *villi*.

НАРУШЕНИЕ ЭПИДЕРМАЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ

В основе нарушения когерентности в эпидермисе лежит исчезновение межклеточных контактов, в результате чего происходит образование интраэпидермального пузыря с последующим заполнением его жидкостью. Нарушение когерентности может быть первичным, в основе которого лежат растворение цементирующего вещества десмосом и изменения тонофиламентов (акантолиз), и вторичным вследствие проникновения жидкости в эпидермис (спонгиоз), что ведет к гибели эпителиоцитов.

Акантолиз выражается в появлении пузырей из-за потери связей между эпителиоцитами в шиповатом слое, заполняющихся тканевой жидкостью (акантолитические пузыри). Пузыри располагаются супрабазально, внутри шиповатого слоя или субкорнеально. Клетки, лишенные связей, называют акантолитическими. Они округлой формы, тонофиламенты агрегируют вокруг ядра, метаболизм в них минимальный, хотя они обладают небольшой способностью к синтезу ДНК. В дальнейшем акантолитические клетки подвергаются деструкции и гибели, что можно видеть в мазках, взятых при пузырчатке (тест Тцанка).

Акантолиз бывает при различных процессах, может быть первичным и вторичным. Первичный акантолиз, наблюдаемый при пузырчатке, образуется в результате иммунной реакции с антителами против структур клеточной мембраны, в первую очередь против гликопротеинов (десмоглеин 1, десмоглеин 3, десмоколины), в области десмосом – медиаторов клеточной адгезии [Amagai M. et al., 1995; Yancey K.B., 2005]. Это также доказывает обнаружение в области межклеточных контактов (гликокаликсе) антиэпителиальных антител [Wolff K., Schreiner, 1971] и комплемента [Jordon R.E., 1976], разрушающих межклеточные связи. Степень деструкции связей зависит от концентрации антител в указанных местах, которые, в свою очередь, активируют секрецию эпителиальных протеолитических ферментов, расплавляющих межклеточную цементирующую субстанцию [Schiltz J., 1980; Sams W.M., Gammon R.W., 1982; Payne A.S. et al., 2004]. В иммунологических механизмах участвуют иммуноглобулины G и M и комплемент, как необходимый медиатор иммунного повреждения [Gasque P., 2004]. Антитела при пузырчатке продуцируют лимфоциты и плазмоциты.

Первичный акантолиз наблюдают при семейной хронической пузырчатке Хейли–Хейли (рис. 2-4). В его основе лежит генетический дефект клеточных мембран, проявляющийся в результате воздействия экзогенных факторов, например, бактериальных инфекций, травм и др. Потеря клеточных контактов при этом компенсируется сначала образованием большого количества микроворсинок, ведущих к увеличению поверхности эпителиоцитов. Подобный механизм акантолиза с ком-

пенсаторной пролиферацией базальных клеток ведет к образованию сосочковых выростов (*villi*).

Акантолиз может быть также результатом повреждения клеток вирусами, при котором комбинированы цитолиз и спонгиоз. Цитолитическое нарушение когерентности происходит в результате разрушения и растворения клеток эпидермиса. Это наблюдают при простой форме врожденного буллезного эпидермолиза, когда механическая травма разъединяет клетки базального слоя. Цитолитический феномен наблюдают при эпидермолитическом гиперкератозе, сопровождающемся вакуольной дистрофией клеток зернистого слоя, при ихтиозиформной эритродермии и некоторых формах ладонно-подошвенного гиперкератоза.



Рис. 2-4. Акантолиз при семейной хронической пузырчатке Хейли–Хейли. Окраска гематоксилином и эозином, ×100 (препарат проф. Г.М. Цветковой).

Гидропическая, или вакуольная, дистрофия часто бывает в эпидермисе при отеках и вирусных инфекциях (герпесе, оспе), когда развивается так называемая баллонирующая дистрофия, характеризующаяся появлением в цитоплазме эпидермоцитов внутриклеточного отека и вакуолей. Если вакуоли образуются вокруг ядра в виде кольцевидного ободка, то такой отек называют перинуклеарным. Когда вакуоль занимает почти всю цитоплазму, оттесняя ядро к периферии клетки, последнее принимает серповидную форму (рис. 2-5). Гидропическая дистрофия базальных клеток приводит к их вакуолизации и гибели. Этот вид дистрофии, наблюдаемый при системной красной волчанке (СКВ), склерозирующем лишае, недержании пигмента, может быть причиной образования субэпидермальных пузырей.

Баллонирующая дистрофия характеризуется резко выраженным отеком эпидермиса с исчезновением межклеточных контактов и образованием акантолити-



Рис. 2-5. Гидропическая, или вакуольная, дистрофия. Окраска гематоксилином и эозином, ×100 (препарат проф. Г.М. Цветковой).

ческих пузырей. Последние заполнены серозно-фиброзным экссудатом, в котором свободно находятся очень крупные округлые, дистрофически измененные, резко отечные эпителиальные клетки. Их ядра не окрашиваются и они превращаются в гомогенные шаровидные образования, красящиеся эозином в бледно-красный цвет. Баллонирующую дистрофию наблюдают в пузырьках при вирусных заболеваниях (опоясывающем лишае).

Механизм развития гидропической дистрофии очень сложный, на этот счет существует много мнений, но в основе они сводятся к тому, что в клетках происходит нарушение белкового и водно-солевого обменов. Возможно, играет роль и повышение проницаемости мембран клеток, сопровождающееся распадом их липопротеидных комплексов. В дальнейшем это приводит к распаду ультраструктур клетки и она превращается в баллон, заполненный жидкостью, в котором плавает отечное ядро.

Спонгиоз — пример вторичной потери связей между эпителиоцитами в результате проникновения жидкости в эпидермис. Серозный экссудат из сосудов сосочкового слоя дермы проникает в эпидермис, расширяя межклеточные промежутки и отодвигая клетки друг от друга. При сильном отеке отдельные эпителиоциты могут погибать, в результате чего в области спонгиоза образуются микрополости (спонгиотические пузырьки). Слияние мелких полостей приводит к образованию более крупных, а проникновение воспалительных клеток в эпидермис в этих местах обусловливает формирование спонгиотических пустул.

НАРУШЕНИЕ ЭПИДЕРМО-ДЕРМАЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ

Эпидермис соединен с дермой посредством зубцеобразных выростов эпидермиса и сосочков дермы, цитоплазматических отростков базальных клеток, вдающихся в дерму, полудесмосом и крепящих фибрилл (микрофибрилл), благодаря которым базальная мембрана эпидермиса фиксируется к дерме [Timpl R., 1996; Iozzo R.V., 2005]. Базальная мембрана, кроме функции крепления эпидермиса к дерме, служит фильтром для молекул, проникающих из дермы в эпидермис. Крупные молекулы и иммунные комплексы базальная мембрана не пропускает. Однако для клеточных элементов (лейкоцитов, эпидермальных макрофагов) она проходима благодаря образованию в ней люков, которые после прохождения клеток тотчас же закрываются.

Функциональной части базальной мембраны морфологически соответствует видимая под световым микроскопом ее окрашенная реактивом Шиффа часть, входящая в состав пограничной зоны или дермо-эпидермального соединения. Эта пограничная зона служит функциональным комплексом, закономерно участвующим в патологических процессах. Разрушение пограничной зоны или ее отдельных компонентов может приводить, хотя и не всегда, к образованию субэпидермального пузыря при некоторых гетерогенных патологических процессах.

Субэпидермальный пузырь может быть при нарушении только эпидермиса, как, например, при цитолизе базального слоя (простом врожденном эпидермолизе, рис. 2-6). Цитолиз базальной мембраны может быть обусловлен воспалительным процессом при таких заболеваниях, как СКВ, многоформная экссудативная эритема, красный плоский лишай и других дерматозах. При буллезном пемфигоиде отмечают антитела в светлой пластинке базальной мембраны вместе с компонентом комплемента. Активация комплемента вызывает привлечение в эту зону гранулоцитов, которые выделяют гидролитические ферменты, разрушающие крепящие фибриллы и способствующие образованию щели между базальной пластинкой и наружной мембраной базальных клеток эпидермиса [Holubar K. et al., 1975]. Механизм образования пузыря иммунологический, в основе его лежит специфическое связывание IgG и комплемента в зоне базальной мембраны. Методом прямой иммунофлюоресценции здесь можно выявить иммуноглобулины класса G и M

и омпоненты комплемента С3, С4 [Murata J.E. et al., 1983]. С помощью методов иммунохимии в электронной микроскопии показано, что антитела локализованы в светлой пластинке базальной мембраны в местах крепления полудесмосом, где находятся специфические для пемфигоида антигены [Schaumburg-Lever G., 1975; Labib R. et al., 1986]. В клетках инфильтрата выявляют признаки активности гранулоцитов, особенно эозинофилов. Важную роль при этом играют хемотаксические молекулы, выделяемые такневыми базофилами, что можно видеть в зоне базальной мембраны клинически неизмененной кожи больных буллезным пемфигоидом. Прогрессирующая дегрануляция тканевых базофилов сопровождается увеличением количества эозинофильных гранулоцитов в инфильтрате, а также в жидкости. Активация тканевых базофилов происходит под действием С3а и С5а, которые образуют комплексы с антителами против базальной мембраны. Связь эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов с зоной базальной мембраны образуется благодаря наличию на их поверхности С3b и Fc-рецепторов. Здесь они активируются и осуществляют тканевую деструкцию, ведущую к полной потере дермо-эпидермальных связей и образованию пузыря [Razzaque-Ahmed A., 1984]. Подобные иммунологические механизмы в зоне дермо-эпидермального соединения приводят к образованию субэпидермальных пузырей при болезни Дюринга, однако при этом заболевании в зоне дермо-эпидермального соединения главным образом обнаруживают отложения IgA [Sampson H., 1995].

Физические изменения в пограничной зоне также могут приводить к образованию субэпидермальных пузырей, как, например, при поздней кожной порфирии, когда нарушается целостность дермо-эпидермальной зоны при малейших травмах.

Субэпидермальные пузыри могут образовываться вторично в результате нарушения гидродинамики в сосочковом слое дермы. Иногда, как, например, при герпесе беременных и рубцовом пемфигоиде слизистых оболочек, пузырь сначала образуется внутридермально, а затем, вследствие массивного разрушения базальной пластинки базальной мембраны, становится субэпидермальным. При простом буллезном эпидермолизе место наименьшего сопротивления, в основе которого лежит генетический дефект, находится в дермо-эпидермальном соединении между базальной пластинкой и мембраной базальных клеток.

Уменьшение числа или отсутствие крепящих фибрилл при дистрофической форме буллезного эпидермолиза приводит к отделению эпидермиса от базальной мембраны [Briggaman R.A., 1985]. В полости пузыря при этом заболевании E.A. Bauer и соавт. (1977) обнаружили повышенную активность коллагеназы, что, возможно, имеет патогенетическое значение.



Рис. 2-6. Субэпидермальный пузырь при простом врожденном эпидермолизе. Окраска гематоксилином и эозином, ×75 (препарат проф. Г.М. Цветковой).

Перечисленные выше процессы почти всегда сопровождаются реакцией различных структур сосочкового слоя дермы, включая микроциркуляторное русло. Эти реакции выявляют при различных раздражениях извне, токсикозах и воспалительных дерматозах. Воспалительный процесс может быть первичным или вторичным, следующим за цитотоксическими процессами. Примером последнего может служить эритропоэтическая протопорфирия, при которой из-за циркулирующим в плазме порфиринам эндотелиальные клетки поверхностного сосудистого сплетения фотосенсибилизируются, и при длительном воздействии ультрафиолетовых лучей возникает острая фототоксическая реакция [Gschnait F. et al., 1975]. Из поврежденных сосудов в периваскулярное пространство выходят плазма, эритроциты и части разрушенного эндотелия, где они вызывают воспалительную реакцию. Регенерирующие клетки эндотелия продуцируют новую мембрану, в результате чего после многократной фототоксической реакции вокруг сосуда образуется множество концентрически расположенных базальных мембран. Последние вместе с составными частями плазмы, выходящей из сосудов, служат субстратом для периваскулярного гиалиноза, наблюдаемого при этом заболевании [Honigsman H. et al., 1976].

Как проявление белкового диспротеиноза в эпидермисе довольно часто наблюдают **тельца Сиватта** (коллоидные, гиалиновые или фибриллярные тельца, клетки Сабуро). Это овальные, округлые или полигональные образования диаметром 20 мкм, чаще единичные, иногда группами находящиеся внутриэпидермально, но могут встречаться и в дермо-эпидермальном соединении или в верхних отделах дермы. Они гомогенны, при окраске гематоксилином и эозином имеют розовый цвет с базофильным оттенком, окрашенные реактивом Шиффа, диастазорезистентные, часто содержат фибрин, глобулины различных классов и комплемент, которые маркируют посредством соответствующих антисывороток. Тельца Сиватта — электронно-плотные образования, состоящие из плотных фибрилл, толщиной до 8 нм с характерным расположением в виде пучков или волн, чем отличаются от других микрофибриллярных масс [Anton-Lamprecht I. et al., 1973; Skelton H.G. et al., 1998]. В них часто обнаруживают меланосомы, остатки митохондрий и других органелл, а также электронно-плотные массы фибрина с типичной поперечной исчерченностью. В случаях интраэпидермального расположения они могут быть связаны десмосомами с соседними эпителиоцитами. При дермо-эпидермальном или дермальном расположении тельца Сиватта окружены отростками соединительнотканных элементов.

Внутри макрофагов также можно видеть фибриллярные массы, что свидетельствует о фагоцитозе этого материала [Hashimoto K. et. al., 1976].

Тельца Сиватта часто бывают при красном плоском лишае, особенно при обострении процесса, при меланозе Бекера, меланотическом преканкрозе, уртикарном лихене, СКВ, дерматомиозите, *colloid milium* и других заболеваниях, а также внутри и в окружности эпителиальных опухолей. Образуются они внутри эпидермиса в результате фибриноидной трансформации эпителиоцитов базального слоя при преждевременном их ороговении, приводящем к гибели путем апоптоза [Weedon D., 1990]. Они изолируются от остальных эпителиоцитов и элиминируются в дерму. Причины ранней гибели эпителиоцитов большей частью экзогенные.

К белковому диспротеинозу относят также гидропическую дистрофию эпидермиса.

ДЕРМА

В дерме самая реактивная система — сосудистая сеть, особенно ее микроциркуляторное русло с периваскулярными участками соединительной ткани. Вместе с сосудами одновременно реагируют периваскулярные клеточные элементы: лимфоциты, гистиоциты, тканевые базофилы и другие мононуклеарные клетки.

Наиболее сильная реакция сосудистого комплекса бывает при различного рода васкулитах и воспалительных дерматозах, что нередко ведет к гибели отдельных участков ткани с последующим изъязвлением. Однако благодаря сильно развитой сети анастомозов между различными сосудами кожи ишемические инфаркты наблюдают очень редко. Только в некоторых случаях, например, при злокачественном папулезе Дегоса, в результате закупорки крупного сосуда может развиться ишемический инфаркт.

Клеточная реакция дермы при большинстве дерматозов заключается в появлении мононуклеарного инфильтрата, часто определяющего основу клинической и гистологической картины того или иного дерматоза [Kupper T.S., 1990; Homey B., 2005]. Мононуклеарный инфильтрат может быть как при воспалительном, так и при пролиферативном процессе. В последнем случае он может сопровождать доброкачественные или злокачественные опухоли, причем отличается от воспалительного инфильтрата цитологической характеристикой входящих в него клеток. Он может располагаться вдали от эпидермиса или, напротив, очень близко (эпидермотропность). Состав мононуклеарного инфильтрата можно узнать только после применения цитохимических методов и иммунологических маркеров [Burg G. et al., 1974; Singl G. et al., 1977; Arai E. et al., 2007].

Появление мононуклеарного инфильтрата в дерме иногда сопровождается выраженными изменениями эпидермиса. Так, при фигурной вариабельной эритеме отчетливо виден паракератоз, при паразитарных заболеваниях — акантоз. Акантоз и массивный эпидермотропизм наблюдают при грибовидном микозе, что очень важно для гистологической диагностики.

С инфильтрацией дермы в некоторых случаях сочетаются и изменения в сосудах (ангиолимфоидная гиперплазия), а также в коллагеновых волокнах. Иногда инфильтрация затрагивает подлежащую жировую ткань, как это бывает при злокачественных лимфомах. Иногда появляется инфильтрат фолликулярного строения, как, например, при лимфоцитоме Шпиглера–Фендта. L. From (1979) различает следующие варианты расположения клеток инфильтрата, типичных для той или иной группы заболеваний кожи.

- Поверхностный периваскулярный инфильтрат, который захватывает эпидермис, сосочковый слой дермы и зону поверхностной сосудистой сети с вторичными изменениями эпидермиса. При этом мононуклеарные элементы окружают сосуды в виде муфт, а ближе к эпидермису могут располагаться диффузно. В таких случаях в эпидермисе отмечают преимущественно гипер- и паракератоз. Это относится к таким заболеваниям, как кольцевидная центробежная эритема Дарье, *erythema gyratum repens*, световая оспа, а также к реакциям на укусы насекомых.
- Периваскулярный мононуклеарный инфильтрат без участия сосочкового слоя дермы и эпидермиса можно наблюдать при фигурной вариабельной эритеме и некоторых толерантных реакциях на медикаменты. Подобного рода инфильтрат, отличающийся большой массивностью, может быть также при хроническом лимфолейкозе.
- Периваскулярный мононуклеарный инфильтрат с мукоидным превращением соединительной ткани дермы может быть при лимфоидной инфильтрации Джесснера–Канофа. СКВ без особых изменений в эпидермисе и волосяных фолликулах.
- Узелковый мононуклеарный инфильтрат, занимающий всю толщу дермы, вследствие фокальной пролиферации гистиоцитов имеет фолликулярный вид, типичен для кожных лимфоплазий (лимфоцитомы). Для данной реакции характерны полихромазия и митозы в центре инфильтрата, а также примесь эозинофильных гранулоцитов. При этом сосочковый слой дермы большей частью не поражен, ввиду чего между эпидермисом и дермальным

инфильтратом остается отчетливая граница — полоска непораженного коллагена.

- Нефолликулярный мононуклеарный инфильтрат с вовлечением эпидермиса и сосочков дермы возможен при доброкачественной лимфоидной гиперплазии, которую очень трудно отличить от злокачественной лимфомы. Однако полиморфный состав подобного инфильтрата (гистиоциты, плазмоциты, примесь эозинофильных гранулоцитов) свидетельствует о доброкачественности процесса, в то время как при большинстве неходжкинских лимфом инфильтрат имеет мономорфный вид.
- Очаговые густые скопления лимфоцитов, чаще с примесью плазмоцитов и эозинофильных гранулоцитов, сопровождающиеся гиперплазией сосудов, — реакция, характерная для так называемой ангиолимфоидной гиперплазии. Сосуды при этом с утолщенными стенками, эндотелий их набухший, с явлениями пролиферации. Локализация подобного инфильтрата клинически выражается мелкоузелковой красно-коричневой сыпью, а локализация в более глубоких отделах дермы, а также в подкожной клетчатке — массивной опухолью.
- Атипичный мононуклеарный инфильтрат, одновременно локализующийся как в поверхностных, так и глубоких отделах кожи с явлениями полиморфизма, наблюдают только при лимфоматоидном папулезе [Macaulay W.L., 1978].

Этот псевдолимфоидный процесс трудно отличить от других видов инфильтрата, в этих случаях при диагностике следует учитывать клинические данные, но особую важность приобретает иммуногистохимический метод исследования. В большинстве клеток инфильтрата выявляют экспрессию антигенов CD30 и Ki-67, отражающих популяцию активированных Т-лимфоцитов. В некоторых случаях выявляют клоны активированных В-клеток. Учитывая, что примерно у 10% пациентов заболевание прогрессирует с развитием злокачественной лимфомы кожи или лимфогранулематоза, в настоящее время лимфоматоидный папулез принято считать «латентной лимфомой» [Cockerell C.J., Stetler L.D., 1991; Kaudewitz P., Burg G., 1991; LeBoit P.E., 1996; Ackerman A.B., 1997; Burg H. et al., 2000].

ПАТОЛОГИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ДЕРМЫ

Патология соединительной ткани дермы и ее основной субстанции — частое явление при различных заболеваниях кожи.

Увеличение количества коллагеновой субстанции дермы наблюдают при склеротических процессах различного генеза, наиболее яркие примеры — соединительнотканный невус и склеродермия.

Соединительнотканный невус — гамартома, при которой увеличивается количество коллагеновых волокон, количество же эластических может быть уменьшено. В очагах поражения присутствуют уплотненные узелки, слегка выступающие над поверхностью кожи. Узелки иногда группируются, образуя одну или нескольких бляшек, нередко бывают диссеминированными. При этом возможны генетически детерминированные альтеративные изменения в других органах и тканях (остеопойкилоз) [Morrison J. et al., 1977; Atherton D.J., Wells R.S., 1982].

При склеродермии возникают гомогенизация и уплотнение коллагеновых волокон сетчатого слоя дермы, уменьшение межфасцикулярных перегородок (рис. 2-7), сопровождающиеся гистологически отчетливо выраженным исчезновением границы между сосочковым и сетчатым слоями дермы. Это сопровождается разрежением мелких капилляров и субпапиллярных сосудов с одновременным сужением их просветов. В ранних стадиях процесса постоянно можно обнаруживать лимфоцитарные инфильтраты. Значительное утолщение дермы происходит не только за счет разрастания ее коллагеновой субстанции, но и в результате фиброза поверхностных слоев подкожной клетчатки, в которой вначале развивается вос-

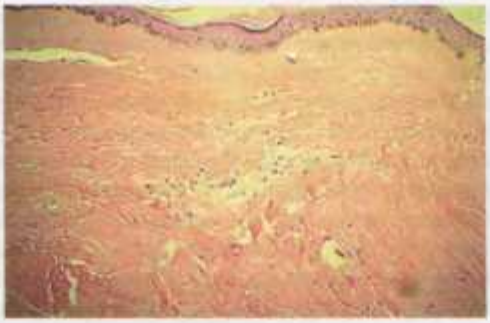

Рис. 2-7. Гомогенизация и уплотнение соединительной ткани дермы при склеродермии. Окраска гематоксилином и эозином, ×75 (препарат проф. Г.М. Цветковой).

палительный процесс с лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Происходит разрежение также и придатков кожи.

Склеродермоподобные процессы бывают при пахидермопериостозе, когда наблюдают увеличение количества фибробластов, и в основной субстанции — при поздней кожной порфирии.

Первичный склероз может быть при склерозирующем лишае, если вначале развивается сильный отек сосочкового слоя дермы с образованием мононуклеарных инфильтратов в этой области, а позднее — склероз с исчезновением эластических волокон. В эпидермисе развиваются гидропическая дистрофия базального слоя, атрофия и массивный гиперкератоз. Из-за отечных изменений в области дермоэпидермальной зоны происходят отслойка эпидермиса и образование пузырей.

При синдроме Элерса–Данло наблюдают первичные изменения коллагеновых волокон, сопровождающиеся относительным увеличением количества эластических волокон [Mao J.R., Bristow J., 2001; Lawrence E.J., 2005].

Изменения эластических волокон могут быть в виде эластолиза. Он бывает генерализованным, как, например, при сенильном эластозе. Его гистоморфологическим субстратом служит фрагментация или агломерация эластических волокон. Подобные изменения эластических волокон наблюдают также при псевдоэластической ксантоме. При этом наряду с изменениями эластической сети могут быть отложения солей кальция.

Дистрофические изменения волокнистых субстанций дермы наблюдают при актиническом («солнечном») эластозе [Lee H.S. et al., 2008]. Вследствие воздействия солнечных лучей коллагеновые волокна сосочкового слоя дермы и верхних отделов сетчатого выглядят в виде комочков, превращаясь затем в базофильные гомогенные массы, окрашивающиеся специальными методами на эластические волокна (рис. 2-8).

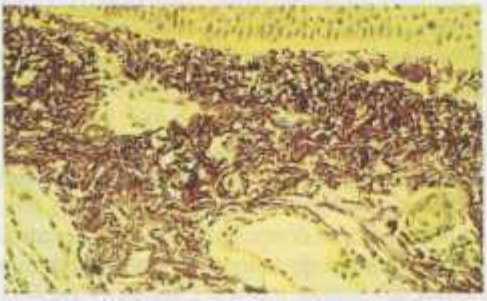

Рис. 2-8. Актинический эластоз. Окраска по Вейгерту, ×100 (препарат проф. Г.М. Цветковой).

Изменения основной субстанции дермы наблюдают почти при всех патологических процессах воспалительного и неопластического характера [Waller J.M., Maibach H.I., 2006], в частности, при дерматозах, сопровождающихся накоплением гликозаминогликанов, как, например, при СКВ, дерматомиозите, склерозирующем лишае и кольцевидной гранулеме. При других дерматозах (*lichen myxoedematosus*, претибиальной микседеме) в основной субстанции выявляют муцинозные изменения, сопровождающиеся разрыхлением пучков коллагеновых волокон и появлением звездчатых клеток, находящихся среди мукополисахаридов. Подобную картину наблюдают при фиброме и различных формах амилоидоза кожи.

Подкожная жировая клетчатка в силу своих анатомических особенностей реагирует при патологических процессах аналогично соединительной ткани дермы. Это объясняется тем, что жировые дольки отделены друг от друга интерлобулярными трабекулами соединительной ткани, в которой находятся пути микроциркуляции.

Следует различать патологические процессы, локализующиеся в междольковых перегородках и внутри самих долек. Так, глубокие поражения дермы с переходом на подлежащую подкожную клетчатку часто сочетаются с одновременным поражением сосудов. Воспаление может начинаться либо с самих долек, либо с междольковой соединительной ткани, вовлекая в процесс мелкие венулы, а также капилляры или крупные сосуды мышечного типа. Если изменены только пути микроциркуляции, то процесс может ограничиваться жировыми дольками, в то время как поражение крупных сосудов приводит к глубокой патологии (вплоть до некроза) во всей области кровоснабжения пораженным сосудом.

Каждое повреждение жировой ткани травматической или воспалительной природы ведет к высвобождению жирных кислот, вызывая сильную воспалительную реакцию. Регрессирование и рассасывание в жировой клетчатке сопровождаются внедрением гистиоцитарных элементов и фагоцитозом клеточных остатков, что приводит к образованию пенистых клеток и формированию липогранулемы.

Первичный септальный воспалительный процесс с вовлечением трабекулярных сосудов протекает с массивным отеком, воспалительной инфильтрацией и незначительной гистиоцитарной реакцией, что может наблюдаться при классическом варианте узловатой эритемы. При хроническом рецидивирующем течении этого заболевания воспалительный процесс распространяется с долек на междольковые соединительнотканные перегородки, ведет к фиброзу, скоплению гистиоцитов, гигантских клеток и пролиферации сосудов [Winkelmann R.K., 1975; Sanz Vico M.D. et al., 1993].

Поражения крупных сосудов, нередко сопровождающиеся их закупоркой, ведут к некрозу ткани и массивной гистиоцитарной реакции, иногда с образованием эпителиоидноклеточных гранулем не только в перегородках, но и в самих дольках; развивается массивный фиброз, захватывающий при прогрессировании процесса всю подкожную клетчатку. Некроз с вторичным размягчением может приводить к перфорации через дерму и образованию язв. Подобная картина панникулита — морфологический субстрат клинического симптомокомплекса «нодулярный васкулит» [Black M.M., 1985], возникающего на основе отложения в стенках сосудов иммунных комплексов. Это подтверждает обнаружение бактериальных токсинов, иммуноглобулинов и компонентов комплемента в поврежденных сосудах [Parish W.E., 1973].

В основе системного узловатого жирового некроза лежит некроз жировых долек [De Maragos J.M., 1979]. Жировые клетки погибают, но некоторое время их оболочки остаются, цитоплазма выглядит гранулярной, базофильной — это клетки-тени. Воспалительная реакция сопровождается массивной инфильтрацией нейтрофильными (с примесью эозинофильных) гранулоцитами и явлениями лейкоклазии. Жир разрушенных жировых клеток содержит свободный этерифицированный холестерин, нейтральный жир, мыла и большое количество свободных

жирных кислот, которые в свою очередь вызывают воспалительную реакцию. Гистиоцитарные элементы разрастаются, фагоцитируют жир, превращаясь в пенистые клетки. Могут возникать эпителиоидноклеточные гранулемы, в дальнейшем подвергающиеся фиброзу. Подобные изменения жировой ткани наблюдают при панкреатите и раке поджелудочной железы [Burdick C., 1992; Ball N.J. et al., 1996], а также при болезни Пфейфера–Вебера–Крисчена [De Maragos M., 1979].

Соединительная ткань перегородок, с одной стороны, и жировых долек — с другой, на патологические раздражения реагирует стереотипно некрозом, воспалением и образованием липогранулемы. Так, при различных типах травматического панникулита в основе лежат гибель жировых клеток и ответная гранулематозная реакция [Forstrom I., Winkelmann R.K., 1974].

Масляные субстанции, введенные подкожно, могут длительное время не вызывать в жировой ткани никакой тканевой реакции, в этих местах возникают масляные кисты, которые затем окружаются соединительной тканью, в результате чего вся ткань в этом участке имеет перфорированный вид. Вокруг животных или растительных жиров часто формируются туберкулоидные или липофагические гранулемы с массивной гистиоцитарной реакцией и образованием пенистых клеток с последующим фиброзом. При всех гистологических вариантах панникулита изменения сосудов отсутствуют, что важно для диагностики.

Кроме того, бывают панникулиты, образующиеся при воздействии инфекционных агентов (кокков, микобактерий, грибков). Глубина воспалительно-некротических изменений при этом зависит от вида и массивности инфекции, что и определяет гистологическую картину. Следует указать также и на то, что подкожная клетчатка вовлекается в процесс при саркоидозе и лимфомах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Fuchs E. Skin stem cells: rising to the surface // J. Cell Biol. — 2008. — Vol. 180(2). — P. 273–284.

Blanpain C., Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. — 2006. — Vol. 22. — P. 339–373.

Tumbar T., Guasch G., Greco V. et al. Defining the epithelial stem cell niche in skin // Science. — 2004. — Vol. 303. — P. 359–63.

Candi E., Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. — 2005. — Vol. 6 (4). — P. 328–340.

Schweizer J., Bowden P.E., Coulombe P.A. et al. New consensus nomenclature for mammalian keratins // J. Cell Biol. — 2006. — Vol. 174 (2). — P. 169–174.

Yancey K.B. The pathophysiology of autoimmune blistering diseases // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115 (4). — P. 825–828.

Iozzo R.V. Basement membrane proteoglycans: from cellar to ceiling // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. — 2005. — Vol. 6(8). — P. 646–656.

Arin M.J., Mueller F.B. Keratins and their associated skin disorders // Eur. J. Dermatol. — 2007. — Vol. 17 (2). — P. 123–129.

Waller J.M., Maibach H.I. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure // Skin Res. Technol. — 2006. — Vol. 12 (3). — P. 145–154.

Arai E., Shimizu M., Tsuchida T. et al. Lymphomatoid keratosis: an epidermotropic type of cutaneous lymphoid hyperplasia: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular biological study of 6 cases // Arch. Dermatol. — 2007. — Vol. 143(1). — P. 53–59.

Глава 3

Характеристика иммунопатологических реакций в коже при дерматозах

Современная клиническая иммунология, признанная в 1973 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) самостоятельной дисциплиной, возникла на стыке трех наук: микробиологии, экспериментальной аллергологии и трансплантологии. В последние 15–20 лет клиническая иммунология проникла во все разделы медицинской науки.

Иммунология — наука об иммунитете, изучающая генетические, молекулярные и клеточные механизмы реагирования организма на чужеродные субстанции, именуемые антигенами, наука о биологической индивидуальности и механизмах ее сохранения.

Иммунитет — способ защиты организма, обеспечивающий контроль над чужеродной информацией, поступающей или формирующейся в организме: аутоагрессия, инфекции и т.д. Иммунитет выполняет функцию распознавания и устранения чужеродного («не своего») материала, который поступает в организм обычно в виде опасных для жизни патогенных микроорганизмов, но в то же время и в форме жизненно необходимого трансплантата, например, почки. Устойчивость к инфекции может быть врожденной или адаптивный. К факторам первой линии защиты относят систему комплемента, нейтрофилы, моноциты, макрофаги; адаптивного — Т- и В-лимфоциты, которые ответственны за формирование клеточного и гуморального ответа соответственно, а также дендритные клетки, поставляющие при этом необходимый хелперный сигнал. При нарушении способности иммунной системы реагировать на чужеродные антигены развиваются иммунодефициты, аллергические, аутоиммунные и пролиферативные процессы.

Органы иммунной системы подразделяют на центральные (вилочковая железа и костный мозг) и периферические (селезенка, лимфатические узлы, миндалины, лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником, бронхами, мочеполовыми путями и др.). В центральных органах иммунной системы происходит лимфопоэз, в периферических — они выполняют свои эффекторные функции.

Костный мозг служит основным источником клеток иммунной системы. В костном мозге В- и Т-лимфоциты проходят начальные стадии дифференцировки и селекции, а затем покидают его и заканчивают свое развитие в других органах: Т-лимфоциты

в тимусе, а В-лимфоциты — в селезенке и лимфатических узлах. Каждый лимфоцит способен распознать только одну пространственную конфигурацию (эпитоп) молекул-мишеней (антигенов). Специфичность клеток обеспечивается вариабельной частью их антигенраспознающего рецептора. Число генов, кодирующих вариабельные части — ограничено. В процессе развития в костном мозге в каждой В- или Т-клетке происходит «перетасовывание» этих генов, в результате чего образуются клетки разной специфичности. В дальнейшем в периферических органах иммунной системы происходит созревание аффинности, что обеспечивает большую специфичность распознавания антигена. После экспрессии на поверхности клетки антигенного рецептора, В- и Т-лимфоциты проходят две стадии селекции в костном мозге: позитивную (отбираются клетки, способные слабо распознавать презентируемые им антигены), а затем негативную (из клеток, прошедших 1-й этап, выбраковываются потенциально аутореактивные). Выходящие из костного мозга В- и Т-клетки несут на поверхности сформированный антигенраспознающий клеточный рецептор. Основу рецептора В-лимфоцитов составляет молекула иммуноглобулина, рецептора Т-клеток — димер αβ или γδ, обозначаемый как Т-клеточный рецептор TCR.

Выделяют 3 функциональных типа Т-лимфоцитов: Т-хелперы (Th1 и Th2), Т-киллеры и Т-регуляторы. Кроме того, открыт еще один тип лимфоцитов — естественные, или натуральные, киллеры, которые развиваются в костном мозге и селезенке. Они способны лизировать клетки без предварительного контакта и развития реакции типа иммунного ответа. Параллельно происходит дифференцировка лимфоцитов на функциональные субпопуляции, т.е. на типы клеток, которые могут выполнять определенную работу. Этот процесс особенно четко выражен в случае развития Т-клеток, единая линия уже в тимусе разделяется на 2 основные — Т-хелперы и Т-киллеры (цитотоксические Т-лимфоциты). Созревшие клетки со сформированными функциями и сложившимся набором рецепторов для распознавания антигенов расселяются в лимфоидных органах и скоплениях, причем не только в глубине организма, но и на его границах с окружающей средой — в барьерных тканях (коже, слизистых оболочках). Это и понятно, т.к. внешняя среда чаще всего служит источником биологической агрессии. При этом лимфоциты разных типов занимают относительно обособленные, но не строго изолированные места. Значительная часть клеток иммунной системы завершает свой жизненный цикл, так и не приняв участия в иммунной защите. При этом лимфоциты (особенно Т-клетки) постоянно рециркулируют, т.е. покидают лимфоидные органы с током лимфы, проникают в кровоток, а из него — вновь в лимфоидные органы.

В коже сигнал опасности, включая и инвазию микроорганизмов, регистрируют кератиноциты и клетки Лангерганса в эпидермисе, тучные клетки, дендритные клетки и макрофаги дермы, выделяя антимикробные, хемоаттрактные белки и цитокины и составляют систему раннего предупреждения, служа основными фигурантами врожденного иммунного надзора кожи. Таким образом, эта система защищает кожу от проникновения в нее чужеродных агентов.

Кератиноциты, т.е. эпидермальные клетки в неповрежденной коже выполняют барьерную роль и не относятся к иммунной системе. Однако под влиянием повреждения и действия микроорганизмов и их продуктов кератиноциты активируются и экспрессируют молекулы адгезии (Е-кадхерин, Е-селектин и т.д.) и начинают выделять цитокины: гранулоцитарный, макрофагальный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы, интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, фактор некроза опухоли (ФНО), антимикробные пептиды (β-дефензины), хемокины, нейропептиды и другие молекулы. Эти продукты, а также другие медиаторы, продукция которых инициирована макрофагами, тучными и дендритными клетками, вызывают рекрутирование клеток иммунной системы (прежде всего лимфоцитов) из кровеносного русла в кожу для

осуществления иммунных реакций. В эпидермис проникают только $CD4^+$-клетки памяти или активированные Т-клетки с кожным лимфоцитарным антигеном (CLA^+-клетки), распознаваемого Е-селектином активированных клеток эндотелия. Экспрессия CLA происходит на активированных Т-клетках через молекулу CD2 при участии трансформирующего фактора β и ИЛ-2. Кроме того, на активированных $CD4^+$, клетках и клетках памяти экспрессируется интегрин αEβ7, распознающий молекулу Е-кадхерина на активированных кератиноцитах, и служит проводником Т-клеток в эпидермис. Наконец, сама молекула CD4, имея сродство с молекулами главного комплекса гистосовместимости (MHC) II класса активированных кератиноцитов, также способствует миграции $CD4^+$ Т-лимфоцитов в эпидермис.

Большинство клеток иммунной системы имеют рецепторы семейства *Toll-like*, которые связывают и неметилированные молекулы патогенного происхождения (липополисахариды, бактериальные липопротеиды, флагеллин, дрожжевые маннаны, нуклеиновые кислоты и др.).

Активация дендритных клеток через *Toll-like*-рецепторы приводит к усилению выработки провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов, усиливает синтез нитрооксидов, антимикробное действие и антигенную презентацию. Активация дендритных клеток также способствует рекрутированию дополнительных лейкоцитов в очаги активации кожи (повреждение, проникновение микроорганизмов, ультрафиолетовое облучение), прежде всего нейтрофилов, натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов при участии молекул эндотелиальной адгезии Е-селектина и Р-селектина, межклеточной адгезии ICAM1, васкулярной адгезии VCAM1, различных хемокинов и цитокинов.

Клетки Лангерганса, или белые отростчатые эпидермоциты, обладают выраженной способностью связывать антиген и обрабатывать его, но в коже они не могут осуществлять презентацию антигена хелперам из-за отсутствия соответствующего микроокружения (на поверхности клеток Лангерганса отсутствуют молекулы CD80 и CD86 и способность продуцировать ИЛ-12). Для приобретения микроокружения клетки Лангерганса мигрируют в регионарный лимфатический узел и, пройдя определенные этапы развития, превращаются в вуалевые, а затем зрелые интердигитальные клетки. Срок пребывания клеток Лангерганса в коже составляет 2–3 сут, после чего они мигрируют с током лимфы. При воспалении миграция ускоряется.

Дендритные клетки имеют костномозговое происхождение и относятся к представителям миелоидного ряда.

Активированные через *Toll-like*-рецепторы тучные клетки выделяют лейкотриены, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, необходимые для защиты кожи от молекул патогенного происхождения и генерации адаптивного иммунитета.

Адаптивный (приобретенный) иммунитет кожи обеспечивают, прежде всего, Т-лимфоциты. В местах повреждения кожи или внедрения в нее патогена антигенпредставляющие клетки, а именно эпидермальные и дермальные дендритные клетки активируются благодаря врожденным механизмам, включая и *Toll-like*-рецепторы, и взаимодействию с провоспалительными цитокинами — ИЛ-1 и ФНО. Активированные антигенпредставляющие клетки утилизируют чужеродные частицы и начинают, по ходу созревая, двигаться сквозь афферентные лимфатические сосуды в регионарные лимфоузлы. В регионарных лимфоузлах созревшие дендритные клетки приобретают микроокружение, включая экспрессию молекул гистосовместимости, CD80 и CD86 (54) и презентируют антиген Т-лимфоцитам. «Наивные» Т-лимфоциты, встречая антиген, презентируемый активированной дендритной клеткой, пролиферируют и дифференцируются в Т-клетки памяти/эффекторы.

Когда чужеродная субстанция внедряется в кожу, активация Т-клеток в лимфатических узлах приводит к образованию антигенспецифических эффекторных клеток с хоуминг-рецептором для этого места. Лимфоциты с кожным хомингом экспрессируют на поверхности кожный лимфоцитарный антиген (CLA^+-клетки) и по мере движения к местам воспаления будут встречать медиаторы воспаления, продуцируемые клетками врожденного иммунитета, активированными дендритными клетками эпидермиса и дермы. Клетки, выявляемые в очагах воспаления кожи у больных псориазом, атопическим дерматитом, аллергическим контактным дерматитом, многоформной экссудативной эритемой, Т-клеточной лимфомой кожи, — в основном Т-клетки памяти с кожным лимфоцитарным антигеном ($CL45RO^+$ CLA^+). Факторы и механизмы экспрессии CLA на клетках до конца не выяснены, вполне возможно, участвуют различные хемокины, продуцируемые кератиноцитами, посткапиллярными венулами кожи.

Цитокины рекрутированных в очаг воспаления кожи лимфоцитов могут влиять на состав инфильтрата, изменяя баланс продуцируемых хемокинов. В частности, интерферон-γ может индуцировать выработку кератиноцитами белка 10, IP-10, монокинов и др. В коже даже при отсутствии воспаления есть Т-клетки с CLA, в посткапиллярных венулах — лейкоциты в стадии адгезии и пристеночного скольжения с низким уровнем экспрессии селектина, готовые активироваться в любой момент в ответ на малейший сигнал опасности.

Воспалительные заболевания кожи, опосредованные Т-клетками, имеют общий характер.

- В очагах поражения больных псориазом обнаруживают гиперпролиферацию кератиноцитов, нейтрофильную инфильтрацию рогового слоя наряду с повышенным содержанием $CD4^+$-, $CD8^+$-, $CD45RO^+$-, $CD45RA^+$-лимфоцитов, макрофагов ($CD68^+$), $CD83^+$ и $HLA\text{-}DR^+$-дендритных клеток. Феномен Кебнера при псориазе можно объяснить следующим образом. Травма кожи ведет к высвобождению ИЛ-1 и ФНО, что вызывает повышенную экспрессию Е-селектина и ICAM1 на локальных посткапиллярных венулах кожи. Это ведет к активации резидентных Т-клеток и рекрутированию CLA^+ Т-клеток из крови. Врожденные иммунные активаторы индуцируют также созревание дендритных клеток дермы и эпидермиса, повышают их активность как антигенпредставляющих клеток, пролиферацию рекрутированных Т-клеток и формирование псориатических бляшек.
- У больных болезнью Девержи в очагах поражения кожи доминируют $CD4^+$ Т-клетки и «наивные» $CD45RA^+$-клетки.
- При атопическом дерматите при гистологическом исследовании выявляют периваскулярную инфильтрацию дермы и эпидермиса лимфоцитами, моноцитами и макрофагами. Эпидермис у больных атопическим дерматитом не вырабатывает антибактериальных пептидов β-дефинзина и каталицидина в ответ на инфекцию. Продукт Th2 ИЛ-4 блокирует индукцию этих антимикробных пептидов кератиноцитами, приостанавливает тем самым путь активации врожденного (естественного) иммунитета и вызывая рекрутирование и активацию Th2 и сохранение очагов поражения.
- У больных красным плоским лишаем в клеточный инфильтрат входят в основном Т-хелперы, обладающие аффинитетом к коже.
- Лимфоцитарная инфильтрация, состоящая преимущественно из Т-хелперов, при микровезикуляции — из $CD8^+$-клеток, бывает у больных демодикозом. Есть данные, свидетельствующие о том, что снижение $CD3^+$-клеток в инфильтрате — предрасполагающий фактор развития генерализованного демодикоза.
- Существует предположение, что витилиго — аутоиммунное заболевание, опосредованное Т-клетками. При гистологическом исследовании биоптатов

пораженных участков кожи больных витилиго некоторыми исследователями обнаружено повышение количества активированных Т-лимфоцитов, кератиноцитов, дендритных клеток, свидетельствующее об участии врожденных и адаптивных факторов иммунитета в патогенезе витилиго.

- У больных себорейной экземой (дерматитом) при гистологическом исследовании обнаруживают акантоз эпидермиса, умеренный гиперкератоз с очагами паракератоза, вакуольную дистрофию клеток шиповатого слоя эпидермиса, умеренный межклеточный отек в эпидермисе и небольшие очаги спонгиоза, периваскулярные инфильтраты. Клеточный состав инфильтрата включает $CD4^+$-, $CD8^+$-лимфоциты, гистиоциты, что свидетельствует о развитии воспаления в пораженной коже по механизму гиперчувствительности замедленного типа с участием компонентов врожденного и адаптивного иммунитета.
- Существует предположение, что Т-клеточная злокачественная лимфома кожи обусловлена озлокачествлением Т-клеток с кожным хомингом, при этом наблюдают выраженное нарушение разнообразия рецепторов Т-клеток. Клетки Т-клеточной злокачественной лимфомы кожи не экспрессируют L-селектин, продуцируют цитокины Th2.

Другие воспалительные заболевания кожи также могут протекать с участием факторов врожденного и адаптивного иммунитета. Вышеописанное показывает, что клетки иммунной системы при этом претерпевают количественные и функциональные изменения в коже у больных дерматозами, но такие же изменения могут быть и в циркулирующей крови, снижение которых ниже международных норм служит лабораторным признаком вторичного иммунодефицита. Основные клинические признаки вторичного иммунодефицита у больных дерматозами – торпидное течение болезни кожи и отсутствие достаточного клинического эффекта стандартного лечения. У этих больных часто выявляют разнообразные инфекционно-воспалительные процессы других органов и систем.

Лабораторные признаки вторичного иммунодефицита у больных дерматозами можно обнаружить по снижению показателей стандартной иммунограммы по сравнению с международными нормами. Иммунограмма – расширенный анализ крови, отражающий состояние центрального органа иммунной системы (костного мозга). Стандартная иммунограмма включает:

- ✧ определение в периферической крови общего количества лейкоцитов, относительного (%) и абсолютного (в 1 мкл крови) количества лимфоцитов;
- ✧ $CD3^+$ (зрелые Т-лимфоциты);
- ✧ $CD4^+$ (Т-хелперы/индукторы);
- ✧ $CD8^+$ (цитотоксические);
- ✧ $CD19^+$ или $CD20^+$ (В-лимфоциты);
- ✧ иммунорегуляторный индекс (соотношение $CD4^+$-/$CD8^+$-клеток);
- ✧ $CD16^+$ или $CD56^+$ (киллеры);
- ✧ $HLA\text{-}DR^+$ (молекулы лейкоцитарного антигена, показатель напряженной работы, активированного состояния иммунной системы);
- ✧ параметры фагоцитарного звена иммунной системы;
- ✧ концентрации иммуноглобулинов классов A, M, G, E.

Общее количество лейкоцитов у практически здоровых лиц колеблется в пределах 4000–9000/мкл крови, лимфоцитов –19–35% в общем анализе крови. Международные нормы показателей иммунной системы:

- ✧ $CD3^+$ – 50–80%, абсолютное количество 1000–2200/мкл;
- ✧ $CD4^+$ – 30–60%, абсолютное количество 600–1600/мкл;
- ✧ $CD8^+$ – 10%–40%, абсолютное количество 100–1200/мкл;
- ✧ $CD16^+$ или $CD56^+$ – 5–15%, абсолютное количество 50–500/мкл;
- ✧ $HLA\text{-}DR^+$ – 5–15%, абсолютное количество 50–500/мкл;

- ✧ иммунорегуляторный индекс — чаще 1,0–2,3, но может быть и до 5,0;
- ✧ фагоцитоз — 40–80%;
- ✧ IgA — 0,5–1,5 г/л;
- ✧ IgM — 0,8–3,0 г/л (допустимо до 5,0);
- ✧ IgG — 8,0–20 г/л (допустимо до 22);
- ✧ IgE — менее 100–120 МЕ/мл.

Иммунограмма становится ценной и значимой лишь при сопоставлении ее с данными анамнеза, клиническими проявлениями и характером течения больных дерматозами с учетом патологии не только кожи, но и других систем и органов. Интерпретация иммунограммы в отрыве от результатов анализа клинико-анамнестических данных больного дерматозом недопустима в практике дерматовенеролога.

Клинические признаки вторичного иммунодефицита служат показанием для включения иммунотропных препаратов в комплексную терапию больных дерматозами. Иммунотропные препараты подразделяют на четыре большие группы.

- Иммуномодуляторы — лекарственные средства, обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы.
- Иммунокорректоры — средства и воздействия (в том числе и лекарственные), обладающие иммунотропностью, которые нормализуют конкретное нарушенное то или иное звено иммунной системы.
- Иммуностимуляторы — средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные средства, пищевые добавки и другие различные агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы).
- Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) — средства, подавляющие иммунный ответ (лекарственные препараты, обладающие иммунотропностью или неспецифического действия и другие различные агенты биологической или химической природы, угнетающие иммунные процессы).

Клинические наблюдения показывают, что под влиянием иммуномодуляторов в той или иной степени изменяются параметры всей иммунной системы в целом. Иммуномодулятор может обладать избирательным действием на соответствующий компонент иммунитета, но конечный эффект его воздействия на иммунную систему будет всегда многогранным. Именно поэтому не существует иммуномодуляторов с абсолютным селективным влиянием на иммунитет.

Отсутствие у больных хроническими дерматозами выраженных (ниже международных норм) изменений иммунограммы при клинических показаний к назначению иммунотропных препаратов — не повод для отказа от взятия крови на исследование. Включение иммунотропных препаратов в комплексную терапию больных дерматозами следует проводить под контролем иммунограммы, при этом не всегда можно наблюдать ожидаемую динамику.

В табл. 3-1 приведены иммуномодуляторы, сгруппированные по происхождению, которые нашли применение в многокомпонентной терапии больных различными дерматозами.

Супрессивное действие оказывают тимодепрессин* (синтетический пептид), сандиммун*, метотрексат.

Существующее мнение в клинической иммунологии о назначении иммунотропных препаратов одновременно с антибактериальными и противовирусными лекарственными средствами при лечении больных хроническими дерматозами нередко подлежит коррекции с учетом тяжести клинических проявлений, стадии болезни, характера проводимой терапии. В результате лечения больных дерматозами, как правило, наблюдают положительную динамику исходно измененных иммунологических показателей, даже без применения иммуиомодуляторов.

Таблица 3-1. Иммуномодуляторы, применяемые в многокомпонентном лечении дерматозов

Группа	Подгруппа	Название	Состав	Дерматозы
Микробные	Естественные	Рузам*	Пептиды золотистого стафилококка	Атопический дерматит, хронический фурункулез
	Полусинтетические	Ликопид*	Глюкозаминил мурамил-дипептид	Атопический дерматит, пиодермия, псориаз, пузырьковый лишай
Тимусного происхождения	Естественные	Тактивин* Тималин* Тимоптин*	Пептиды из тимуса крупного рогатого скота	Атопический дерматит, псориаз, склеродермия, аллергические васкулиты, пузырчатка, красная волчанка, саркома Капоши, пиодермия
		Вилозен*	Экстракт из тимуса крупного рогатого скота	Красный плоский лишай
	Синтетические	Тимоген* Тимогар*	Глутамил-триптофан	Атопический дерматит, псориаз
		Имунофан*	Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин	Саркома Капоши, псориаз, атопический дерматит
Костно-мозговые	Естественные	Миелопид*	Комплекс из 5 пептидов	Атопический дерматит, псориаз, пиодермия
	Синтетические	Серамил*	Лей-вал-цис-тир-про-гли	Пиодермия
Цитокины	Естественные	Лейкинферон* Суперлимф*	Комплекс естественных цитокинов	Лимфомы кожи Атопический дерматит Многоформная экссудативная эритема, ассоциированная с герпетической инфекцией
Нуклеиновые кислоты	Естественные	Натрия нуклеинат	Смесь нуклеиновых кислот из дрожжей	Экзема, атопический дерматит, псориаз
		Энкад*	Дрожжевая РНК	Псориаз
	Синтетические	Полудан*	Комплекс полиаденилловой и полиуридиловой кислот	Пузырьковый лишай
Растительные		Иммунал*	Сок эхинацеи пурпурной	Атопический дерматит
Химически чистые	Низкомолекулярные	Диуцифон*	Диаминодифенил-сульфон, соединенный с метилурацилом	Атопический дерматит, красный плоский лишай, экзема, дерматит Дюринга, пиодермия
		Галавит*	Производное фталгидрозида	Экзема
		Глутоксим*	Бис-(γ-L-глутамил)- L-цистеин-бис-глицин-динатриевая соль	Псориаз
		Аллоферон*	Олигопептид из 13 аминокислот	Атопический дерматит, герпес
		Даларгин*	Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат	Псориаз Васкулиты витилиго
	Высокомолекулярные	Полиоксидоний*	Производное полиэтиленпиперазина	Псориаз, атопический дерматит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Акилов О.Е. Клиническая оценка взаимосвязи нарушений иммунной системы и особенности HLA-гистиотипа у больных демодикозом кожи: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2002.

Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 4–7.

Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 607 с.

Thomas S., Kupper and Robert C. Fuhlbrigge. Immune surveillance in the skin: Mechanisms and clinical consequences // Nature Reviews / Immunology. – 2004. – Vol. 4. – P. 211–222.

Глава 4

Иммуноморфология болезней кожи

Глава посвящена описанию иммунопатологических процессов и сопряженных с ними молекулярно-биологических изменений структуры кожи при кожных заболеваниях, исследуемых с помощью меченых антител. С помощью моноклональных антител удается оценить состояние клеток в норме и при патологии.

В коже практически здорового молодого организма меченые фиксированные антитела-иммуноглобулины либо вовсе не выявляются, либо выявляются в очень небольших количествах и только в дерме [Белецкая Л.В., Махнева Н.В., 2000; Бухова В.П. и др., 1986; Deutner E.H. et al., 1973]. В эпидермисе у здоровых лиц не удается обнаружить иммуноглобулины даже в растворимой форме. Одна из функций кожи — функция выведения (секвестрации) иммунных комплексов из организма [Белецкая Л.В., 1986], поэтому в дерме и эпидермисе при самых разнообразных заболеваниях, в частности инфекционных (острых, хронических, очаговых), можно обнаружить небольшие количества иммуноглобулинов в фиксированной (нерастворимой) форме (рис. 4-1).

При патологических процессах фиксированные в коже антитела, как правило, входят в состав иммунных комплексов с антигеном. Однако не исключено отложение агрегированных белков, причиной агрегации которых служат иные эффекторные свойства иммуноглобулинов. Следует различать 2 формы фиксации иммуноглобулинов в тканях: связывание иммуноглобулинов с антигенами структур кожи, к которым образовались антитела, и отложение иммуноглобулинов в гранулах иммунных комплексов, где антитела могут быть направлены к чужеродным антигенам или антигенам других тканей. В первом случае кожу следует рассматривать как орган-мишень для аутоантител, а во втором случае — как орган, в котором при нарушении выделительной функции скапливается большое количество гранул иммунных комплексов. Обладая повреждающими свойствами благодаря входящим в их состав компонентам комплемента, иммунные комплексы вызывают нарушения обмена и структуры тканей органов. Заболеваниями, при которых кожа выступает в роли органа-мишени, признаны аутоиммунная пузырчатка, буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз, линейный IgA-зависимый дерматоз, герпетиформный дерматит Дюринга. Наиболее яркий пример заболеваний с иммунокомплексным синдромом — СКВ. При СКВ резко нарушено свойство организма разрушать и элиминировать иммунные комплексы.

При исследовании тканей больного из участков клинически неизмененной кожи с помощью гистологических методов не всегда удается заметить какие-либо нарушения в структурах органа, в то время как при использовании антител, выработанных к детерминантам отдельных соединений кожи, можно выявить ранние признаки патологии. Далее приводятся особенности иммунопатологических изменений кожи при аутоиммунных буллезных дерматозах, васкулитах и системных заболеваниях.



Рис. 4-1. Единичные гранулярные отложения в дерме IgG с секвестрацией фрагментов в эпидермис у кардиологического больного (ув. ×400).

АУТОИММУННАЯ ПУЗЫРЧАТКА

Среди патогенетических факторов при пузырчатке основную роль отводят аутоагрессии [Ежов Н.Я. и др., 1977; Beutner E.H. et al., 1973]. Аутоантитела, определяемые с помощью непрямого метода иммунофлюоресценции, циркулирующие в крови больных разными формами пузырчатки (вульгарной, вегетирующей, листовидной, себорейной, паранеопластической, лекарственно-индуцированной), возникают к антигенам десмосом («межклеточной субстанции» — по старой терминологии) или поверхности кератиноцитов многослойного плоского эпителия (кожи, слизистой оболочки полости рта, пищевода и других органов), обладают высокой тканевой специфичностью и относятся к классу IgG (рис. 4-2, а). Доминирующий субкласс — IgG4. Антитела эти практически не реагируют ни с одним из антигенов других тканей, кроме антигенов межклеточной субстанции эпителия (телец Гассаля) тимуса человека и животных (рис. 4-2, б). Титры антител при выраженной клинической картине колеблются от 1:10 до 1:1000 и выше. Отмечают прямую зависимость между тяжестью заболевания и количеством аутоантител в крови. Применение современных методов терапии сопровождается выраженным падением их концентрации [Бухова В.П. и др., 1986]. В то же время есть сообщения [De Messias I.T. et al., 1988; Bourgeois-Droin Ch. et al., 1990], в которых авторы не всегда констатировали корреляцию концентрации антител к антигенам межклеточной субстанции с активностью или тяжестью течения пузырчатки. «Дополнительные» антитела к антигенам других структур кожи обнаружены при паранеопластической пузырчатке [Махнева Н.В., Белецкая Л.В., 2006]. Локализация антигенов, к которым вырабатываются антитела, совпадает с локализацией первичных деструктивных изменений в эпидермисе [Chorzelski T.R., Beutner E.H., 1971]. Известно, что образование внутриэпидермального пузыря при пузырчатке начинается с нарушения связей между отдельными клеточными элементами эпителия (акантолиз) и становится результатом токсического действия образовавшихся иммунных комплексов [Белецкая Л.В., Махнева Н.В., 2000].

Связанные с тканями иммуноглобулины определяют методом прямой иммунофлюоресценции в криостатных срезах, предварительно подвергшихся промыванию в 0,9% растворе натрия хлорида (pH 7,0–7,3) в течение 5–10 мин для удаления пропитывающих ткани сывороточных белков. При исследовании срезов биоптата кожи больных пузырчаткой, обработанных после промывки люминесцирующей

сывороткой против иммуноглобулинов человека, связанный с тканями иммуноглобулин обнаруживают в межклеточных пространствах эпидермиса (рис. 4-2, в). Он находится как в участках пораженной кожи, так и в участках без видимых поражений, что свидетельствует о системной реакции. В районе образования пузыря иммуноглобулин находят также в цитоплазме эпителиальных элементов эпидермиса и плавающих в экссудате акантолитических клеток. Его можно обнаружить в цитоплазме акантолитических клеток и в мазках-отпечатках [Шапошников О.К. и др., 1972]. Фиксированный иммуноглобулин удается выявить в эпидермисе больных пузырчаткой как в период обострения, так и в период ремиссии при отсутствии кожных высыпаний. При этом в случаях вульгарной и вегетирующей пузырчатки фиксированный иммуноглобулин локализуется в межклеточной субстанции преимущественно базального и шиповатого слоев эпидермиса. В случаях листовидной и себорейной пузырчатки — в межклеточной субстанции шиповатого и преимущественно зернистого слоев эпидермиса. При паранеопластической пузырчатке — в межклеточной субстанции всех слоев эпидермиса. В местах локализации связанного иммуноглобулина, независимо от клинических форм пузырчатки, нередко обнаруживают ранние компоненты комплемента (C4, C4d, C3) [Beutner E.H. et al., 1973; Махнева Н.В., 2007]. При этом мишенью для антител могут быть молекулы адгезии и гликопротеины, входящие в состав системы межклеточных соединений (десмосомы). Это могут быть и кадгерины (десмоглеины и десмоколлины), и плакоглобин, и энвоплакин, и/или периплакин [Amagai M. et al., 1991; Kljuic et al., 2003]. Недавно идентифицированы два новых антигена из группы холинергических рецепторов, которые присутствуют на поверхности кератиноцитов [Joly P. et al., 1997; Nguyen V.T. et al., 2000]. Роль последних в патогенезе пузырчатки предстоит еще изучить.

БУЛЛЕЗНЫЙ ПЕМФИГОИД

Среди патогенетических факторов буллезного пемфигоида важное место занимают аутоантитела [Beutner E.H. et al., 1973]. Одним из первичных деструктивных изменений кожи становится разрушение базальной мембраны эпидермиса с последующим образованием подэпидермального пузыря. Методом непрямой иммуно-

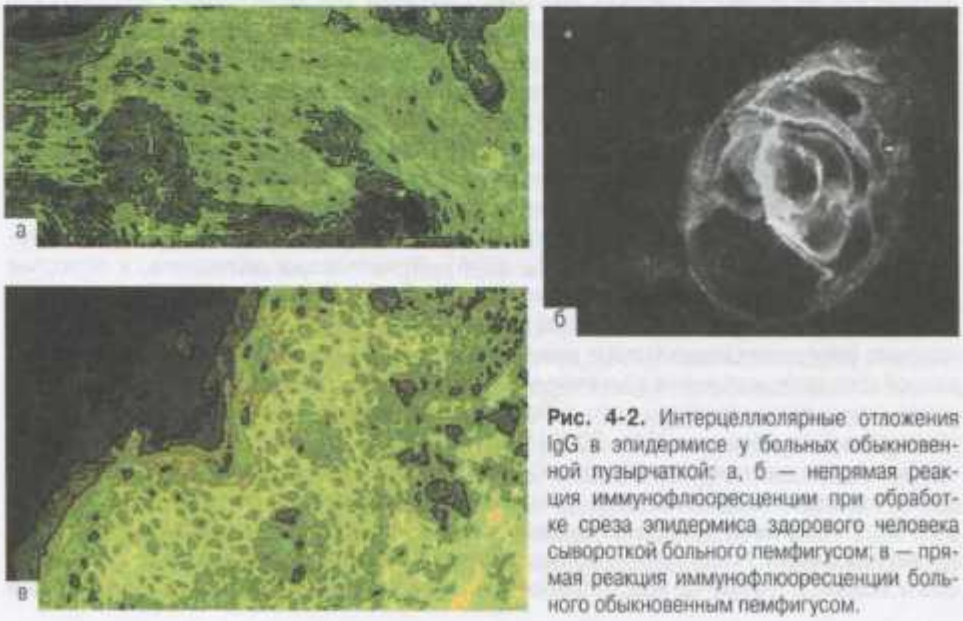

Рис. 4-2. Интерцеллюлярные отложения IgG в эпидермисе у больных обыкновенной пузырчаткой: а, б — непрямая реакция иммунофлюоресценции при обработке среза эпидермиса здорового человека сывороткой больного пемфигусом; в — прямая реакция иммунофлюоресценции больного обыкновенным пемфигусом.

флюоресценции в сыворотке крови больных буллезным пемфигоидом обнаружены аутоантитела, реагирующие с компонентами базальной мембраны эпидермиса кожи человека и животных (рис. 4-3, а) [Белецкая Л.В., 1977]. Антитела не специфичны только для базальной мембраны эпидермиса, они взаимодействуют с антигеном базальных мембран эпителия слизистой оболочки полости рта, пищевода, трахеи, бронхов, желчного пузыря, уретры, мочевого пузыря и ряда других органов. Однако реакции с компонентами каких-либо иных структур тканей, помимо базальных мембран, не обнаружены [Левина Е.Н., 1977; Beutner E.H. et al., 1977]. Позднее с помощью метода солевого расщепления базальной мембраны эпидермиса удалось определить точную локализацию фиксации аутоантител, а именно в *lamina lucida*, которая всегда остается покрышкой подэпидермального пузыря [Gammon W.R. et al., 1984]. При этом аутоантигенами буллезного пемфигоида становятся соединения *lamina lucida* — гликопротеины с молекулярной массой 230 и 180 кДа. В последующем они получили названия «антиген буллезного пемфигоида 230» (BP230, или антиген 1) и «антиген буллезного пемфигоида 180» (BP180, или коллаген XVII типа) соответственно [Labib R.S. et al., 1986; Mueller S. et al., 1989]. Антитела при буллезном пемфигоиде в основном относятся к классу IgG. При недостаточно выраженной клинической картине антитела в сыворотке крови удается обнаружить не у всех больных, однако в таких случаях, как правило, помогает прямой метод иммунофлюоресценции, который позволяет определить антитела, фиксированные в тканях.

Связанные иммуноглобулины преимущественно класса G обнаруживают практически у всех больных буллезным пемфигоидом. При нанесении на срезы кожи из участков пораженной ткани, пограничных и клинически интактных зон люминесцирующей сыворотки против иммуноглобулинов человека связанные с тканями белки выявляются линейно в базальной мембране эпидермиса. Иммуноглобулин содержится как в мембране, сохранившей свою целостность, так и во фрагментах мембраны, в участках деструкции тканей. В местах образования подэпидермального пузыря фиксированный иммуноглобулин определяют всегда на покрышке пузыря, что служит дифференциально-диагностическим признаком буллезного пемфигоида (рис. 4-3, б) и отличает его от приобретенного буллезного эпидермолиза. В местах локализации иммуноглобулина можно обнаружить и ранние компоненты комплемента.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Одним из основных патогенетических факторов, способствующих развитию приобретенного буллезного эпидермолиза, признают наличие в сыворотке крови больных циркулирующих аутоантител к компоненту базальной мембраны эпидермиса, а именно — к коллагену VII типа [Woodley D.T. et al., 1984; Yoshiike T. et al., 1988]. Антитела специфичны не только для базальной мембраны эпидермиса. Они взаимодействуют с антигенами базальной мембраны слизистой оболочки полости рта, пищевода и влагалища, однако не реагируют с базальной мембраной таких мезенхимальных органов, как кровеносные сосуды, печень и почки. Антитела больных приобретенным буллезным эпидермолизом относят преимущественно к иммуноглобулинам класса G, титр которых может достигать 1:512 [Candhik K. et al., 2000]. Методом непрямой иммунофлюоресценции выявляют циркулирующие аутоантитела, реагирующие в зоне базальной мембраны эпидермиса и дермо-эпидермальном соединении (рис. 4-3, в). Их выявляют в *lamina densa* и *sublamina densa* (электронно-микроскопические данные) [Ray T.L. et al., 1982]. Локализация антигена, к которому направлены антитела, совпадает с локализацией первичных деструктивных изменений. Образование подэпидермального пузыря начинается с расщепления дермо-эпидермального соединения: или под *lamina densa*, или в верхних отделах дермы под комплексом «*lamina densa*–якорные фибриллы»

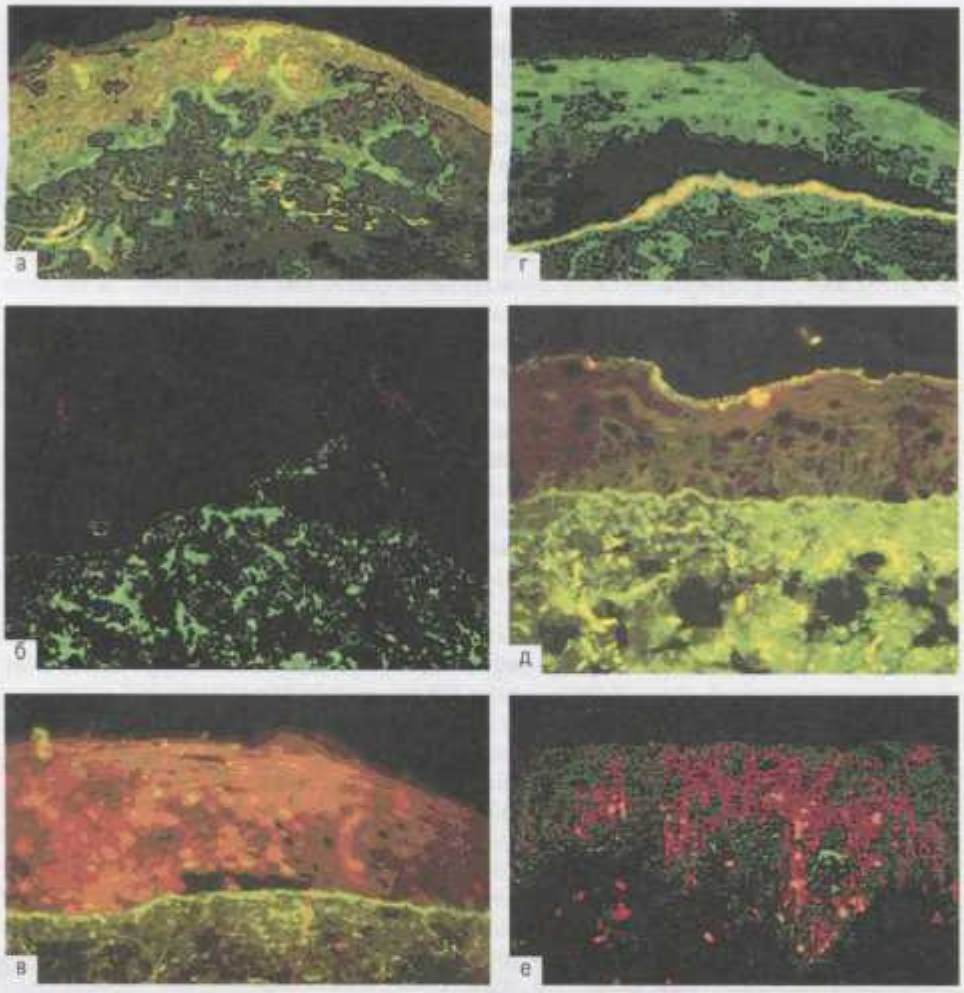

Рис. 4-3. Иммунофлюоресцентное исследование (прямая и непрямая реакция иммунофлюоресценции) при буллезном пемфигоиде (ув. ×400): а, в — срез кожи здорового человека, обработанный сывороткой крови больного буллезным и приобретенным пемфигоидом (непрямая реакция иммунофлюоресценции), — свечение базальной мембраны в зоне дермо-эпидермального сочленения; б, г — срез кожи больного буллезным и приобретенным пемфигоидом; е — линейный IgA-зависимый дерматоз (прямая реакция иммунофлюоресценции на анти-IgA) — линеарный тип свечения; д — герпетиформный дерматит Дюринга (прямая реакция иммунофлюоресценции на анти IgA) — апикальный тип свечения.

[Fine J.D. et al., 1989; Gammon W.R., 2000]. С помощью метода прямой иммунофлюоресценции фиксированные иммуноглобулины, также преимущественно класса G, и начальные компоненты комплемента обнаруживают в зоне базальной мембраны эпидермиса, а в месте образования субэпидермального пузыря — только на его дне (дифференциально-диагностический признак приобретенного буллезного эпидермолиза, отличающий его от буллезного пемфигоида) (рис. 4-3, г).

ЛИНЕЙНЫЙ IgA-ЗАВИСИМЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ДЕРМАТОЗ

Этот буллезный дерматоз относят к гетерогенной группе везикулобуллезных заболеваний кожи и слизистых оболочек. Аутоантитела к компонентам базаль-

ной мембраны эпидермиса (коллаген VII и XVII типов) циркулируют в сыворотке больных и относятся к классу IgA. Методом непрямой иммунофлюоресценции выявляют аутоантитела строго в зоне базальной мембраны в виде линейных отложений. Последнее служит дифференциально-диагностическим признаком линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза. Титры антител составляют 1:20–1:80 [Teilac D., 1989]. В случае отсутствия аутоантител в сыворотке крови больных в диагностических целях используют метод прямой иммунофлюоресценции, с помощью которого в криостатных срезах кожи больных выявляют фиксированный иммуноглобулин класса А в зоне базальной мембраны в виде линейных отложений (рис. 4-3, е). Необходимо отличать линейную фиксацию иммуноглобулина класса А в зоне базальной мембраны при этом заболевании от гранулярных депозитов иммуноглобулина класса А у больных герпетиформным дерматитом Дюринга. Это два различных явления. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз наблюдают, как правило, у больных при отсутствии глютенчувствительной энтеропатии, характерной для больных герпетиформным дерматитом Дюринга.

ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ ДЕРМАТИТ ДЮРИНГА

Это заболевание встречают крайне редко. Однако дифференциальная диагностика этого буллезного дерматоза важна в силу отличия схем лечения от схем, применяемых при вышеописанных аутоиммунных буллезных дерматозах. Герпетиформный дерматит Дюринга характеризуется наличием подэпидермальных пузырей, причиной возникновения которых становятся деструктивные изменения, индуцированные отложениями гранул иммунных комплексов. Иммунные комплексы локализуются в самых верхних слоях дермы (сосочковом слое) без вовлечения в патологический процесс базальной мембраны эпидермиса. При обработке криостатных срезов кожи больных меченной против основных классов иммуноглобулинов сывороткой отмечают типичную для этого заболевания картину гранулярных отложений, содержащих иммуноглобулин класса А, в верхних отделах дермы, тесно прилегающих к эпидермису (рис. 4-3, д). Это служит одним из дифференциально-диагностических признаков данного буллезного дерматоза от буллезного пемфигоида и линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза [Hertl M., 2005]. В сыворотке крови больных обнаружены антитела к ряду компонентов соединительной ткани, в том числе эндомизия (трансглутаминаза, глиадин) и белку злаков пшеницы и ржи — глютену. Кроме того, удалось обнаружить связь между гранулами иммунных комплексов и тонкими эластическими волокнами сосочкового слоя дермы [Белецкая Л.В., Махнева Н.В., 2000]. Известно, что при образовании иммунных комплексов один из двух активных центров антитела может оказаться свободным, т.е. сохраняется возможность реакции с дополнительной молекулой того же антигена или аналогичной детерминантой гетерологичного белка. Антигены, имеющие общие детерминанты, определяются как перекрестно реагирующие. Так, большинство образовавшихся в стенке кишечника после всасывания глютена иммунных комплексов подвергается в организме разрушению. Однако при избыточном количестве иммунных комплексов или истощении системы фагоцитирующих клеток комплексы попадают через кровоток в верхние отделы дермы в процессе элиминации. В этих случаях иммунные комплексы за счет свободных активных центров антител реагируют с детерминантами окситалана, фиксируясь на волокнистых структурах. Более тонкие механизмы, участвующие в развитии патологического процесса при герпетиформном дерматите Дюринга, подлежат изучению.

ПСОРИАЗ

Этиология и патогенез псориаза окончательно не изучены. Среди многочисленных гипотез основными признаны генетическая и вирусная. Об инфекцион-

ном происхождении косвенно свидетельствуют гранулы иммунных комплексов в тканях. Иммунопатологический процесс при псориазе сосредоточен в основном в стенках сосудов сосочкового слоя дермы, где чаще всего обнаруживают отложение небольшого количества иммунных комплексов, в состав которых входят иммуноглобулины основных классов (G, M, A) и С3-компонент системы комплемента (см. рис. 4-4, а). При псориатической эритродермии иммунные комплексы в составе гранул находят на поверхности кожи (см. рис. 4-4, б). Иммунопатологические изменения сочетаются с нарушением структуры сосудистых петель, выражающимся в расширении сосудов и увеличении их длины. Глубокое поражение стенок сосудов дермы иммунными комплексами сопровождается фибринозной экссудацией и выпадением фибрина в окружающую ткань (см. рис. 4-4, в). Как и всякий денатурированный белок, фибрин элиминируется из организма, в том числе через эпидермис (см. рис. 4-4, г).

ВАСКУЛИТЫ

Большинство форм васкулитов, имеющих яркие кожные проявления, — это выражение генерализованных аллергических процессов, при которых иммунные комплексы играют роль одного из основных патогенетических факторов [Алиев Т.С., 1980]. Иммунные комплексы, обладая токсическими свойствами, вызывают нарушение обмена в тканях, в которых они локализованы, и оказывают на них цитотоксическое действие (рис. 4-5). Антигенным компонентом таких комплексов могут быть как чужеродные агенты, например антигены стрептококка, стафилококка, вирусов и других инфекционных факторов, так и соединения организма, такие как ДНК, коллаген, иммуноглобулины и др. Методом иммунофлюоресценции в срезах тканей кожи, взятой у таких больных при биопсии, может быть выявлен каждый из компонентов комплекса. Для нарушения метаболизма и развития деструктивных изменений в тканях достаточно участия незначительного количества иммунных комплексов. В местах поражения нередко выявляют фибриноген, сопутствующий обычно иммунопатологическому процессу в тканях, и другие сывороточные белки.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Некоторые исследователи [Насонова В.А., 1972; Левина Е.Н., 1977] возможной причиной болезни считают вирус. Полагают, что вирус, вызывая первичные поражения тканей, служит толчком для развития аутоиммунного процесса. Высокие титры аутоантител против антигенов ядра клетки, характерные для некоторых форм СКВ, способны нарушить функцию тканей многих органов, в том числе и кожи. Для уточнения диагноза и дифференциальной диагностики, помимо антиядерных антител сыворотки больных, определяют локализацию их фиксации в тканях, а также место отложений иммунных комплексов в биоптатах кожи и почек. Часто различия в нарушениях при разных формах заболевания носят количественный характер.

Один из характерных признаков СКВ — феномен образования LE-клеток, их обнаруживают в крови 75–80% больных — это лейкоциты, фагоцитировавшие ядерный детрит разрушенных клеточных элементов. Ответственны за образование LE-клеток антитела к компонентам ядра. Антитела к различным компонентам ядра при СКВ относят в основном к IgG. В сыворотке больных обнаружены антитела, реагирующие с одно- и двунитчатой и денатурированной ДНК, нуклеопротеином, гистонами и другими белками ядра [Корогодин Д.В., Поверенный А.М., 1981; Левина Е.Н., 1977]. Кроме антител к компонентам ядра в сыворотке больных СКВ находят антитела к антигенам цитоплазмы, рибосом и митохондрий различных клеточных элементов, в том числе эритроцитов и тромбоцитов, а также антитела к тромбопластину. В полинуклеарных лейкоци-

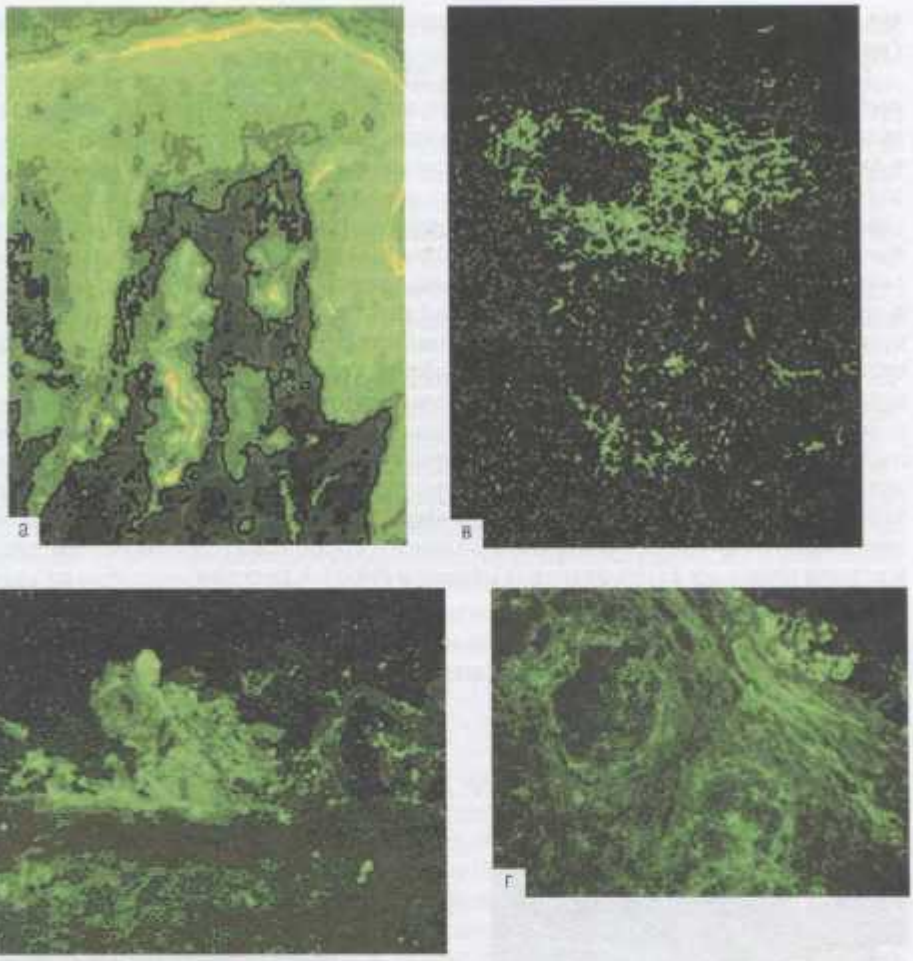

Рис. 4-4. Криостатные срезы кожи больных псориазом (ув. ×400). а — обработка сывороткой анти-IgG класса (прямая реакция иммунофлюоресценции) — верификация гранул в зоне сосочка; б — обработка сывороткой анти-IgG класса (прямая реакция иммунофлюоресценции) — обнаружение гранул иммунных комплексов на поверхности кожи в зоне чешуек; в, г — обработка среза кожи больного псориазом сывороткой против фибрина/фибриногена (прямая реакция иммунофлюоресценции) — отложение фибрина в эпидермисе (в), на поверхности кожи (г).



Рис. 4-5. Свечение стенки сосуда на анти-IgG.

тах при выраженной форме процесса выявляют гранулы иммунных комплексов (рис. 4-6, а).

При изучении сывороток больных СКВ методом непрямой иммунофлюоресценции на первый план выступают антитела к компонентам ядер клеток, объединенные под названием «антинуклеарный фактор». Антитела, входящие в антинуклеарный фактор, не видоспецифичны и могут быть выявлены на срезах тканей животных любого вида. Для обнаружения антинуклеарного фактора удобны срезы печени, почек, мазки крови, содержащие лейкоциты, мазки взвеси ядер гемолизированных эритроцитов птиц. Однако для получения сравнимых результатов общепринято использование срезов печени крысы, фиксированных в этаноле (рис. 4-6, б). Антинуклеарный фактор появляется в крови больных и при ряде других заболеваний (ревматоидном артрите, ревматизме, миастении, склеродермии и других формах патологии), однако наиболее высокие титры антител обнаруживают при СКВ, что позволяет отнести антинуклеарный фактор к диагностическим критериям. По данным ряда исследователей, антинуклеарный фактор при СКВ обнаруживают практически в 100% случаев. Титры антител в большинстве случаев коррелируют с тяжестью заболевания. В наиболее тяжелых случаях они доходят в реакции иммунофлюоресценции до разведения 1:1000. Улучшение состояния больного сопровождается падением титров, в период ремиссии (хотя антитела обнаруживаются постоянно) титры их падают до 1:100 и ниже.

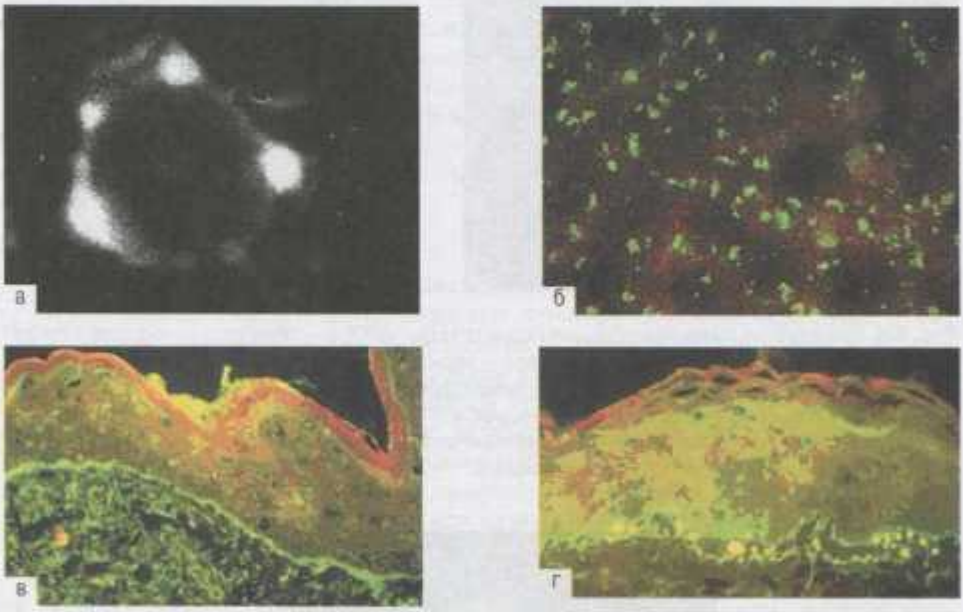

Рис. 4-6. Анализ флюоресцентного материала больных системной красной волчанкой (ув. ×400). а — клеточный мазок крови больного системной красной волчанкой, обработанный анти-IgG сывороткой (прямая реакция иммунофлюоресценции), — фиксированные иммунные комплексы на поверхности полинуклеарного лейкоцита; б — срез печени крысы, обработанный сывороткой крови больного красной волчанкой и антисывороткой человека IgG класса (непрямая реакция иммунофлюоресценции), — видны антинуклеарные антитела в зоне ядер гепатоцита; в — срез кожи больного системной красной волчанкой, обработанный анти-IgG сывороткой (прямая реакция иммунофлюоресценции),— видны отложения иммунных комплексов в зоне дермо-эпидермального сочленения (тест волчаночной полосы); г — тест волчаночной полосы на анти-IgG на коже больного дискоидной или диссеминированной красной волчанкой (прямая реакция иммунофлюоресценции).

Отмечают несколько типов реакций сыворотки больных СКВ со структурами ядра: диффузный, кольцевидный, пятнистый, ядрышковый [Белокриницкий Д.В. и др., 1973]. Диффузный тип свечения связан с наличием антител к нуклеопротеину, пятнистый тип — с антителами к гликопротендам [Левина Е.Н., 1977]. Отмечена определенная зависимость между тяжестью состояния больного и характером свечения ядра. До начала лечения, например, реакция сыворотки больных с ядрами сопровождается сплошным свечением, а после лечения наблюдают смешанный и пятнистый типы. Сыворотки некоторых больных, находившихся в состоянии ремиссии, вызывают лишь слабое пятнистое свечение; иногда наблюдают реакцию, при которой свечение локализовано только в ядрышках. При дискоидной СКВ антинуклеарный фактор обнаруживают в невысоких титрах в виде пятнистого свечения.

Методом прямой иммунофлюоресценции при СКВ в срезах биопсии кожи и почек выявляют связанные иммуноглобулины (в ядрах клеток) и гранулярные отложения иммунных комплексов, содержащие преимущественно иммуноглобулин класса G, в зоне дермо-эпидермального соединения (рис. 4-6, в) и в мезангиальных пространствах клубочков почек. В этих местах наблюдают локализацию комплемента. Отмечена определенная зависимость частоты выявления иммунных комплексов от степени активности процесса. Наступление ремиссии в результате лечения сопровождается уменьшением количества иммунных комплексов и их секвестрацией из организма. В случаях дискоидной и диссеминированной СКВ выявляют признаки хронической фибринозной экссудации в виде отложений фибрина в тканях, в том числе в эпидермисе, и множество гиалиновых телец (рис. 4-6, г).

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия — заболевание, при котором первопричиной является нарушение метаболизма соединительной ткани. Однако в системной склеродермии заметны черты иммунопатологического процесса, возможно, вторичного происхождения. Известно, что в сыворотке больных системной склеродермией в достаточно высоких титрах (1:100) обнаруживают антитела к различным компонентам ядра [Sun T.T. et al., 1983]. С последним связана разная иммуноморфологическая картина. При системной склеродермии отмечают четыре основных типа свечения ядер: точечный, диффузный, ядрышковый и дискретно-точечный (рис. 4-7). Для дискретно-точечного типа характерны мелкие зоны реакции, их небольшое число. Установлено, что подобная реакция часто связана с наличием у больных антител к кинетохорам — образованиям, расположенным в зоне центромер хромосом клетки. В интерфазе этот антиген сохраняется, но расположен хаотически, что обусловливает дискретную локализацию зон реакции. Антитела к антигену кинетохор появляются у больных при длительном течении болезни (15 лет и более) и сочетаются с CREST-синдромом.

При изучении срезов кожи больных системной склеродермией иногда отмечают имбибицию стенок сосудов иммунными комплексами (рис. 4-7, г). В эпидермисе гранулы иммунных комплексов, содержащие IgG, находят в виде небольших включений между клетками. Чаще фиксация иммуноглобулинов в стенках сосудов дермы и в базальной мембране эпидермиса едва уловима, но несмотря на это их токсическое действие достаточно сильно, так как синтез коллагена IV типа в этих структурах бывает нарушен.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ СТРУКТУР ЭПИДЕРМИСА ПРИ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ КОЖИ

Появление гибридомной техники позволяет получать моноклональные антитела к отдельным детерминантам соединений организма и тем самым открывает воз-

можность контроля на молекулярном уровне за их состоянием в процессе развития заболевания и в период проведения тех или иных лечебных мероприятий. В настоящее время имеется набор моноклональных антител к разным детерминантам антигенов кератиноцитов и базальной мембраны эпидермиса [Абызов В.Н. и др., 1986; Gelis J.E. et al., 1984]. В частности, речь идет о цитокератинах, коллагене IV типа и гликопротеине *lamina densa* [Белецкая Л.В., Махнева Н.В., 2000]. Известно, что иммунные комплексы, обладая цитотоксическим действием, способствуют не только разрушению структуры тканей, но и вмешиваются в программу контроля над морфологическим и функциональным состоянием клетки. Нередко при различных патологических состояниях кожи можно наблюдать нарушение процесса дифференцировки клеток эпидермиса. Происходит, например, нарушение синтеза цитокератинов кератиноцитами камбиального слоя эпидермиса [Moll R. et al., 1982; Силагадзе Д.Г. и др., 1987], которые в норме экспрессируются только в базальном слое эпидермиса, и камбиальных элементов придатков кожи [Абызов В.Н. и др., 1986; Белецкая Л.В. и др., 1976] (рис. 4-8, а). Так, при аутоиммунных буллезных дерматозах четко определяют картину дефекта цитокератина N5 (согласно каталогу R. Moll и соавт., 1982), выражающегося в одновременном проявлении участков отсутствия экспрессии данного цитокератина и/или истощения (экспрессия только в местах полудесмосом), и/или «возбуждения» синтеза (экспрессия не только в цитоплазме клеток базального, но и частично шиповатого слоев) (рис. 4-8, б). Картину «возбуждения» можно наблюдать и в случаях болезни Хейли–Хейли, токсидермии. Известный факт торможения дифференцировки клеток эпидермиса ярко проявляется и при псориазе (рис. 4-8, в), что свидетельствует о задержке созревания клеток. В процессе лечения число слоев, клетки которых содержат цитокератин N5, уменьшается, а в период ремиссии фенотипические свойства клеток эпидермиса восстанавливаются полностью и данный цитокератин

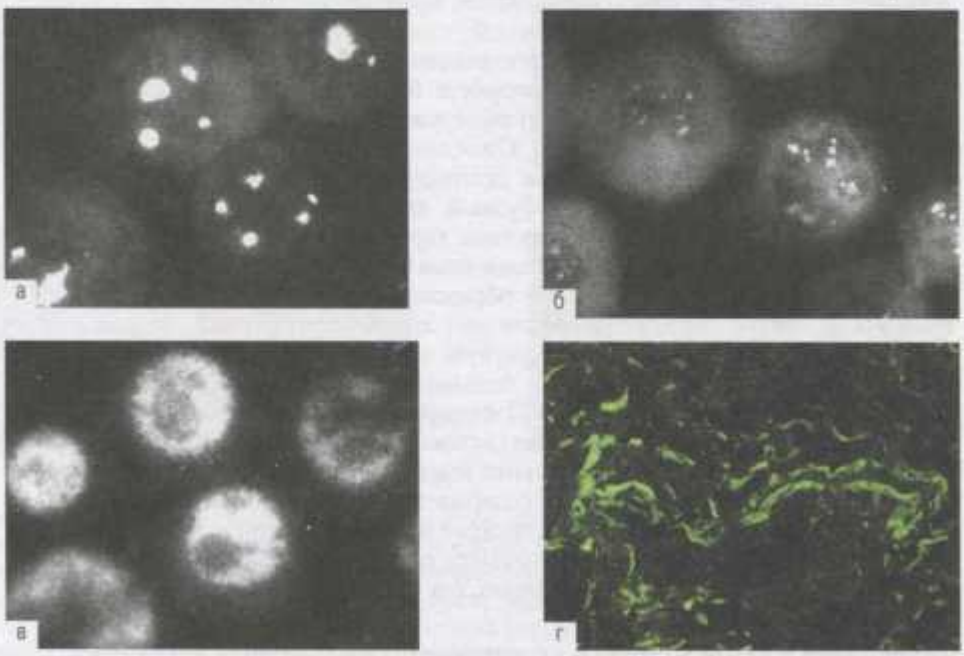

Рис. 4-7. Мазки взвеси асцитной гепатомы мышей, обработанные сывороткой больных системной склеродермией (ув. ×900). а — ядрышковый тип свечения; б — дискретно-точечный тип свечения; в — диффузный тип свечения; г — срез кожи больного системной склеродермией, обработанный анти-IgG сывороткой человека (прямая реакция иммунофлюоресценции).

обнаруживают только в клетках базального слоя. При СКВ в большинстве клеток базального слоя прекращается синтез цитокератина N5; реакцию наблюдают в ослабленном виде в элементах, рассеянных по шиповатому слою, что свидетельствует о нарушении процесса дифференцировки клеток эпидермиса (рис. 4-8, г).

В норме белок цитоскелета клеток базального слоя эпидермиса подвергается дифференцировке, т.е. трансформации его четвертичной структуры и полимеризации, поэтому в шиповатом слое исчезают прежние и появляются новые детерминанты антигена. В результате лечения традиционными методами, а также при эфферентной терапии наряду с улучшением клинических показателей и секвестрацией гранул иммунных комплексов наблюдают нормализацию дифференцировки эпителия кожи, что отражается и на иммуноморфологической картине. Цитокератин при этом снова синтезируется в клетках только базального слоя эпителия.

При исследовании состояния базальной мембраны эпидермиса в зоне отложения иммунных комплексов могут быть использованы антитела к коллагену IV типа и гликопротеину мембраны (*lamina densa*). Установлено, что при СКВ в разных участках кожи наблюдаются разные степень и характер нарушения синтеза коллагена IV типа. В одних участках базальной мембраны эпидермиса коллаген практически исчезает, в других — его количество уменьшается (рис. 4-9, а), а материал, реагирующий положительно с антителами, появляется в дифференцированных слоях эпителия. Последнее можно объяснить следующим образом: поскольку син-

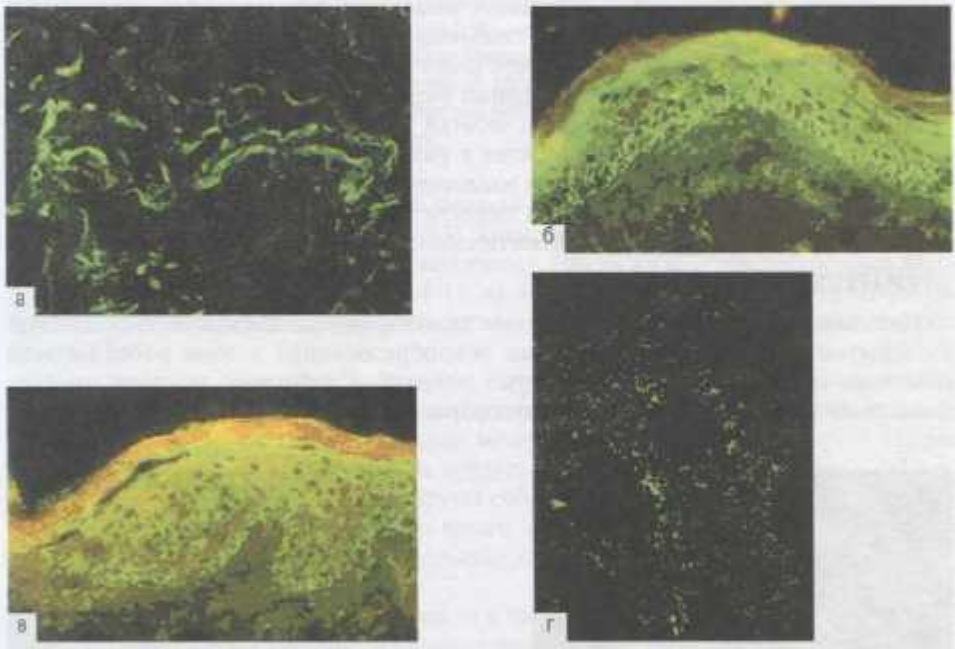

Рис. 4-8. Нарушение синтеза цитокератина N5 (базально-клеточного антигена многослойного плоского эпителия) путем обработки моноклональными антителами к цитокератину N5 серии А6/1 при некоторых дерматозах. Иллюстрации выполнены Э.И. Дробышевской, метод непрямой реакции иммунофлюоресценции (ув. ×400). а — нормальная локализация антигена (реакция в базальном слое эпидермиса); б — экспрессия цитокератина с распространением на клетки шиповатого слоя (срез кожи больного пемфигусом); в — сохранение базально-клеточного антигена при нарушении дифференцировки кератиноцитов (срез кожи больного псориазом); г — ослабление синтеза антигена и сохранение его в клетках зрелых слоев эпидермиса (срез кожи больного системной красной волчанкой).

тез коллагена происходит в клеточных элементах, а сборка — в филаментах волокон внеклеточно, то помимо нарушения синтеза белка под влиянием иммунных комплексов, по-видимому, нарушается и процесс сборки. В связи с этим наблюдают ослабление его фиксации в тканях и секвестрацию через эпидермис из организма. С наступлением ремиссии в результате лечения происходит нормализация синтеза коллагена IV типа (рис. 4-9, б) [Дмитриев А.А. и др., 1985]. Разрыхление и разрушение базальной мембраны эпителия с секвестрацией коллагена IV типа можно наблюдать при токсидермии, псориазе, системной склеродермии, аутоиммунных буллезных дерматозах. Наиболее интенсивное разрушение базальной мембраны с секвестрацией большого количества коллаген-положительного материала на поверхность кожи отмечены при буллезном пемфигоиде. Поскольку при буллезном пемфигоиде аутоантитела вырабатываются непосредственно к антигенам базальной мембраны, то и картина разрушения структур, связанных с коллагеном IV типа, при этом заболевании наиболее выражена. Это может быть использовано в качестве дополнительных признаков при дифференциальной диагностике заболеваний, особенно в случае элиминации и отсутствия иммунных комплексов. Наряду с деструкцией базальной мембраны эпителия наблюдают утолщение стенок сосудов, например, при псориазе, системной склеродермии и герпетиформном дерматите Дюринга. В последнем случае структура коллагена IV типа базальной мембраны, как правило, сохранена.

Синтез гликопротеина *lamina densa* базальной мембраны эпидермиса при СКВ нередко полностью прекращается (рис. 4-10, а), восстанавливаясь после лечения. Разрыхление или утолщение базальной мембраны, а также участки отсутствия реакции иммунофлюоресценции с явлениями секвестрации белкового материала через эпидермис на поверхность кожи отмечают также при аутоиммунной пузырчатке (рис. 4-10, б), приобретенном буллезном эпидермолизе (рис. 4-10, в), системной склеродермии, псориазе и чесотке.

Метод применения меченых антител к различным структурам кератиноцитов и компонентам базальной мембраны эпидермиса может служить в качестве дополнительного способа оценки степени тяжести патологического процесса, а в ряде случаев — и дополнительным диагностическим маркером.

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

Несмотря на то что возникновение новообразований связано с ослаблением иммунитета, при эпидермальных новообразованиях в зоне роста опухоли отмечают признаки Т- и В-клеточных реакций. С помощью реакции иммунофлюоресценции между клетками инфильтрата обнаруживают гранулы иммунных

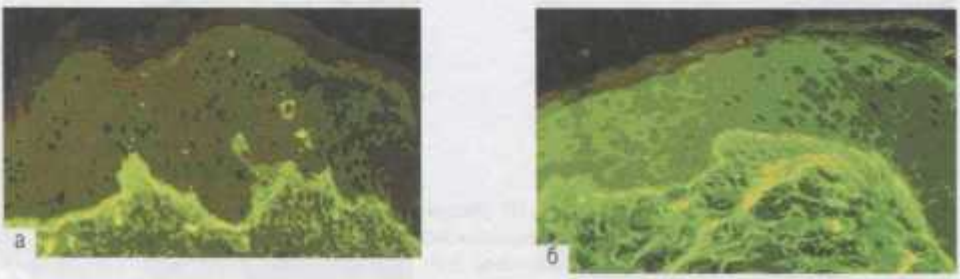

Рис. 4-9. Выявление коллагена IV типа базальной мембраны и сосудов кожи. Срезы клинически непораженной кожи больного СКВ, обработанные сывороткой против коллагена IV типа (непрямая реакция иммунофлюоресценции) (ув. ×400). а — до лечения (частичное разрушение базальной мембраны); б — после лечения (показан синтез коллагена IV типа, сохранен в зоне базальной мембраны дермоэпидермального сочленения и сосудов дермы).

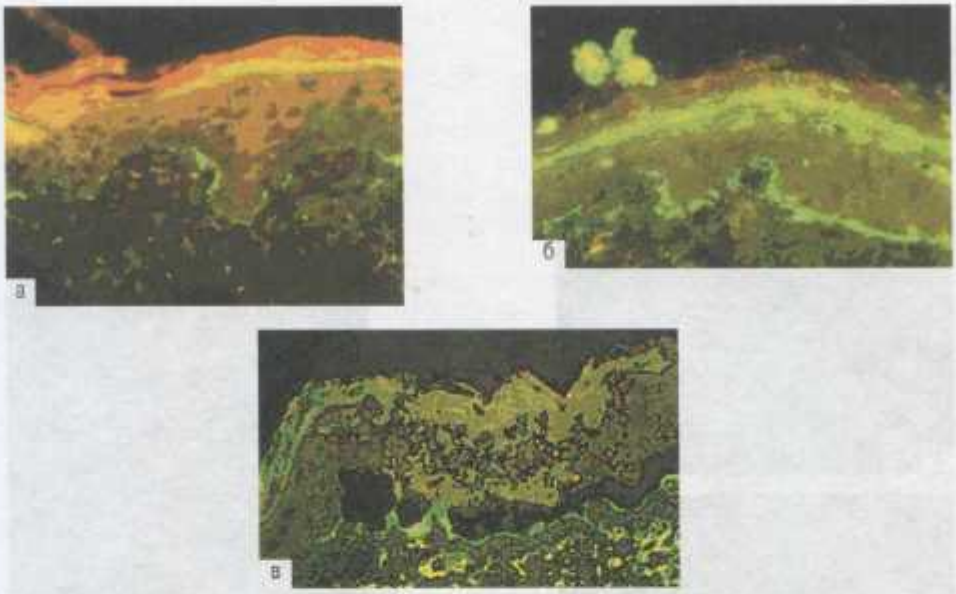

Рис. 4-10. Синтез основного вещества базальной мембраны эпителия. Срезы непораженной кожи дерматологических больных, обработанные моноклональными антителами против одного из антигенов *lamina densa* (представлены Дробышевской Э.И.), непрямая реакция иммунофлюоресценции (ув. ×400). а — срез кожи больного СКВ, ослабленная реакция отложения IgG в зоне базальной мембраны; б — срез кожи больного обыкновенной пузырчаткой, разрыхление и частичное разрушение базальной мембраны; в — срез кожи больного приобретенным буллезным эпидермолизом с четким отложением IgG в зоне базальной мембраны на дне пузыря.

комплексов, содержащие основные классы иммуноглобулинов [Белецкая Л.В. и др., 1981; Беренбейн Б.А. и др., 1983]. Гранулы иммунных комплексов нередко проникают в эпидермис, служа, по-видимому, одной из причин деструкции эпидермиса в зоне роста опухоли (рис. 4-11, а). Кроме гранул иммунных комплексов при базально-клеточном раке (базалиоме) выявляют плазматические клетки (рис. 4-11, б).

Использование антител к антигенам структур кожи позволяет фиксировать момент выхода клеточных элементов опухоли, пролиферирующих в эпидермисе *in situ*, в дерму. Отверстия в базальной мембране увеличиваются (рис. 4-11, в), массы опухолевых клеток выходят за пределы эпидермиса — в дерму (рис. 4-11, г, е). Позднее опухолевые узлы формируют собственную базальную мембрану, хотя и не всегда полноценную, имеющую много дефектов. При диссеминации опухолевых клеток в дерме отмечают отдельные клеточные элементы, синтезирующие цитокератин N5.

В настоящее время известны антитела к цитокератинам не только малодифференцированных слоев, но и дифференцированных слоев эпидермиса [Абызов В.Н. и др., 1986]. Установлено, что объектом опухолевой трансформации, а следовательно, источником новообразований служат активно делящиеся, наименее дифференцированные клетки. Клетки опухолей покровных тканей эпидермального типа синтезируют цитокератин N5 [Дробышевская Э.И. и др., 1985; Белецкая Л.В., Беренбейн Б.А., 1986] и не синтезируют цитокератин надбазальных слоев. Ни в клетках, ни в роговом материале плоскоклеточного ороговевающего рака с помощью реакции иммунофлюоресценции не удается обнаружить цитокератины, характерные для зрелых клеток покровного эпителия эпидермального типа.

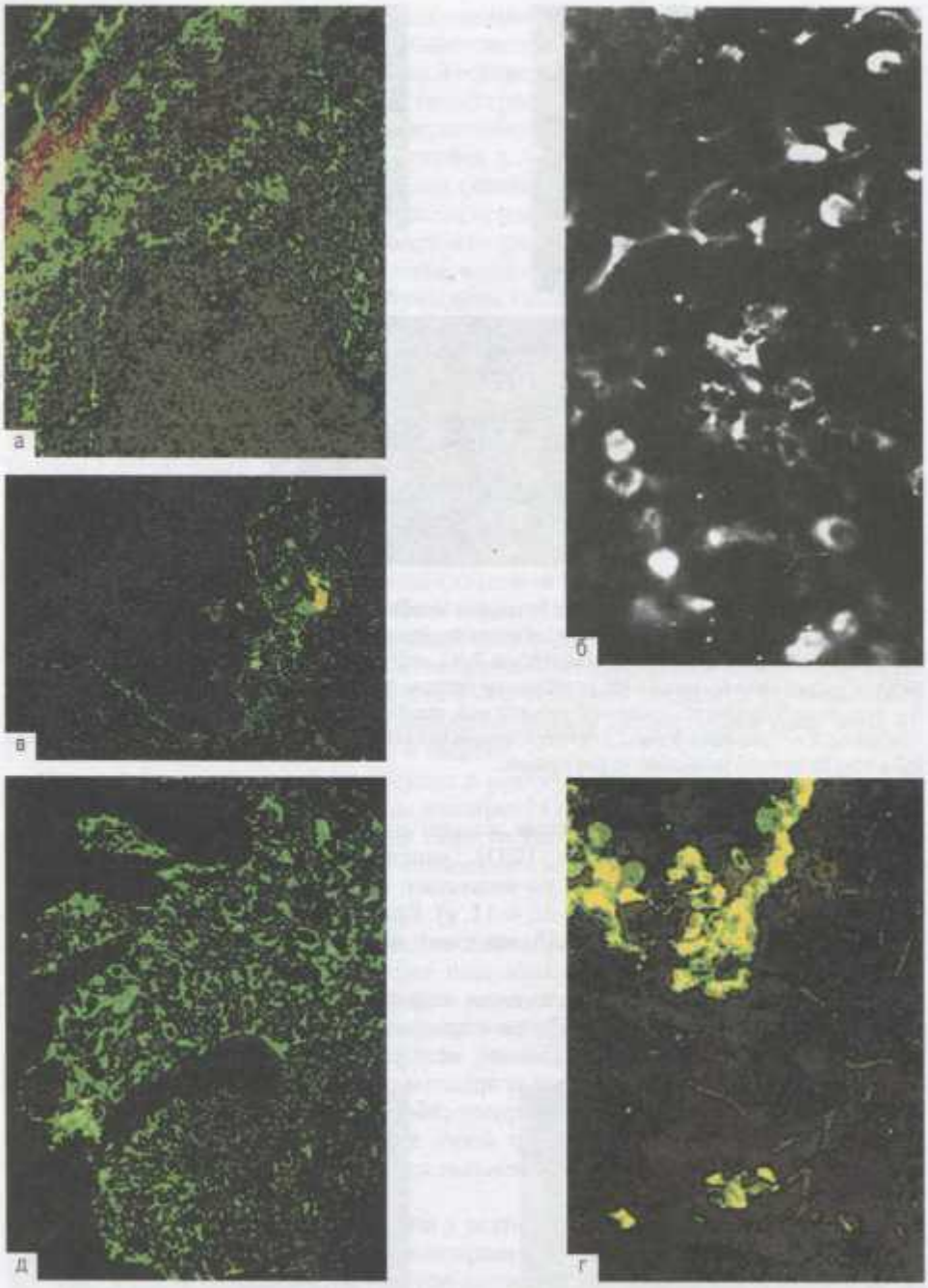

Рис. 4-11. Криостатные срезы кожи из зоны роста базально-клеточного рака (а, б — прямая реакция иммунофлюоресценции, обработка меченой сывороткой против IgG человека; в–д — непрямая реакция иммунофлюоресценции; г, д — обработка моноклональными антителами к цитокератину N5 серии А6/1) (ув. ×400). а — образование гранул иммунных комплексов в зоне базального слоя и их элиминация через эпидермис; б — плазматические клетки в зоне роста опухоли; в — обработка моноклональными антителам М6 к антигену *lamina densa* — дегенеративные изменения в зоне базальной мембраны и выход опухоли в дерму; г — процесс диссеминации опухолевых клеток соединительной ткани; д — погружение опухолевого узла базально-клеточного рака в дерму.

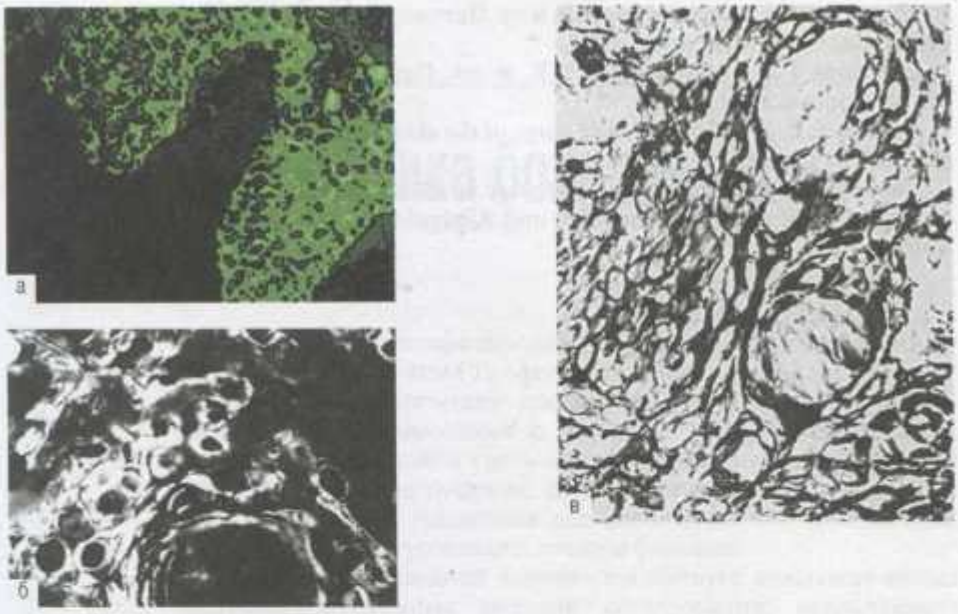

Рис. 4-12. Срезы из зоны роста плоскоклеточного рака, обработанные моноклональными антителами к цитокератину N5 серии А6/1 (а, б — непрямая реакция иммунофлюоресценции). Наблюдения проф. Л.В. Белецкой (ув. ×400). а — цитокератин N5 (базально-клеточный антиген) в клетках плоскоклеточного неороговевающего рака; б — цитокератин N5 в клетках плоскоклеточного ороговевающего рака; в — непрямая реакция иммунофлюоресценции с использованием антител к иммуноглобулину мышей — цитокератин определяется во всех опухолевых клетках ороговевающего рака, за исключением центра ороговения.

Аналогичные данные получены с помощью других иммунологических методов [Moll R. et al., 1982].

При исследовании срезов кожи из очагов поражения базально-клеточным раком после обработки их моноклональными антителами к цитокератину N5 установлено, что большинство клеточных элементов опухолевых узлов, а также единичные клетки, инфильтрирующие дерму, синтезируют этот цитокератин (рис. 4-12, а). При плоскоклеточном раке большинство клеточных элементов также синтезирует цитокератин N5 (рис. 4-12, б). Однако при ороговевающей форме рака наиболее дифференцированные клетки очагов ороговения цитокератин не содержат. Нет цитокератина и в роговом материале центра «жемчужин» (рис. 4-12, в).

При обработке срезов опухолей покровных тканей эпидермального типа антителами к цитокератину N5 методом иммуноферментного анализа (ИФА) наблюдают иммуноморфологическую картину, аналогичную таковой при использовании метода иммунофлюоресценции.

Таким образом, антитела к антигенам кожи можно использовать для дифференцирования заболеваний и установления биологических границ между опухолевым процессом и псевдокарциноматозными дерматозами [Беренбейн Б.А., 1980].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бутов Ю.С. и др. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем. — М.: Медицина, 2002.

Иванов О.Л. и др. Кожные и венерические болезни. — М.: Медицина, 2006.

Цветкова Г.М., Мордовцева В.В. и др. Патоморфологическая диагностика болезней кожи. — М.: Медицина, 1986.

Цветкова Г.М., Мордовцева В.В. и др. Патоморфология болезней кожи. — М.: Медицина, 2003.

Beutner E.H. et al. Immunopathology of the skin. Labeled Antibody Studies. — DHR, Inc., 1973.

Dahl M.V. Clinical immunodermatology. — YBMP, 1988.

Lothar J. Klinische Immunologie und Allergologie. — Jena: Gustav Fischer Verlag, 1976.

Глава 5

Диагностика болезней кожи

Для оказания квалифицированной помощи больному врач должен обладать глубокими профессиональными знаниями, правильно оценивать клинические проявления дерматозов, результаты физикального обследования и инструментальных исследований, лабораторных данных и уметь проводить анализ и сопоставление выявленных анамнестических, пропедевтических, соматических и дерматологических симптомов для постановки точного диагноза, служащего залогом успешного лечения больного.

Решению поставленной задачи способствует внедрение новых высокоинформативных методов исследования, позволяющих в короткие сроки установить правильный диагноз. Первым этапом диагностики любого кожного процесса было и остается изучение анамнестических данных. При выслушивании жалоб и сборе анамнеза выясняют причины и продолжительность развивающейся патологии, выявляют симптомы заболевания, определяют локализацию патологического процесса, наличие или отсутствие профессиональных вредностей, аллергической реактивности, выясняют особенности и эффективность предыдущего лечения. Обращают внимание на наличие наследственной отягощенности, подверженности простудным заболеваниям. При опросе больного выясняют возможные этиологические факторы, способствующие возникновению патологического процесса. К ним могут относиться физические, химические, механические и биологические воздействия, а также эндокринные и обменные нарушения, функциональное состояние центральной и периферической нервной и сосудистой систем, заболевания крови и другие факторы. При сборе анамнеза выясняют динамику заболевания и связь со временем года, оценивают степень выраженности субъективных симптомов у пациента (зуда, боли, парестезий, жжения, покалывания) и общие патологические реакции (озноб, слабость, жар и др.). В процессе беседы уточняют данные о проводимом ранее лечении и его эффективности, переносимости лекарственных препаратов. Обращают внимание на развитие пациента в различные периоды жизни, уточняют жилищно-бытовые условия и профессиональную деятельность, перенесенные заболевания и другие факторы.

АНАМНЕЗ

Уже после первого осмотра больного и анализа сыпи у врача складывается определенное мнение о характере заболевания. Если клиническая картина кожных изменений не укладывается в рамки определенного дерматоза или вызывает трудности в своем определении, врач составляет подробный план обследования больного,

намечает проведение тех или иных лабораторных исследований. Следует помнить, что данные лабораторных, функциональных, патогистологических и других методов исследований при всей их важности лишь подтверждают или отвергают концепцию врача.

Важное значение для дифференциальной диагностики кожных болезней имеют анамнестические данные. Сведения о времени развития, особенностях течения заболевания, сезонности, склонности к рецидивам нередко оказывают большую помощь в постановке правильного диагноза. При некоторых дерматозах рецидивы возникают в определенное время года. Например, некоторые формы псориаза склонны к обострения в летний или зимний период. В весенне-летний период возникают обострение хронических фотодерматозов, эритематоза, порфириновой и подобных болезней, а также развиваются флеботодермии, дерматиты от растений, рецидивирует эпидермофития стоп и т.п. В осенне-зимний период обостряются диффузный нейродермит, экссудативная многоформная эритема, ознобление.

При некоторых дерматозах рецидивы возникают в зависимости от физиологических изменений. Известно, что герпес беременных может повторяться при каждой беременности и ее прерывание нередко служит единственным методом лечения этого заболевания; менструальный пузырьковый лишай повторяется в период менструаций и т.д.

Сведения о пребывании больных в эндемических очагах иногда становятся решающими в подтверждении лейшманиоза, лепры, тропических трепонематозов и т.д. Особенно важное значение приобретают анамнестические данные при подозрении на профессиональный характер заболевания. Работа с животными помогает заподозрить глубокую трихофитию, эризипелоид, сибирскую язву, узелки доильщиц, а в случае контакта с парами углеводородов — токсическую меланодермию. Подтверждают профессиональный аллергический дерматит или экзему данные о контакте больного с химическими раздражителями-аллергенами на производстве и клиническом улучшении течения болезни во время отпуска или при изменении характера работы.

Сведения о непереносимости лекарственных препаратов важны не только для диагностики лекарственной болезни, но и для профилактики этого серьезного заболевания.

Выяснение связи заболевания с употреблением пищевых продуктов важно в диагностике крапивницы, токсидермий, установлении причин обострения экземы, атопического дерматита, строфулюса.

Для диагностики наследственных дерматозов при опросе больного важно получить сведения о семейном характере заболевания.

Наличие в анамнезе сведений о перенесенных ранее туберкулезе, сифилисе и других ИППП, помогут заподозрить эти заболевания, обследовать больного и своевременно определить круг половых партнеров для санации очага инфекции.

При дифференциальной диагностике важны сведения о первых признаках того или иного дерматоза, об эффективности проводимой в прошлом терапии, динамики субъективных жалоб больного. Так, большое диагностическое значение имеет зуд как патогномоничный симптом. Известно, что зуд — ведущий симптом при чесотке, атопическом дерматите, экземе, почесухе, грибовидном микозе, ретикулезе и др. Вместе с тем зуд отсутствует или незначителен при чешуйчатом и розовом лишае, болезни Дарье, розацеа, эритематозе, склеродермии. Зуд подтверждается наличием экскориаций, полированных ногтевых пластинок. Наиболее типичны эти изменения при атопическом дерматите, чесотке, вшивости, старческом зуде кожи или других его формах. При крапивнице, красном плоском лишае подобные признаки зуда отсутствуют. Отметим, что при ограниченном нейродермите зуд может быть локальным, а при атопическом дерматите — генерализованным, приступообразным, усиливаясь или возникая в ночное время вследствие незначи-

тельного повышения температуры кожного покрова. Ощущение жара или жжения характерно для заболеваний, сопровождающихся эритемой (при герпетиформном дерматите Дюринга).

Самопроизвольная боль или болезненность при надавливании также имеют важное диагностическое значение. Так, типичный твердый шанкр безболезнен, в то время как мягкий шанкр, опоясывающий лишай, лейомиома всегда болезненны.

ОБЩИЙ ОСМОТР

После сбора анамнеза осуществляют общий осмотр больного с оценкой общесоматического состояния, состояния кожного покрова и придатков кожи, слизистых оболочек, волос и ногтей, периферических лимфатических узлов, наличия или отсутствия диспластических и дистрофических стигм. Проводят клиническое исследование пораженных участков кожи с детальным анализом первичных и вторичных элементов, характерных патологических изменений кожи (визуальный осмотр, пальпацию, граттаж), выявляют скрытые симптомы, проводят дерматологические пробы, микроскопию волос, диа-, дерматоскопию, воспроизведение дермографизма, пиломоторного и других рефлексов.

При оценке общих свойств кожи необходимо учитывать оттенки цвета, тургор, эластичность, рельеф, вегетативные реакции, диспластические стигмы и конституциональные особенности. Приобретение желтой окраски кожи и слизистых оболочек характерно для болезни Боткина, при механической желтухе, длительном приеме акрихина, отложении в коже каротина. Темную окраску кожи наблюдают при токсической меланодермии, аддисоновой болезни, системной склеродермии, поздней порфирии кожи, гемохроматозе, пеллагре, гипофункции коры надпочечников.

Общий осмотр целесообразно начинать с открытых участков кожи, включая лицо и дистальные части рук, с переходом на весь кожный покров, в том числе межпальцевые складки на ногах, паховые, межъягодичную и аксиллярные складки, не забывая оценить ногти, волосы, видимые слизистые оболочки и пропальпировать лимфатические узлы. По мнению Б. Фицпатрика и Х.А. Хейнеса (1993), начинать осмотр более удобно с ногтей, передней и задней поверхности рук, волосистой части головы и лица, затем осматривают туловище и ноги, слизистые оболочки рта, аноректальную область и все остальное.

В процессе осмотра кожи воспроизводят дермографизм, который бывает красным, белым, смешанным и уртикарным, и мышечно-волосковый рефлекс (атонический дерматит, экзему, почесуху, крапивницу). Отсутствие мышечно-волоскового рефлекса при нарушении симпатической иннервации встречают у больных с некоторыми формами почесухи или обычным аутосомно-доминантным ихтиозом.

При общем осмотре обращают внимание на телосложение, состояние кожи и ее придатков.

Среди конституциональных особенностей кожи большое значение имеет раннее появление факультативных признаков старения, к которым, по определению И.И. Кольгуненко (1970), относят рубиновые ангиомы, сенильные пигментации и старческие кератомы. При внезапном высыпании обильных старческих бородавок надо направить пациента на онкологическое обследование, при раннем появлении большого количества рубиновых ангиокератом — исследовать углеводный и липидный обмены, провести биохимический анализ крови. Появляющиеся возрастные пигментации (сенильное лентиго) следует дифференцировать с лентигоподобными пятнами, полидиспластическими невусами и меланомой. Степень развития волос на голове, бровях, возрастные сроки оволосения гормончувствительных участков обычно рассматривают как конституциональные варианты, однако выраженные отклонения могут быть признаком врожденного дефекта,

нейроэндокринного или опухолевого заболевания. Так, гипертрихоз может быть связан с приемом некоторых лекарственных средств, перенесенными заболеваниями, наличием генетических синдромов или гирсутизмом. Последний может быть признаком поликистоза яичников или других заболеваний. Гормональный дисбаланс может вызвать признаки маскулинизации у женщин или феминизации — у мужчин.

Давно определена высокая информативность анатомических особенностей и состояния кожи лица, характерных для определенных патологий и получивших различные названия: лицо Гиппократа, львиное лицо, аденоидное лицо, аднекситное лицо, печеночное лицо, лицо Вольтера, лицо Лаокоона, лицо Хиросимы, лицо Прометея, *facies maligna*, *facies unguentosa* (смазанное, лоснящееся лицо). Описанные при дерматозах лица вошли в число классических диагностических критериев, отражающих страдание пациента. К ним следует отнести истерзанное расчесами, с печальными глазами и признаками макрохейлита атопическое лицо. При синдроме Криста–Сименса — ангидротическое лицо, асимметрия лица и деформация ушей — при синдроме Гольца. При ряде соединительнотканных тяжелых дефектов уже с раннего детства на лице появляются заметные изменения кожи: обвисание и складчатость при первичном универсальном дерматолизисе, широкие рубцы у больных с гиперэластичной кожей, сенильная кожа при прогерии, пятнисто-мраморный вид лица при пойкилодермии Томсона и т.д. В других случаях типичный вид лица формируется во взрослом и пожилом возрасте. Так, у больных поздней кожной порфирией кожа лица становится грубой и пигментированной, покрывается морщинами, образующими «кисетообразный рот», рубцами, милиумподобными кистами, волосами в височно-скуловых областях и на ушных раковинах. Этот характерный симптомокомплекс дает возможность поставить диагноз даже зимой при отсутствии фоточувствительных буллезных высыпаний. Своеобразные особенности лица в ряде случаев появляются временно как отражение высокой активности процесса.

Дополнительные, а иногда и патогномоничные маркеры некоторых дерматозов можно обнаружить по рисункам кожи подушечек пальцев, ладоней и подошв. Такими исследованиями занимаются эксперты, осуществляющие идентификацию личности человека — дактилоскопию с помощью дерматоглифики. При ряде дерматозов дерматоглифический рисунок имеет свою дагностическую специфику. Так, при болезни Реклингхаузена В.Н. Мордовцев и соавт. (1997) обнаружили характерный признак подушкообразных мягких ладоней, особенно выраженный в области тенара и гипотенара. У больных пластинчатым ихтиозом в детском возрасте отмечают полную сглаженность папиллярных линий и стекловидный блеск кожи на кончиках пальцев. В дальнейшем этот патогномоничный признак «полированных» ладонных поверхностей дистальных фаланг пальцев не столь ярок, но гипотрофия эпидермальных гребней, согласно наблюдениям К.Н. Суворовой (1985) и В.Т. Куклина (1988), сохраняется.

Разрывы папиллярных линий, деформация узоров и в некоторых случаях отсутствие местами эпидермальных гребней, свидетельствующие о повреждении дерматоглифики, формируются постнатально при дистрофических формах наследственного буллезного эпидермолиза. У больных с псориатической онихией Е.А. Досычев и В.Н. Фанстиль (1976) обнаружили феномен выпадения сосочков на папиллярных линиях. Врожденное отсутствие эпидермальных гребней наблюдают при адерматоглифических синдромах, относящихся к редким врожденным порокам развития. Патогномоничную дерматоглифику обнаруживают у всех больных с синдромом Криста–Сименса в виде резко и своеобразно деформированных папиллярных узоров на пальцах и ладонях, разорванных эпидермальных гребней, состоящих из множества коротких дезориентированных отрезков, на которых отсутствуют или лишь единичны потовые поры. При синдроме фокальной дер-

мальной гипоплазии на гребешковой коже видны локальные зоны дисплазии и гипоплазии эпидермальных гребней, особенно заметные на пальцах и гипотенаре, а также грубые смещения папиллярного рельефа, межпальцевых тридиусов, главных ладонных линий при врожденных аномалиях конечностей, свойственных этому синдрому. При некоторых наследственных ладонно-подошвенных кератодермиях обнаруживают огрубение дермальных сосочков и эпидермальных гребней.

Часто число малых и дополнительных складок на ладонях и пальцах бывает повышенным. Такую «гиперлинеарную ладонь» учитывают при аутосомно-доминантном ихтиозе, пластинчатом ихтиозе, фетальном ихтиозе, что позволяет включить этот признак в число диагностических критериев, так же как и отсутствие его при Х-сцепленном ихтиозе и других заболеваниях, сходных с наследственными ихтиозами по другим клиническим проявлениям.

В системе флексорных складок ладоней выделяют три крупные складки: тенарную, дистальную поперечную и проксимальную поперечную. Они имеют строго определенное расположение, поэтому их смещение считают стигмой внутриутробного дисэмбриогенеза и учитывают как маркер ряда врожденных пороков развития и генетически обусловленных сложных синдромов. Наиболее грубая аномалия больших складок известна под названием четырехпальцевой, или обезьяньей, складки, образующейся при полном слиянии обеих поперечных складок. Четырехпальцевую складку встречают не только у больных с хромосомными болезнями, но нередко и у больных с некоторыми наследственными дерматозами. Поэтому наличие таких дисморфических стигм обязательно должно привлечь внимание дерматовенеролога, который может использовать их в дифференциальной диагностике наряду с другими диагностическими признаками.

Базисным методом сбора информации о признаках болезней служит традиционный дерматологический клинико-морфологический анализ элементов, дополняемый при необходимости патоморфологическим исследованием биоптатов кожи.

Назначают диагностические лабораторные микологические, бактериологические, вирусологические, серологические анализы, выполняют пробу Тцанка, анализ клеточного состава пузырной жидкости, анализ на наличие чесоточного клеща, железницы, исследование крови на присутствие характерных для СКВ клеток, исследование кожного биоптата: гистологическое, ультраструктурное, иммунофлюоресцентное.

Проводят гематологические, иммунологические, биохимические исследования, эндотоксикограмму, биохимическую гепатограмму, оценивают гормональный профиль, выполняют ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, электроэнцефалографию, эхоэнцефалографию, реовазографию. К дополнительным методам следует отнести рентгенологические и компьютерные исследования, обеспечивающие диагностику патологии внутренних органов пациента.

При осмотре кожи оценивают первичные и вторичные элементы, определяют характер расположения высыпаний [Картамышев А.И., 1963; Fitzpatric T.B., Bernard D.P., 1993].

- По глубине залегания:
  - ✧ эпидермальные;
  - ✧ дермо-эпидермальные;
  - ✧ дермальные;
  - ✧ гиподермальные.
- По распространенности:
  - ✧ локализованные;
  - ✧ диссеминированные;
  - ✧ диффузные.

Характеристику элементов оценивают невооруженным глазом или с помощью дермоскопа, а также с использованием специальных приемов:

- ✧ осмотр в затемненном помещении лампой Вуда (люминесценция);
- ✧ граттаж (поскабливание);
- ✧ давление пуговчатым зондом (пробы Поспелова);
- ✧ определение тактильной, болевой и температурной чувствительности;
- ✧ воспроизведение феномена Кебнера.

Дифференциальную диагностику пятен осуществляют с помощью предметного стекла (диаскопии).

При разноцветном лишае можно воспроизвести отслойку разрыхленного слоя эпидермиса предметным стеклом (феномен Бенье), интенсивное растирание кожи шпателем или пальцем в перчатке позволяет воспроизвести феномен набухания у больных пигментной крапивницей (симптом Унны–Тоста). Расслоение пузыря при надавливании предметным стеклом позволяет диагностировать феномен акантолиза (симптом Никольского). При надавливании стеклом на туберкулезные бугорки воспроизводят симптом яблочного желе (феномен Поспелова).

Смазывание пятен настойкой йода выявляет разрыхление рогового слоя при разноцветном лишае — пятна приобретают более интенсивную окраску (проба Бальзера). Смачивание водой или глицерином эффлоресценций красного плоского лишая позволяют обнаружить белесовато-опалесцирующую сетку Уиккема (патогномоничный признак красного плоского лишая). В результате воздействия водного компресса на папулы каплевидного парапсориаза на их поверхности появляется перламутровое колечко (феномен Брока–Поспелова). В лучах лампы Вуда в затемненном помещении выявляют невидимые пигментации. Это исследование важно при начальных и неполных формах некоторых факоматозов.

Феномены люминесценции при осмотре с лампой Вуда используют при трихомикозах (желто-зеленая флюоресценция), при поздней кожной порфирии (розово-красная или розово-оранжевая флюоресценция мочи). Очаги эригразмы флюоресцируют кораллово-красным цветом. Синяя гиперпигментация не становится более темной под лампой Вуда, тогда как коричневая представляется более интенсивной; более заметными и бледными становятся гипомеланотические очаги. Именно поэтому в число обязательных диагностических приемов в случае подозрения на факоматоз, проявляющийся белыми и пигментными пятнами, у ребенка или взрослого входит осмотр кожного покрова под лампой Вуда. Слабозаметные воспалительные пятна можно усилить до видимой розово-красной окраски при внутривенном введении 1% раствора никотиновой кислоты. Такая процедура может усилить выраженность розеол при вторичном сифилисе. Феномен «воспламенения и отека» пятен был предложен проф. Н.Ф. Павловым для диагностики ранних проявлений лепры.

Феномен Кебнера, воспроизводимый на непораженной коже, свидетельствует о прогрессирующем периоде дерматоза при псориазе, красном плоском лишае, болезни Девержи, герпетиформном дерматите Дюринга. Появление идентичной сыпи воспроизводят аппликацией 50% мази с йодистым калием (проба Ядассона у больных герпетиформным дерматитом Дюринга).

Осмотр волос и диагностику патологии осуществляют с помощью ручной эпиляции и последующим исследованием под микроскопом для исключения или подтверждения микотической инфекции. Дерматоскопическое исследование позволяет оценить степень выраженности дистрофических изменений, подсчитать количество волос, находящихся в анна-, ката- и телогенезе. Узловатая ломкость и трихоптилоз (продольное расщепление кончика волоса) нередко обнаруживают после посещения парикмахерской и применения химических укладок, причесок, завивок. Локальное истончение стержня возникает при наличии инфекционных заболеваний, после родов (волосяной симптом Поля–Пинкуса), при монилетриксе

(четкообразные изменения волоса), синдроме Нетертона (бамбуковые волосы), при полиорганных синдромах, сопровождающихся неврологическими нарушениями. При синдромах перекрученных или скрученных волос Менкеса, синдромах Бьернстада, Базекса, Крендалла, трихотиодистрофии под микроскопом обнаруживают перекрученные вокруг своей оси волосы (трихотортоз). Известно, что трихотиодистрофия сопровождается дефицитом серы, болезнь Менкеса — меди, энтеропатический акродерматит — цинка.

Функциональное состояние потовых и сальных желез важны для больных с ангидротической эктодермальной дисплазией, у которых вследствие теплового шока может наступить смерть, вызванная тяжелыми нарушениями терморегуляции в связи с ангидрозом. Проба Минора с крахмалом и раствором йода поможет в диагностике ангидроза при лепре или по степени влажности ладоней — при универсальном гипогидрозе. Сальность кожи можно оценить с помощью приборов, например, себометра.

При заполнении амбулаторной карты или истории болезни важно правильно и обстоятельно оформить дерматологический статус. Следует четко различать и описывать в статусе первичные и вторичные элементы с указанием их названия, цвета, формы (плоская, конусовидная, шаровидная), конфигурации (округлые, овальные, полигональные), консистенции (мягкая, тестоватая, плотная), границ (четкие, нечеткие), локализации, распространенности, возможной эволюции первичных элементов и определения моно- или полиморфизма сыпи. Мономорфная сыпь представлена элементами одного вида, полиморфная характеризуется наличием двух и более элементов — истинный полиморфизм; ложный представляется единственными первичными элементами, но дополняется вторичными элементами на разной стадии развития.

Различают сыпь сгруппированную или диссеминированную с симметричным или асимметричным расположением. Сыпь может располагаться в пределах зон Захарьина–Геда, по ходу сосудов, нервных стволов, зостериформно при опоясывающем лишае, линейно при стриатном лихене, невусах, некоторых гамартомах. Расположение элементов в виде круга, овала, кольца, дуги и других очертаний и форм можно наблюдать при вторичном сифилисе [Картамышев А.И., 1963]. Элементы могут располагаться герпетиформно при дерматите Дюринга, концентрическими кругами при микроспории, кольцевидной гранулеме, различных эритемах; кокардно и гроздевидно (коримбиформно) — при рецидивном сифилисе, серпигинирующе-змеевидно — при бугорковом проявлении третичного сифилиса.

Высыпания могут располагаться на открытых участках кожи, лице, в шейно-воротниковой области, на кистях при артифициальных дерматитах, порфириновой болезни, СКВ. Они могут быть локализованными (единичными) или распространенными (диссеминированными).

Морфологические элементы делят на первичные, возникающие на коже или слизистых оболочках под влиянием экзо- и эндогенных факторов, и вторичные, развивающиеся из первичных под влиянием терапии или эволюционного превращения воспалительного пятна в папулу, из которой формируется серопапула, возможно, везикула, пустула.

Особое место занимает волдырь, характеризующийся отеком сосочкового слоя дермы. Он относится к группе экссудативных элементов и образуется под влиянием физических факторов и нервной системы или в результате иммунных реакций.

Первичные элементы

Пятно (*macula*) характеризуется изменением цвета очаговых поражений на коже. Различают сосудистые воспалительные (при эритеме и розеоле) и невоспалительные пятна.

К сосудистым невоспалительным пятнам относят телеангиэктазии и гемангиомы, а также появление «эритемы стыда» под влиянием эмоциональных факторов.

Сосудистые воспалительные пятна образуются вследствие расширения поверхностных кровеносных сосудов в сосочковом слое дермы в диапазоне от ярко- до синюшно-красного. Последний оттенок обусловлен развитием воспалительного процесса в системе венозного кровотока.

Ярко-красная или розовая окраска вызываются расширением и повышенной проницаемостью артериальных сосудов, что клинически проявляется локализованной эритемой. Важный диагностический признак — появление воспалительных мелких пятен (розеол), возникающих от инфекционного или аллерго-токсического воздействия, под влиянием сифилитических трепонем, бактериально-вирусных инфекций и медикаментозных средств, которые возникают у больных вторичным сифилисом, корью, скарлатиной.

Пятна, имеющие диаметр от 2–3 см до нескольких десятков, обозначают термином «эритема». Если множественные очаги эритемы, сливаясь, захватывают всю кожу, используют термин «эритродермия».

Различают активную и пассивную эритему.

Активная эритема — результат острого воспаления, обусловленного расширением сосудов и клеточной инфильтрацией, проявляющейся формированием разнообразных вариабельных эритематозных гирляндоподобных фигур (*erythema gyratum*) или появлением фиксированной эритемы от применения сульфо- или анальгезирующих препаратов.

Пассивная эритема обусловлена венозным стазом вследствие расширения капилляров и венул, что приводит к образованию цианоза. Очаги цианоза могут иметь диффузный характер (акроцианоз кистей и стоп), древовидный (*livedo racemosa* — синюха гроздевидная) или сетчатый (*livedo reticularis* и *cutis marmorata* — мраморная кожа) рисунок. Обычно цианотическая окраска резко усиливается на холоде.

В случае выраженного нарушения проницаемости сосудов формируются геморрагические пятна. Вследствие отложения гемосидерина они не исчезают при надавливании и изменяют окраску от ярко-красного до буровато-желтоватого оттенков — так называемый феномен цветения синяка. В зависимости от размеров различают:

- точечные кровоизлияния петехии (*petechiae*);
- пурпуру (*purpura*) — кровоизлияния величиной до 1–2 см;
- экхимозы (*ecchymoses*) — кровоизлияния больше 2 см;
- линейные кровоизлияния (*vibicis*);
- кровоподтеки (*sugillatio*).

При надавливании на геморрагические пятна цвет их почти не меняется.

В зависимости от наличия или отсутствия меланина в коже появляются гиперпигментированные пятна (при меланодермии) или депигментированные (при витилиго).

Гиперпигментированные пятна могут быть врожденными (пигментный невус, веснушки, хлоазмы, «кофейные» пятна при болезни Реклингхаузена) и приобретенными — при приеме акрихина, серебра, висмута, шелушащиеся пятна вследствие отрубевидного лишая, эритразмы, сухой стрептодермии и флеботодермии. Конфигурация пятен может быть мелкопятнистой при веснушках, крупнопятнистой — при хлоазмах, очаговой или разлитой — при варикозной болезни. Гиперпигментированные пятна могут иметь разнообразные оттенки, например, голубой при одноименном невусе, монголоидные пятна имеют синевато-серую или темно-синюю окраску, укусы блощиц — аспидно-серый цвет.

Иногда появление пятен обусловлено проникновением и накоплением в коже инородных веществ. Так, отложение в коже частиц угля, пороха проявляется точечными или мелкопятнистыми элементами. Искусственное введение в кожу

красящих веществ (татуировка), как известно, создает самые разнообразные рисунки на коже.

Депигментированные пятна могут быть врожденными (альбинизм) или приобретенными (витилиго), а гипопигментированные чаще всего возникают в очагах склеродермии, нейродермита либо в зоне поражения при красном плоском и отрубевидном лишае.

Как видно из перечисленного, среди пятен встречают островоспалительные и невоспалительные (пигментные и геморрагические). Тем не менее в дерматологии принято относить пятна к группе невоспалительных, рассматривая их с узелками, бугорками и узлами.

Волдырь (*urtica*) — бесполостной элемент островоспалительного характера. Он развивается вследствие отека сосочкового слоя дермы, повышенной дилатации и проницаемости сосудов с выходом через капилляры безбелкового серозного экссудата [Шапошников О.К., 1962]. Это приводит к внезапному появлению различной формы и величины подушкообразных плотноватых образований, возвышающихся над поверхностью кожи.

Волдырь может существовать довольно длительное время или разрешиться в течение нескольких часов. Появление элементов на коже сопровождается сильнейшим зудом и образованием кольцевидных гирляндоподобных вариабельных уртикарных образований.

Изменений на коже при разрешении волдыря, как правило, не остается, за исключением редких случаев пигментации.

Пузырек (*vesicula*) — полостное образование, содержащее серозную или серозно-геморрагическую жидкость. Возвышается над уровнем кожи в виде полушаровидного элемента величиной 1,5–5,0 мм. В ряде случаев, например, при дисгидрозе, пузырьки могут не возвышаться над уровнем кожи, а как бы просвечивают сквозь нее. Это зависит от глубины залегания пузырька и толщины рогового слоя. Обычно пузырек располагается на эритематозном основании (при герпесе, аллергическом дерматите, экземе).

Полость пузырька может располагаться внутриэпидермально (под роговым слоем и внутри шиповатого слоя эпидермиса) или подэпидермально (между базальной мембраной и сосочковой частью дермы). После того как пузырек лопается, на его месте остается эрозия, по своим размерам соответствующая пузырьку. Содержимое пузырька может быстро засохнуть, превратившись в корку. В некоторых случаях (при экземе) истечение экссудата из пузырьков приводит к мокнутию и мацерации кожи.

В других случаях образование эрозий, например, при простом герпесе, сопровождается болезненностью. После разрешения пузырька изменений на коже не остается. Исключение составляют везикулезные сифилиды, после заживления которых остается пигментное пятно с мелкими рубчиками.

Образование пузырьков обусловлено межклеточным отеком (спонгиозом), который разрывает связь между клетками шиповатого слоя эпидермиса, приводя к дистрофическим изменениям.

Пузырь (*bulla*) — ограниченное полостное образование диаметром 0,5–7,0 см и более, содержит жидкость и выступает над уровнем кожи.

Покрышка пузыря при герпетиформном дерматите напряжена, при пемфигусе — дряблая. Содержимое бывает серозно-кровянистым при многоформной эритеме или гнойным — при буллезной форме рожи. Пузыри, подобно пузырькам, могут располагаться на воспалительном основании. В этих случаях они окружены зоной гиперемии (например, при буллезной форме герпетиформного дерматита Дюринга).

При обычной, листовидной пузырчатке, наследственном буллезном эпидермолизе, пемфигоиде Левера пузыри возникают на внешне неизмененной коже.

Полость пузыря располагается под роговым слоем при листовидной пузырчатке, субкорнеальном пустулезе, внутри шиповатого слоя при пемфигусе. Полость подэпидермального пузыря располагается между базальной мембраной и сосочковым слоем дермы (при дерматите Дюринга, пемфигоиде Левера, дистрофическом буллезном эпидермолизе и др.).

Пузыри могут возникать в результате разнообразных причин, чаще всего — под действием дегенеративных повреждений эпителиальных клеток (при баллонирующей и вакуольной дегенерации), приводящих к развитию спонгиоза и акантолиза [Машкиллейсон Л.Н., 1961; Павлов С.Т., Торсуев Н.А. и др., 1979]. Именно акантолиз и основанный на этом явлении феномен Никольского служат дифференциально-диагностическим критерием истинной пузырчатки в отличие от других пузырных дерматозов.

При разрешении пузыря покрышка его лопается и образуется эрозия. Особенно быстро вскрываются пузыри на слизистой оболочке рта и в местах естественных складок. Оставшиеся эрозивные поверхности без лечения иногда долго не эпителизируются, например, при пузырчатке и дистрофическом буллезном эпидермолизе. При банальном процессе пузыри быстро ссыхаются в корку, после отторжения которой никаких следов не остается. В отдельных случаях при подэпидермальном расположении пузыря образуются поверхностные рубцы (при буллезном эпидермолизе, порфириновой болезни, ожогах).

Пустула, или гнойничок (*pustula*), — полостное образование, заполненное гнойным содержимым. Диаметр пустулы — 1,5–5,0 мм, форма ее может быть шаровидной, конусообразной, плоской. По глубине расположения пустулы делятся на поверхностные, расположенные в пределах эпидермиса, и глубокие, находящиеся в дерме. Поверхностные множественные пустулы, содержимое которых быстро ссыхается в корочки, после отторжения которых остается лишь временная пигментация, носят название импетиго. Пустулы, развивающиеся вокруг волосяного фолликула, называют фолликулитами. Пустулу, располагающуюся в устье волосяного фолликула с волосом в центре, называют остиофолликулитом. Поверхностные фолликулиты располагаются в верхней части волосяного фолликула, глубокие проникают вглубь волосяного фолликула и дермы, становясь основой формирования фурункула, разрешающегося рубцом.

Дряблые пустулы на поверхности эпидермиса вне фолликулов называют фликтенами. Глубокое стрептококковое повреждение эпидермиса и дермы с образованием язвы, покрытой слоистыми корками, носит название «рупиоидная эктима» и заживает рубцом. Гнойнички, расположенные вокруг сальных желез, называются угрями (акне), имеют конусовидные очертания, располагаются поверхностно; глубокие залегают в дерме и вовлекают в процесс сальные железы.

Основная причина возникновения гнойничков — патогенные стафилококки и стрептококки, особенно на фоне повышенного содержания сахара крови.

Развитию гнойного процесса способствует снижение неспецифических факторов защиты с угнетением клеточного и гуморального иммунитета.

К разновидностям гнойничка с гистологических позиций следует отнести многокамерную пустулу Когоя [Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н., 1986], встречающуюся при пустулезном псориазе, болезни Рейтера, акродерматите Аллопо, герпетиформном импетиго, гонорейном кератозе и других патологических процессах.

Узелок, или папула (*papula*), — бесполостное дермо-эпидермальное образование, выступающее над уровнем кожи, плотной или мягкой консистенции, не оставляет следов при обратном развитии. Папулы могут быть воспалительными и невоспалительными.

Воспалительные папулы обусловлены развитием инфильтрата в сосочковом слое дермы с расширенными сосудами, отеком и экссудацией. Окраска таких папул при надавливании обычно бледнеет. Воспалительные папулы встречают при мно-

гих дерматозах: экземе, псориазе, вторичном сифилисе, атопическом дерматите, красном плоском лишае.

Невоспалительные папулы возникают в результате разрастания эпидермиса (например, эпидермальные обыкновенные бородавки) или отложения в дерме патологических продуктов обмена, включая холестерин, амилоид, кальций. В зависимости от преимущественной локализации патологического процесса в отдельных слоях кожи принято разделять папулы на эпидермальные, дермальные и смешанные — эпидермально-дермальные. Так, при большинстве дерматозов (красном плоском лишае, экземе, нейродермите) папулезный инфильтрат располагается как в эпидермисе, так и в дерме, являясь эпидермально-дермальным. Преимущественные изменения в дерме (дермальные папулы) характерны для папулезных сифилидов, туберкулидов, многоформной экссудативной эритемы и других дерматозов. В дерме встречают также отложения патологических продуктов обмена (ксантомы, амилоидный, микседематозный лихен).

Эпидермальные папулы можно наблюдать при обыкновенных и плоских бородавках и остроконечных кондиломах. Как указывает Г.М. Цветкова (1983), эпидермальные папулы могут возникать вследствие пролиферации клеток эпидермиса (при псориазе, базалиоме и др.) или увеличения их объема в результате отека или дистрофических изменений (при экземе). При папулах дермального происхождения (сифилитических папулах, папулах при лекарственных сыпях и др.) наблюдают отек дермы, воспалительную инфильтрацию. Папулы подразделяют на милиарные (диаметр 1,0–1,5 мм), лентикулярные (2–3 мм), нумулярные (2–3 см) и более крупные — бляшки. Последние образуются вследствие слияния между собой отдельных папул.

По форме и очертаниям они могут быть заостренными и конусовидными (при болезни Девержи), уплощенными сверху (при красном плоском лишае, нейродермите, плоских бородавках и др.), плоскими (при лентикулярных сифилидах), полигональными (многоугольными), с пупкообразным вдавлением (при красном плоском лишае), полушаровидными и др.

Поверхность папул бывает гладкой или покрыта чешуйками. На гладкой поверхности папул при красном плоском лишае обнаруживают мозаичный рисунок (сетку Уикхема) и пупковидное вдавление на поверхности. Папулы могут быть гиперкератотическими и бородавчатыми (при бородавчатом красном лишае, бородавчатом туберкулезе кожи, болезни Дарье и др.).

При локализации папул в складках, местах трения на поверхности папул развиваются вегетации. Вегетирующие папулы имеют тенденцию к слиянию, образуя кондиломы. Ярким примером таких кондилом служат широкие кондиломы при вторичном сифилисе.

Наклонность к периферическому росту и слиянию папул — довольно частое явление при многих дерматозах (псориазе, нейродермите, экземе, красном плоском лишае и др.). В отдельных случаях папулы, разрастаясь по периферии, в центральной части рассасываются, что приводит к образованию кольцевидных фигур (при сифилисе, красном плоском лишае). Цвет папул варьирует от розовато-красного, желтовато-серого, цианотичного, черного до цвета нормальной кожи.

Бугорок (*tuberculum*) — инфильтративное бесполостное образование, обусловленное развитием в дерме гранулематозного пролиферата. Бугорки признаны важнейшим клиническим и гистологическим элементом, имеющим решающее диагностическое значение для туберкулеза, лепры, сифилиса, гранулемы.

Бугорки в процессе развития по размеру, цвету, консистенции очень похожи на узелки [Цветкова Г.М., 1983]. Они располагаются в сетчатом слое дермы, незначительно возвышаются над кожей. Диаметр бугорков — от 3–5 мм до 2–3 см. Цвет их бывает от розовато- до желто-красного, медно-красного, бронзового, синюшного. При диаскопии цвет их изменяется.

Цвет, консистенция и плотность бугорков вместе с гистологической характеристикой имеют важное диагностическое значение. Бугорки имеют тенденцию группироваться. При сифилисе они располагаются близко друг к другу, тем не менее не сливаясь между собой, а при туберкулезе образуют ограниченную инфильтративную бляшку, разрешаясь рубцовой атрофией.

Узел (*nodus*) — ограниченное полушаровидное уплотнение размером от лесного ореха до куриного яйца и более — располагается в глубоких отделах дермы и подкожной клетчатки. Возникновение узлов обусловлено развитием различных патологических процессов. Чаще всего узлы возникают на коже нижних конечностей. При узловатой эритеме, как правило, они имеют розовую или синюшную окраску и резко болезненны, а при сифилисе, туберкулезе и лепре — телесную и протекают без субъективных ощущений.

Сифилитические гуммы, скрофулодерма резко отграничены от окружающей ткани; при узловатой эритеме, панникулитах они не имеют резких границ.

Консистенция узлов может быть мягкой (при колликвативном туберкулезе) или плотноэластической (при сифилисе и лепре).

При узловатых васкулитах, уплотненной эритеме Базена, озноблениях узлы могут разрешаться бесследно, а при сифилисе, колликвативном туберкулезе, лепре, глубоких микозах они изъязвляются и заживают рубцом. При рассасывании неизъязвившихся, спаянных с кожей узлов, например при панникулите, могут оставаться участки западения без поверхностной рубцовой атрофии.

По гистологической структуре узел, как и бугорок, относят к инфекционным гранулемам [Цветкова Г.М., 1983].

Гумма при сифилисе морфологически представляет очаг коагуляционного некроза с большим количеством эпителиоидных, лимфоидных, плазматических и гигантских клеток типа клеток Лангханса. Узел при колликвативном туберкулезе гистологически характеризуется образованием неспецифического абсцесса в центре с последующим расплавлением всех слоев кожи. Для ревматического узла характерно наличие в центре фибриноидного некроза с окружающими палисадообразными фибробластами и гистиоцитами, а при узловатой эритеме в подкожной клетчатке отмечают диффузную инфильтрацию лимфоидными клетками с примесью нейтрофильных лейкоцитов, но плазматические клетки отсутствуют. При этой форме в узлах преобладает альтерация с пролиферацией эндотелия. Невоспалительный характер отмечают при липомах, фибромах, узловатой микседеме.

Вторичные элементы

Дисхромии кожи (*dyschromia cutis*) — нарушения пигментации, возникающие на месте разрешившихся узелков, пузырьков, пузырей, гнойничков или эрозивно-язвенных очагов. Различают гипер-, де- и гипопигментации.

Гиперпигментации возникают преимущественно на месте первичных элементов, образуя отложения меланина или гемосидерина, например, при геморрагических пятнах. Незначительное содержание меланина в коже наблюдают при гипо-, более выраженное — при депигментациях, которые называют вторичной лейкодермой.

Депигментации локализуются на участках бывших первичных элементов и соответствуют их величине и очертаниям, гипер- и гипопигментации исчезают бесследно.

Чешуйка (*squama*) — отторжение паракератотических клеток рогового слоя эпидермиса. Физиологическое отторжение клеток происходит постоянно и незаметно, оно обусловлено старением и апоптозом.

Чешуйки появляются на коже при различных патологических процессах, а также в связи с эволюцией первичных морфологических элементов — пятен,

узелков, бугорков и прочих — или становятся ведущим симптомом, например, при ихтиозе, псориазе, когда чешуйки видны невооруженным глазом. Цвет чешуек варьирует от блестяще-белого до буровато-желтого или серо-черного в связи с имбибицией рогового слоя кожи пылью, кожным салом, пигментом. Мелкопластинчатое отрубевидное шелушение (*desquamatio furfuracea*) наблюдают при бляшечном парапсориазе, отрубевидном лишае и определяют термином «*pityriasis*». Крупнопластинчатое шелушение (*desquamatio lamellosa*) развивается у больных токсикодермией, дерматитом, при которых чешуйки отделяются пластами. При синдроме Лайелла пласты рогового слоя могут отторгаться наподобие перчаток.

Легко соскабливаются чешуйки при псориазе. При каплевидном парапсориазе образуются чешуйки в форме облатки, прикрепленной лишь в центре. Периферическое шелушение развивается вокруг папул при рецидивном сифилисе («воротничок Биетта»).

При СКВ чешуйки плотно прикреплены и с трудом соскабливаются, сопровождаясь болезненностью (симптом Бенье–Мещерского).

Наслоение плотных, сухих, с трудом удаляемых с поверхности кожи роговых масс желтоватой или сероватой окраски обозначают термином «кератоз». Обычно кератоз развивается на ограниченных участках кожного покрова (ладонях, подошве). Он может рассматриваться как приобретенный при омозолелости или врожденный при кератодермиях.

Корка (*crusta*) — чешуйка, пропитанная экссудатом, образуется при ссыхании содержимого пузырьков, пузырей, гнойничков. Различают серозные корки, состоящие в основном из фибрина, гнойные корки, содержащие большое количество бактерий и лейкоцитов, и кровянистые корки, когда среди массы фибрина и лейкоцитов находят большое количество гемолизированных эритроцитов. Величина корок обычно соответствует размеру морфологического элемента. Цвет корок при серозном отделяемом бывает серовато-желтым, желтым, медно-желтым; при гнойном — желтым, серовато- или зеленовато-желтым; при кровянистом — красным, коричневым, черновато-бурым. Корки могут быть тонкими, толстыми, плоскими, слоистыми, плотными, рыхлыми. При стафилококковом импетиго они слоистые, толстые, с желтовато-коричневой окраской, при стрептококковом импетиго — тонкие, прозрачные, лакообразные.

Плотные корки наблюдают при вульгарной эктиме, рупиоидном псориазе, гангренозной пиодермии, встречают при вторичном сифилисе (*syphilis maligna*), они напоминают наслоение черепицы. Особая форма корок при парше — скутула — характеризуется небольшим размером (чечевичное зерно) и желтоватым цветом.

Трещины (*rhagades, fissurae*) — линейные дефекты (разрывы), возникающие на коже вследствие потери ею эластичности и инфильтрированности отдельных участков. Чаще всего трещины образуются в местах естественных складок — в углах рта, в области заднего прохода, над суставами, в области пяток.

Различают поверхностные трещины, развивающиеся в пределах эпидермиса и заживающие бесследно, и глубокие трещины (*rhages*), возникающие не только в пределах эпидермиса, но и захватывающие глубокие отделы дермы. Поверхностные трещины нередко возникают при повышенной сухости кожи, экземе кистей и стоп, особенно при так называемой гилотической, роговой экземе, при межпальцевой эпидермофитии стоп, инфекционных и дрожжевых поражениях углов рта, анального отверстия, опрелости и т.д.

Глубокие трещины появляются в области сифилитической инфильтрации Гохзингера при раннем врожденном сифилисе, чаще вокруг рта. Они оставляют после себя рубцы Робинсона–Фурнье.

Ссадина, или экскориация (*excoriatio*), — нарушение целостности кожного покрова в результате механического повреждения. В большинстве случаев экско-

риации возникают вследствие сильного зуда и расчесов при нейродермите, экземе. Экскориации наносятся вследствие патомимии. Они могут быть поверхностными и глубокими, проникающими в глубокие отделы дермы. В последнем случае на местах экскориаций образуются кровянистые корки, после отторжения которых остается рубец.

Эрозия (*erosio*) — дефект эпидермиса, образующийся после вскрытия пузырьков, пузырей, поверхностных пустул. Дном эрозий служит эпителий или частично сосочковый слой дермы.

Эрозии возникают на поверхности воспалительных сифилитических папул или на фоне первичного аффекта — эрозивный твердый шанкр. Дно эрозии обычно ярко-красного цвета, нередко покрыто серозным отделяемым, корками. При заживлении эрозии не оставляют стойких изменений.

Язва (*ulcus*) — дефект кожи, захватывающий эпидермис, дерму и подлежащие ткани. Язвы развиваются в результате распада первичного патологического очага в глубоких отделах дермы, включая вскрытие глубоких пустул, карбункула, при распаде бугорков, узлов, злокачественных новообразований. Они могут возникать первично вследствие некроза тканей, обусловленного трофическими нарушениями.

Язвы могут иметь различные величину и очертания. Остро развивающиеся язвы имеют небольшие размеры, в то время как длительно существующие язвы при варикозной болезни, хронической язвенной пиодермии имеют значительные размеры. Очертания и края язвы имеют важное диагностическое значение. Они могут быть округлыми или иметь причудливые фестончатые очертания. Края их бывают подрытыми, отвесными, блюдцеобразными, развороченными, каллезными, мягкими. При язвенном твердом шанкре они блюдце- или кратерообразные, при колликвативном туберкулезе, пиодермии, глубоких микозах края язвы мягкие, подрытые, нависающие над дном. Сифилитическая гумма имеет отвесные края в виде валика, возвышающегося над уровнем кожи. Также язвы возникают при плоскоклеточном раке, изъязвившейся кератоакантоме, распадающихся опухолях, грибовидном микозе.

Дно язвы может быть ровным, гладким — при твердом шанкре или неровным, извилистым — при колликвативном туберкулезе кожи, карбункуле. При лейшманиозе, трофических язвах, вегетациях (вегетирующая пиодермия) дно язвы заполняется грануляциями. В большинстве случаев дно язвы покрыто серозным, гнойным или кровянистым отделяемым, которое придает ей ту или иную окраску.

Совокупность всех перечисленных признаков язвы имеет нередко решающее дифференциально-диагностическое значение. Язва всегда заживает рубцом, характерные особенности которого в ряде случаев спустя много лет позволяют предположительно установить диагноз перенесенного ранее заболевания.

Рубец (*cicatrix*) — замещение глубоких дефектов кожи вследствие изъязвления в зоне эпидермиса, дермы и более глубоких тканей грубоволокнистой коллагеновой тканью дермы. Поверхность рубца лишена характерных для эпидермиса бороздок, пор, пушковых волос. Рубцы развиваются на месте порезов, ожогов, изъязвлений, глубоких пустул, бугорков, узлов и глубоких трещин.

Рубцы могут формироваться на открытых язвенных поверхностях или без предшествующего изъязвления — так называемым сухим путем.

Свежие рубцы имеют розово-красную окраску. По величине и конфигурации они соответствуют тому поражению, которое восполняют. Клинически различают рубцы плоские, лежащие на одном уровне с нормальной кожей; гипертрофические, утолщенные, возвышающиеся над поверхностью окружающей кожи (келоидные рубцы); атрофические, когда поверхность их истончена и лежит ниже уровня поверхности нормальной кожи. Рубцы могут быть гипер- или депигментированными.

Если глубоколежащий инфильтрат рассасывается без нарушения целостности эпидермиса (без изъязвления), то возникает рубцовая атрофия. В отличие от обычных рубцов при рубцовой атрофии соединительная ткань более нежная и развивается в меньшем количестве. Пораженная кожа при этом резко истончается, легко собирается в складки наподобие папиросной бумаги (симптом Поспелова), поверхность ее лишена характерного для эпидермиса рельефа.

Величина, очертания, локализация, цвет и глубина рубцов имеют важное дифференциально-диагностическое значение. В одних случаях рубцы помогают диагностировать сифилис, туберкулезную волчанку, ожоги, в других — склеродермию, эритематоз, атрофическую форму красного плоского лишая, различные формы идиопатической атрофии кожи. Рубцы на месте фурункула, эктимы на коже имеют незначительные размеры, а рубцы после туберкулеза, ожогов могут достигать крупных размеров. При гуммозном сифилисе рубцы гладкие, овальные, округлые, звездчатые, глубоко втянутые, а после перенесенного колликвативного туберкулеза кожи они имеют неправильную форму с неровной поверхностью, покрытой мостиками-перемычками. Подобного вида рубцы встречают при хронической глубокой пиодермии. На месте папулонекротических туберкулоидов остаются штампованные поверхностные рубцы. Бугорковые сифилиды оставляют после себя пестрые мозаичные рубцы фестончатых очертаний.

Вегетации (*vegetationes*) — соединительнотканные разрастания сосочкового слоя дермы, формирующиеся на поверхности папул, воспалительных инфильтратов, эрозий и др. Интенсивно развивающиеся вегетации по внешнему виду напоминают петушиный гребень или цветную капусту. Поверхность их нередко покрыта роговым слоем. Такие вегетации имеют сероватый цвет, они сухие и плотные при пальпации (при бородавках). При вегетирующей пузырчатке поверхность вегетаций эрозирована. Подобные вегетации представляют собой мягкие, сочные, легкокровоточащие, розовато-красной окраски ворсинкоподобные образования, покрытые серозным или серозно-гнойным отделяемым.

Лихенификация (*lichenificatio*) — изменение кожи, характеризующееся ее утолщением, уплотнением, усилением рисунка, шероховатостью, что в совокупности напоминает шагреневую кожу. Чаще всего лихенификация развивается первично в результате длительных расчесов одних и тех же участков кожи (при нейродермите). При некоторых дерматозах, сопровождающихся массивной инфильтрацией кожи (экземе, микседематозном лихене, псориазе), на отдельном этапе развития также наблюдают лихенификацию, однако в этих случаях она носит вторичный характер.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наряду с клиническими наблюдениями и характером течения дерматоза важное значение в диагностике, особенно при инфекционных и паразитарных дерматозах, имеет лабораторное выявление возбудителя, что признано обязательной процедурой. Исследуют чешуйки, волосы, мазки-отпечатки, содержимое пустул и пузырей, отделяемое язв и эрозий, делают посев соскобов и измельченных биоптатов, проводят микроскопию (светооптическую, в темном поле, иммунофлюоресцентную) для выявления бактериальных антигенов, осуществляют гистологическую идентификацию возбудителя в кожной ткани (грибы, микобактерии), ИФА и серологические исследования. Для дополнительной диагностики используют кожные аллергологические аппликационные, скарификационные и интрадермальные тесты с различными антигенами, включая реакцию Манту при туберкулезе, аллергодерматозах, токсидермиях.

В диагностике неинфекционных дерматозов применяют световую, электронную и иммунофлюоресцентную микроскопию биоптатов кожи, цитологические анализы отпечатков, исследования крови.

Большое значение имеют иммунологические методы исследования, позволяющие не только подтвердить или отвергнуть иммунные механизмы патогенеза, но и выявить локализацию антигенов в тканях, установить в крови титр направленных против отдельных микроструктур эпидермиса и дермы антител. Решающее значение в диагностике обыкновенной пузырчатки имеет отложение IgG в межклеточных пространствах шиповатого слоя эпидермиса; при буллезном пемфигоиде фиксированные IgG и С3-комплемент обнаруживают в области базальной мембраны, а при герпетиформном дерматите Дюринга определяют накопление IgA в апикальной области дермо-эпидермального сочленения [Бутов Ю.С. и др., 1976; Скрипкин Ю.К. и др., 1982; Матушевская Е.В., 1997]. Кроме прямого метода иммунофлюоресцентного исследования биоптатов применяют непрямой (исследование сыворотки крови).

Иммунофлюоресцентный метод позволяет уточнить диагноз в тех сложных случаях, когда данные клинического и патоморфологического исследований недостаточны для постановки окончательного диагноза того или иного дерматоза.

Большое значение в диагностике лимфом кожи имеет иммунофенотипирование клеток пролифератов [Трофимова И.Б., 1996; Вавилова А.М., 1996].

При грибовидном микозе обнаружено значительное увеличение количества Т-хелперов в крови, кожных инфильтратах, лимфатических узлах, что послужило основанием для обозначения этой формы системных лимфопролиферативных заболеваний «Т-хелперной лимфомой».

Использование моноклональных антител к базально-клеточному антигену позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать базальноклеточный, плоскоклеточный рак, уточнять гистогенез опухоли, ее истинную границу и осуществлять контроль за излеченностью [Белецкая Л.В., Беренбейн Б.А., 1986].

У больных атопическим дерматитом можно установить факторы риска обострений, выявляя с помощью радиоаллергосорбентного теста аллерген-специфические антитела класса IgE к пищевым, бытовым, бактериальным и другим аллергенам.

При диагностике пузырчатки и злокачественных новообразований весьма ценен метод **цитологического исследования** мазков-отпечатков со дна эрозий, язв или содержимого свежих пузырей после удаления покрышек. В диагностике лейкемических реакций важную роль играет исследование крови. Большое значение имеет выявление эозинофилии при подозрении на герпетиформный дерматит Дюринга, LE-клеток у больных СКВ. Анализ периферической крови используют для оценки состояния гомеостаза и характера воспалительного процесса при дерматозах. Значительное увеличение содержания лимфоцитов и лейкоцитов могут иметь диагностическое значение при лимфолейкозе, умеренная лейкопения и лимфоцитоз — при красной волчанке. С помощью биохимических исследований крови можно выявить увеличение содержания сахара при липоидном некробиозе; при кожной форме порфириновой болезни — порфирина в крови; при панникулите — изменения липидов крови, ферментов печени и поджелудочной железы.

Исключительно важное, а иногда решающее значение в диагностике кожных заболеваний принадлежит **гистологическому исследованию** кожи и слизистой оболочки из очага поражения. К сожалению, специфические гистоморфологические особенности характерны для небольшого круга дерматозов. К ним относят красный плоский лишай, пигментную крапивницу, болезнь Дарье, амилоидоз кожи, эластическую псевдоксантому, липоидный некробиоз, болезнь Боуэна, кератоакантому, лимфогранулематоз и др.

Важна для диагностики гистологическая оценка расположения пузыря (внутри или под эпидермисом). Она позволяет, например, отличить истинную пузырчатку от пемфигоида или герпетиформного дерматита Дюринга, дифференцировать нозологические формы наследственного буллезного эпидермолиза. В отдельных

случаях более информативны результаты электронной микроскопии кожных биоптатов, например, при иглистом ихтиозе Курта–Маклина обнаруживают двухъядерные эпидермоциты.

Патоморфологическое исследование кожных биоптатов применяют в пренатальной диагностике врожденного, пластинчатого ихтиоза, буллезной ихтиозиформной эритродермии, ангидротической эктодермальной дисплазии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОЗА

После анализа полученных данных о признаках болезни необходимо провести дифференциальную диагностику и обосновать диагноз. Дифференциальную диагностику в дерматологии принято проводить по клинико-морфологическим синдромам, рассматривая нозологические формы в морфологических группах в соответствии с характеристикой высыпных элементов. Затем сравнивают другие признаки: клинические и лабораторные. Учитывают пол и возраст больного. Известно, что некоторые болезни возникают только у женщин (в том числе гирсутизм, гиперандрогенная диффузная алопеция, дисменорейные дермопатии) или их чаще встречают у женщин (болезнь Фокса–Фордайса, узловатая почесуха Гайда, хроническая трихофития взрослых, уплотненная эритема Базена и др.). У мужчин преобладает ринофима, узелковый хондродерматит ушных раковин, бляшечный парапсориаз. Генодерматозы с рециссивным Х-сцепленным наследованием, включая синдром Криста–Сименса I типа, Х-сцепленный ихтиоз, пятнистый дистрофический буллезный эпидермолиз Мендеса да Косты, синдром Вискотта–Олдрича, хроническая гранулематозная болезнь с дисфункцией лейкоцитов, болезнь Фабри, синдром Менкеса, синдром Элерса–Данло IV и V типов развиваются преимущественно у мужчин. С доминантным Х-сцепленным наследованием и летальным эффектом гена для плода мужского пола связан синдром Гольца (фокальная дермальная гипоплазия). Синдром Блоха–Сульцбергера (недержание пигмента) наблюдают избирательно у женщин.

К важным диагностическим критериям относят также возраст больного во время обследования и в момент начала болезни. Ряд заболеваний, таких как склередему новорожденных, младенческий себорейный дерматит, болезнь Лейнера (плазмаассоциированный дефект фагоцитоза), токсическую эритему новорожденных и прочие относят к числу дерматозов у детей только самого раннего возраста — первых дней и месяцев жизни. У детей 3–10 лет в связи с особенностями психомоторного реагирования особенно часто встречают артифициальные поражения кожи и навязчивые самоповреждения (онихофагию, трихотилломанию и пр.). Другие поражения кожи особенно свойственны подростковому возрасту, в частности, проявлениям пубертатного гормонального криза, — юношеский базофилизм, стрии, угри и т.д. Ряд кожных поражений появляется впервые только у взрослых или в пожилом возрасте: розацеа, ринофима, старческие бородавки, сенильная кератома, сенильная экзема, сенильная пурпура, поздняя кожная порфирия, климактерическая кератодермия Хакстхаузена, пемфигоид Левера и т.д.

Туберозный склероз или отдельные симптомы возникают в виде ахроматических пятен на первом году жизни, псевдоаденомы в «зоне бабочки» — в возрасте 4–8 лет или в пубертатный период, еще позже появляются околоногтевые фибромы. У больных нейрофиброматозом уже в младенческом возрасте видны своеобразные пигментные пятна, а нейрофибромы редко появляются раньше второго десятилетия жизни [Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., 1994].

Если при рождении ребенка в первые часы и дни жизни появляются признаки заболевания кожи или слизистых оболочек, необходимо тщательно обследовать его на наличие врожденных инфекций или предположить возможное развитие моногенных дерматозов, врожденного ихтиоза или ихтиозиформных состояний.

Чрезвычайно редко в младенческом возрасте наблюдают манифестацию витилиго и гнездной алопеции. Проявления атопического дерматита и псориаза диагностируют в возрасте первых 2–3 лет.

В целях понимания механизма появления поздних угрей у женщин большое значение имеют показатели гормонального профиля и результаты ультразвукового исследования органов малого таза, позволяющие провести дифференциальную диагностику гиперандрогенных угрей с угреподобными высыпаниями, связанными с приемом лекарственных средств, витаминов, физическими воздействиями и другими причинами.

В заключение нужно отметить, что дифференциальную диагностику начинают с оценки дерматологического статуса и всех возможных при такой клинической картине нозологических форм, затем оценивают степень их совпадения. Вырабатывают предварительную диагностическую гипотезу, подтверждаемую в дальнейшем лабораторными и инструментальными методами исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М.: Медицина, 1999.

Мордовцева В.Н., Кешилева З.Б., Сергеев А.С. Генетика в дерматологии. — Алматы: Медицина баспасы, 2001.

Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. — М.: Медицина, 1999.

Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. — М.: Медицина, 1986.

Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М. и др. Патоморфология болезней кожи. — М.: Медицина, 2003.

Шапошников О.К. и др. Венерические болезни. — М.: Медицина, 1991.

Глава 6

Основные принципы лечения болезней кожи

Сложность и многообразие клинических, функциональных проявлений дерматозов, известных и неизвестных этиологических и патогенетических факторов определяют трудности в лечении больных с кожными поражениями. Поэтому пациентам с хроническими рецидивирующими кожными болезнями приходится длительно и систематически принимать многие лекарственные средства. На всех этапах терапии возникают различные деонтологические ситуации, требующие особого внимания лечащего врача. Пациенты, страдающие кожными заболеваниями, подобно больным диабетом, должны знать принцип действия назначенного лекарственного средства. Одновременно необходимо принять во внимание социальные и психологические особенности больных, их фоновую патологию, чтобы учитывать кортико-дермальные и дермовисцеральные взаимоотношения. Следует особо подчеркнуть, что лекарственная терапия — лишь часть лечебных мероприятий. Часто такое же или большее значение имеют диетическое питание, экстракорпоральная гемоперфузия, плазмаферез, физиотерапия и психотерапия с применением электросна и гипноза.

Кожные болезни в большинстве случаев — сигналы патологии внутренних органов. Они отражают те патологические изменения, первопричина которых кроется в иммунной недостаточности, заболеваниях внутренних органов, нервно-эндокринных расстройствах. Основоположник отечественной терапевтической школы М.Я. Мудров писал: «Не должно лечить болезни по одному только ее имени, а должно лечить самого больного».

Для лечения кожных болезней применяют почти весь арсенал лекарственных препаратов и методов, принятых в терапии нервных, эндокринных и внутренних болезней. Следует особо подчеркнуть, что некоторые лекарственные средства, назначаемые при внутренних болезнях, в дерматологии имеют другие показания к применению. Например, синтетические противомалярийные средства успешно используют для лечения СКВ, метилурацил* или пентоксил, стимулирующие лейкопоэз, применяют внутрь и в виде 10% мази для лечения варикозного синдрома, трофических язв и лучевых поражений кожи.

Таким образом, при выборе средств или методов лекарственной терапии в дерматологии необходимо учитывать индивидуальное комплексное сочетание этиологических, патогенетических и экологических показаний.

Неуклонный и повсеместный рост частоты встречаемости хронических аллергических заболеваний кожи обусловил широкое применение десенсибилизирующих препаратов. Следует заметить, что аллергический генез, формирование гиперергической реактивности замедленно-немедленного типа играют ведущую роль в патогенезе многих дерматозов инфекционной природы: вирусных, бактериальных, грибковых, паразитарных. В основе клинических проявлений многих хронических рецидивирующих дерматозов лежит аллергическое воспаление, которое необходимо учитывать на первом этапе лечения.

Бурный прогресс аллергологии и клинической иммунологии, успехи фармакологии позволили за последние годы повысить эффективность специфической и неспецифической противовоспалительной терапии дерматозов [Скрипкин Ю.К. и др., 1972].

Общие принципы лечения болезней кожи

В качестве общего лечения болезней кожи применяют противовоспалительные препараты, обезболивающие средства, адреноблокаторы, различные методы детоксикации организма, витамины, гормональные средства, транквилизаторы, антибиотики, цитостатики и др.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Для лечения больных с аллергическими дерматозами рекомендуют противовоспалительные средства, поскольку реакция «антиген–антитело» всегда сопровождается воспалением. Наиболее часто назначают препараты кальция, натрия тиосульфат, салицилаты, антигистаминные средства, нестероидные противовоспалительные препараты.

Препараты кальция

Препараты кальция оказывают противовоспалительное, гипосенсибилизирующее действие, сочетающееся с нормализацией активности аденилатциклазы и восстановлением соотношения цАМФ и цГМФ, уменьшением проницаемости клеточных мембран и капилляров кожи. Кальция хлорид, кроме того, обладает и противозудным эффектом; 10% раствор кальция хлорида назначают внутрь по 3–4 столовые ложки в сутки или внутривенно по 5–10 мл через день в течение 10 сут. В таких же дозах применяют кальция глюконат. Широко используют кальция глицерофосфат и кальция лактат, обладающие также седативным и симпатотоническим влиянием. Более активное гипосенсибилизирующее и противовоспалительное действие оказывает кальция пантотенат, который при сочетании с пантотеновой кислотой стимулирует образование глюкокортикоидов, устраняет атонию кишечника и улучшает периферическую микроциркуляцию. Назначают кальция пантотенат внутрь по 0,1–0,2 мл 3–4 раза в сут и парентерально (под кожу, внутримышечно и внутривенно) в виде 20% раствора по 1–2 мл 1–2 раза в день; на курс — 10–15 инъекций. Противопоказания к назначению солей кальция — гиперкальциемия, гипертония, гиперкоагуляция и тромбофлебиты, нецелесообразно использовать препараты кальция при склонности к запорам.

Натрия тиосульфат

Натрия тиосульфат обладает десенсибилизирующим, детоксицирующим и противовоспалительным действиями. Препарат назначают внутрь по 0,5–1,0 г 3–4 раза в день перед едой при псориазе, нейродермите, экземе, токсидермиях, эритродермиях. Однако более эффективно внутривенное введение натрия тиосульфата в виде 30% гипертонического раствора по 5–10–15 мл ежедневно или через день, всего 10–15 вливаний. В этих случаях происходит активация микро-

циркуляции, повышается диурез, активно регрессируют воспалительные очаги кожного покрова [Розентул М.А., 1970].

Салицилаты

К активным противовоспалительным и десенсибилизирующим препаратам относят салицилаты (натрия салицилат, кислоту ацетилсалициловую), действующие подобно кортизону, так как обладают стимулирующим влиянием на синтез гормонов коры надпочечников. Им свойственно также ингибирующее влияние на ферменты, участвующие в образовании простагландинов в тканях. Натрия салицилат применяют внутрь по 0,5–1,0 г 2–3 раза в день или в виде 10% раствора по столовой ложке 3–4 раза после еды в течение 10–20 сут. Ацетилсалициловая кислота, так же как и натрия салицилат, оказывает противовоспалительное и жаропонижающее действие, но у нее более выраженное ингибирующее действие на активность гиалуронидазы и простагландин синтетазы. Препараты этой группы тормозят образование аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и вследствие этого уменьшают энергетическое обеспечение биохимических процессов, поддерживающих воспалительную реакцию. По сведениям В.А. Насоновой и соавт. (1972), ацетилсалициловая кислота снижает миграцию лейкоцитов и оказывает противовоспалительное действие. Ингибирующее влияние салицилатов на агрегацию тромбоцитов способствует улучшению реологических свойств крови с увеличением энергетического окислительно-восстановительного потенциала тканей в очагах воспаления. После приема салицилатов возможны нежелательные лекарственные реакции: ослабление слуха, потливость, аллергические реакции и диспепсические явления. В целях профилактики осложнений препараты принимают внутрь только после еды. Противопоказания к назначению этой группы лекарственных средств — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, нарушения свертываемости крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты

К нестероидным противовоспалительным средствам, часто употребляемым при артропатиях, относят антраниловые кислоты: флуфенамовую, мефенамовую и др., а также производные арилпропионовых и гетероарилуксусных кислот: ибупрофен, напроксен, толметин. Индометацин — препарат иного химического строения. Все нестероидные анальгетики антифлогистического действия не излечивают и не вызывают стойкого регресса воспалительного процесса при псориатическом артрите и артропатиях другой этиологии. Однако, уменьшая отечность, ослабляя боли и активизируя функцию сустава, они значительно улучшают клиническое состояние больных, способствуют укорочению периода нетрудоспособности.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты — основные средства в терапии аллергических дерматитов и экзематозного процесса. По определению А.Д. Адо и Ю.А. Порошиной (1978), антигистаминные препараты представляют собой наиболее специальную форму фармакотерапии аллергических заболеваний, так как гистамин — важнейший медиатор для многих реакций «антиген–антитело» немедленного типа. Установлено, что многие антигистаминные средства обладают также антисеротониновыми, седативными и холинолитическими свойствами. Принцип действия препаратов основан на блокировании рецепторов гистамина на клетках, т.е. лекарственные средства действуют как конкурентные фармакологические агенты. В организме существуют специфические рецепторы гистамина (Н-рецепторы), которые подразделяют на H_1- и H_2-рецепторы. Возбуждение периферических H_1-рецепторов сопровождается спастическим сокращением бронхов, мышечной ткани кишечника, активностью реакции «антиген–антитело» немедленно-замедленного типа. При возбуждении H_2-рецепторов наиболее характерны уси-

ление секреции желудочных желез, нарушение регуляции тонуса гладких мышц матки, кишечника, сосудов. Известно, что H_2-рецепторы определяют развитие аллергических реакций цитотоксического типа. Физиологическими антагонистами гистамина выступают адреналин и другие симпатомиметические агенты (ацетилхолин, гистаглобин, глюкокортикоиды).

Известно большое количество антигистаминных препаратов, отличающихся по химической структуре и некоторым особенностям действия. Необходимость в лекарственных антигистаминных средствах различного действия объясняется их неодинаковыми реакциями и переносимостью. Кроме того, при длительном применении одного и того же лекарственного препарата из данной группы не только снижается его лечебный эффект, но нередко возникают явления сенсибилизации. В специальных руководствах рассматривают десятки антигистаминных веществ [Middlton E.J., 1980]. Наиболее часто в дерматологической практике применяют антигистаминные средства, относящиеся к блокаторам H_1-рецепторов [дифенгидрамин (димедрол*), мебгидролин (диазолин*), прометазин (дипразин*, пипольфен*), клемастин (тавегил*), хифенадин (фенкарол*), ципрогептадин (перитол*), бикарфен*, диметинден (фенистил*), эбастин (кестин*), фексофенадин (телфаст*), дезлоратадин (эриус*), цетиризин (зиртек*), симпрекс и др.]. Основной представитель блокаторов H_2-рецепторов — циметидин, препарат применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Наиболее низкой токсичностью из группы антигистаминных препаратов обладает сандостен-кальций. В связи с широким спектром действия он выступает антагонистом ацетилхолина и серотонина. Действие препарата потенцируется ионами кальция, поэтому в лечебной практике применяют комбинированную лекарственную форму — сандостен-кальций. Помимо аллергических заболеваний и анафилактических реакций, препарат успешно используют при укусах насекомыми. Назначают в драже по 0,025–0,05 г 3 раза в день после еды в течение 15–20 сут. Нежелательные лекарственные реакции весьма редки, так как наличие кальция предотвращает возможные аллергические явления и лишь при длительном применении возможно развитие анемии или лейкопении.

Новое направление в лечении аллергических заболеваний — применение препаратов, блокирующих процесс высвобождения гистамина и других медиаторов путем влияния на клеточные популяции, участвующие в реакции «антиген–антитело». Известно, что в основе развития аллергических процессов лежат иммунные механизмы. По классификации А.Д. Адо (1978), аллергические реакции подразделяют на истинные, или собственно аллергические, и ложные. Истинные аллергические реакции идут по иммунологическому механизму, при котором взаимодействие антигенов происходит с антителами патологического типа, в результате образуются цитотоксические повреждающие иммунные комплексы и медиаторы, способствующие разрушению и удалению патологического иммунного комплекса.

В целях торможения иммунологического механизма аллергических реакций и для стабилизации реактивности мембран клеток-мишеней, секретирующих в избытке медиаторы аллергии, используют препараты натрия хромогликата. Противогистаминной активностью по отношению к уже освободившемуся гистамину препарат не обладает. Кромолин-натрий не бронходилататор и не применяется как средство, купирующее бронхоспазм или астматическое состояние. Механизм его действия заключен в торможении дегрануляции тучных клеток и задержке выделения медиаторных веществ. Полагают, что одновременно происходит блокада рецепторов, специфичных для лимфокинов, а также для холино- и адреномедиаторов лимфоидных клеток [Быкова А.А. и др., 1980]. Препарат применяют в виде порошка в капсулах по 0,02 г в комплексе с изопреналином (изадрином*) для ингаляций, которые назначают индивидуально. После улучше-

ния состояния число ингаляций постепенно уменьшают, подбирая эффективную поддерживающую дозу. Особенно широко используют кромоглициевую кислоту (интал*) в терапии аллергических конъюнктивитов, ринитов, сопровождающих поллипозы, токсикодермии, при аллергических дерматитах и экзематозных процессах. При назначении 1–4% раствора кромолин-натрия путем инстилляций или в виде 0,5–1% мази наблюдают выраженный терапевтический эффект. При этом отмечают уменьшение зуда и гиперемии, разрешение клеточной инфильтрации и лихенизации [Foster L.S., 1980].

Из других препаратов, оказывающих блокирующее действие на кинины, холинорецепторы и одновременно противовоспалительное антигистаминное влияние, более часто используют хлорпромазин (аминазин*). Его действие активнее проявляется у лиц с вегетоневрозами, невротическими состояниями, так как основными особенностями аминазина* выступают антипсихотический, противозудный эффекты, способность уменьшать эмоциональное возбуждение [Терехова Н.М., 1975]. Одновременно хлорпромазин нормализует проницаемость капилляров, снижает воспалительный потенциал реакции «антиген–антитело». Применение аминазина* в комплексной терапии аллергических хронических рецидивирующих дерматозов с положительным терапевтическим эффектом отмечали Л.И. Фандеев (1974), И.М. Потоцкий и соавт. (1979, 1986). Назначают хлорпромазин в виде 2,5% раствора по 1 мл в 3 мл 0,5% раствора прокаина или прием внутрь по 0,025–0,05 г 2–3 раза в день после еды в течение 1–2 нед. Аминазин* противопоказан при заболеваниях печени, почек, выраженном атеросклерозе, тромбоэмболической болезни и при склонности к аллергическим заболеваниям. К осложнениям препарата относят диспепсические явления, снижение аппетита, запоры. Иногда при длительном применении возможны лейкопения, агранулоцитоз и гепатит.

ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Как противозудное средство, оказывающее антисеротониновое действие, блокирующее влияние на вегетативные ганглии, уменьшающее образование ацетилхолина, в дерматологии используют прокаин. А.В. Вишневский впервые применил прокаин как терапевтическое средство для лечения воспалительных процессов, предложенное им обкалывание прокаином применяют многие дерматологи для лечения зудящих дерматозов и чешуйчатого лишая. Прокаин вводят различными путями: внутрь, внутривенно, подкожно, внутримышечно и электрофоретически. При зудящих дерматозах большинство авторов назначают прокаин ежедневно или через день внутривенно, начиная вливания с 2 мл 0,25% раствора, постепенно увеличивая дозу до 10–20 мл, на курс 15–20 вливаний (прокаин вводят внутривенно очень медленно). В случаях нейродермита или истинной экземы лучший результат наблюдают при внутримышечном введении 1–2% раствора прокаина по 2, 3, 5 мл через день или 2 раза в нед, на курс — 10–15 инъекций. У больных с прогрессирующей склеродермией наблюдают эффект от внутривенного введения 1% раствора прокаина в дозе 5, 8, 10 мл. При ограниченных очагах нейродермита, экземы, псориаза, склеродермии пораженные участки обкалывают 0,25–0,5% раствором прокаина в дозе 50–100 мл. Больные экземой, красным плоским лишаем принимают прокаин внутрь по 15–30 мл 0,5% раствора 2–3 раза в день за час до еды в течение 15–30 сут с одновременным приемом аскорбиновой кислоты по 0,1 г. Пациентам с зудом заднего прохода и ограниченным нейродермитом внутрикожно вводят прокаин в растворе с метиленовым синим в область очагов поражения [Скрипкин Ю.К., 1999]. В результате лечения уменьшается выраженность общеневротических реакций, частота приступов сильного зуда, возникает вазодилатация и быстрее разрешаются очаги лихенизации. Перед началом введения прокаина любым способом обязательно следует определить переносимость

препарата. Из осложнений известны аллергические дерматиты, головокружение, понижение артериального давления. При непереносимости может развиться коллаптоидное состояние.

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

У больных хроническими рецидивирующими дерматозами в результате патологического состояния нейроэндокринной системы, висцеральных нарушений бывает необходимо хотя бы кратковременно прервать поток висцеро- и нейродермальных испульсов в кожу, чтобы способствовать возможности регресса воспалительного процесса в очагах поражения. В то же время по закону обратной связи при наличии распространенного воспалительного процесса в коже нервные импульсы из пораженной кожи действуют на периферическую и центральную нервные системы. В последние годы широко используют α- и β-адреноблокаторы, тормозящие или блокирующие передачу нервного возбуждения в вегетативных узлах, постганглионарных симпатических волокнах или постсинаптических (периферических) α-адренорецепторах. К ганглиоблокаторам, оказывающим α-адреноблокирующее действие, относят препараты, применяемые для лечения заболеваний, связанных с нарушением периферического кровообращения (эндартериита, акроцианоза, синдрома Рейно, склеродермии, атрофодермии и др.): фентоламин, троподифен (тропафен*), пророксан (пирроксан*), празозин. В дерматологии они находят широкое применение. Так, фентоламин используют при трофических язвах конечностей, склеродермии, атрофодермии, гранулематозе Вегенера. Пророксан, по результатам исследований, проведенных Г.Н. Бурыкиной (1984), оказывает выраженное периферическое и центральное адреноблокирующее действие, особенно на ядра заднего гипоталамуса. Установлено, что данный препарат высокоэффективен при лечении и профилактике заболеваний, проявляющихся повышением симпатического тонуса, психическим перенапряжением, бессонницей, утомлением и резким снижением работоспособности. Пирроксан* уменьшает зуд, оказывает седативное действие и стимулирует периферическое крово- и лимфообращение в результате блокирования сосудосуживающих импульсов. Препарат принимают внутрь по 0,015 г утром и на ночь в течение 10–12 сут или парентерально по 1 мл 1% раствора ежедневно 1–2 раза в день или через день, всего 12–15 инъекций. Г.Н. Бурыкина (1984) отмечала значительное улучшение при лечении пророксаном у больных диффузным нейродермитом, хронической крапивницей, псориазом и псориатической эритродермией. Из нежелательных лекарственных реакций возможны понижение артериального давления, брадикардия, усиление болей в области сердца у больных стенокардией. Противопоказания – тяжелые формы атеросклероза и стенокардии, нарушения мозгового кровообращения.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ И СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общепризнано и широко распространено в дерматологии применение седативных средств и транквилизаторов, однако они не всегда достаточно эффективны. Кроме того, наличие патологических изменений во внутренних органах, нейроэндокринной системе у многих больных хроническими рецидивирующими дерматозами длительно и упорно формирует состояние эндогенной интоксикации, сопровождающееся интенсивным зудом. Применение седативных средств снижает активность волевых действий у таких больных, они не считают необходимым придерживаться диеты и санитарно-гигиенических норм. Рационально назначать седативную терапию или транквилизаторы кратковременно, лишь при наличии выраженных невротических реакций и в тех случаях, когда антигистаминные средства и ганглиоблокаторы оказались недостаточно действенными. Удобнее начать с применения магния сульфата, который помимо успокаивающего, деток-

сцирующего и антиспастического действия, оказывает гипосенсибилизирующий, желчегонный, послабляющий, гипотензивный эффекты, способствует уменьшению отечности тканей. Наличие атома серы обеспечивает стимуляцию аденилатциклазной системы с активацией диэстеразы и нормализацией соотношения цАМФ и цГМФ. Показан магния сульфат больным псориазом и экземой, диффузным нейродермитом, с нарушением роста волос, страдающим ожирением, хроническим гепатохолециститом, панкреатитом, гипертонией, атонией кишечника, с длительным торпидным спазмом капилляров кожи — «сосудистой спазмофилией» кожи. Вводят магния сульфат внутримышечно или внутривенно в виде 25% раствора по 3, 5, 8, 10 мл через 1–2 сут, учитывая артериальное давление; на курс — 10–15 инъекций или вливаний. Больным, страдающим ожирением II–III степени, гипотиреозом, целесообразно назначать 10–20% раствор магния сульфата внутрь по 1 столовой ложке 2–3 раза в день в течение 2–3 нед. Выраженное седативное действие благодаря холинолитическим свойствам оказывает бенактизин (амизил*). Препарат обладает также умеренным спазмолитическим, антигистаминным, антисеротониновым и местноанестезирующим эффектами, уменьшает зуд, купируя невротические реакции и улучшая сон. Принимают амизил* внутрь в таблетках по 0,001–0,002 г 3–4 раза в день после еды в течение 4–6 нед. Нежелательные лекарственные реакции сходны с таковыми у атропина: сухость во рту, расширение зрачков, учащение пульса. Препарат противопоказан при глаукоме и водителям транспорта.

Как успокаивающие, нормализующие и удлиняющие сон больным дерматозами с невротическими реакциями целесообразно назначать диазепам (сибазон*), медазепам (мезапам*), феназепам*, оксазепам (нозепам*). Положительный результат в лечении невротических состояний у больных тяжелыми хроническими дерматозами с сопутствующими заболеваниями печени, дискинезией желчевыводящих путей, хроническими панкреатитами отмечают при добавлении к комплексу липотропных средств алкалоидов красавки и фенобарбитала. К ним относят беллатаминал*, беллацехол*. Известно, что фенобарбитал — активный стимулятор цитохрома печени, улучшает детоксицирующую активность гепатоцитов [Арчаков А.И. и др., 1980; Марокко И.Н. и др., 1986]. Среди других средств седативного, успокаивающего действия используют пустырника траву, валерианы настойку* и препараты брома. Благоприятные результаты седативного эффекта в процессе лечения электросном и гипнозом больных экземой, нейродермитом, герпетиформным дерматозом Дюринга, красным плоским лишаем, некоторыми вирусными дерматозами (юношескими плоскими бородавками и обыкновенными бородавками) установил Ю.К. Скрипкин (1962).

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ И ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

В процессе формирования воспалительных дерматозов возникают различные нарушения биологических процессов, обусловленные иммунологическими расстройствами. Часто при заболеваниях кожи наблюдают отклоняющиеся от нормы чрезмерные или неадекватные иммунологические реакции (аллергия и различные повреждения, вызванные иммунными комплексами). Патологические изменения происходят даже тогда, когда иммунологическая реакция начинается как проявление нормального защитного механизма. Фактически даже в процессе аллергического и иммунологически вызванного воспаления происходят иммунопатологические проявления, поэтому при различных дерматозах воспалительного характера, а тем более инфекционных и паразитарных заболеваниях широко используют различные виды иммунотерапии, часто подразделяемой на активную и пассивную. К активной иммунизации относят средства, способствующие выработке антител. Введение в организм больных уже готовых антител защитного действия называется пассивной иммунизацией.

При пиодермитах, вызванных стафило- и стрептококками (фолликулитах, обыкновенных угрях, фурункулезе, рожистом воспалении), во многих случаях применяют активную иммунизацию анатоксином стафилококковым, вакцинотерапией (стафилококковой или стрептококковой), иммуноглобулином человеческим антистафилококковым, антистафилококковой плазмой. Антибактериальный иммунитет формируется более интенсивно при употреблении адсорбированного анатоксина стафилококкового, который вводят под кожу или внутримышечно сначала 0,2 мл, затем по 0,5 мл через 2–4 сут; на курс лечения – 6–8 инъекций. С профилактической целью адсорбированный анатоксин стафилококковый вводят по 0,5 мл 2 раза с интервалом 30–45 сут; ревакцинацию производят через 3 мес и 1 год той же дозой препарата однократно [Федоровская Р.Ф., 1976]. Поливалентную стафилококковую, стрептококковую вакцины или аутовакцину вводят внутрикожно или под кожу 1 раз в 2–3 дня, начиная с 200 млн микробных тел (0,2 мл) и увеличивая дозу каждой последующей инъекции на 100–200 млн микробных тел (0,1–0,2 мл). Максимальная доза – 2 млрд микробных тел (2 мл); на курс лечения – 10–12 инъекций. Аутовакцину не назначают лицам с заболеваниями печени, почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, с активной формой туберкулеза. Б.Т. Глухенький и соавт. (1983) рекомендуют в качестве специфической иммунотерапии стафилококковый бактериофаг – стерильный фильтрат фаголизата, разрушающий соответствующие штаммы патогенной микрофлоры и активно стимулирующий продукцию широкого спектра антител. Назначают препарат внутрикожно в дозе от 0,1 до 0,5 мл, каждый раз увеличивая на 0,1 мл до конечной дозы 0,5 мл. При введении внутримышечно начальную дозу увеличивают вдвое и вводят по 0,2; 0,5; 1,0; 1,5 и 2 мл через 2–3 сут в зависимости от реакции организма; на курс 8–10 инъекций.

Иммуноглобулин человеческий антистафилококковый назначают внутримышечно по 5 мл (120 МЕ) через 3–4 сут, на курс – 3–5 инъекций.

Гистаглобулин* (комплекс, состоящий из гистамина и глобулина) оказывает выраженное гипосенсибилизирующее действие при аллергических дерматозах, стимулирует образование антигистаминных антител и нейтрализует кожно-сенсибилизирующие антитела (атопические реагины). Вводят гистаглобулин* внутримышечно или внутрикожно, не чаще 2 раз в нед, начиная с 0,1 мл. Увеличивая дозу на 0,1–0,2 мл, постепенно доводят разовую дозу до 1–2 мл. На курс назначают 12–20 инъекций. В каждую точку наружной поверхности плеча вводят по типу «лимонной корочки» не более 0,25 мл препарата.

Гипериммунную антистафилококковую плазму применяют при тяжелых стафилококковых заболеваниях типа хронического септического состояния, стафилококкового токсического эпидермального некролиза, именуемого синдромом стафилококковой обожженной кожи.

В целях профилактики стрептококковой инфекции В.И. Иоффе (1968) рекомендует «малую иммунизацию» гомеопатическими дозами стрептотоксина вследствие выраженного его антигенного действия. Препарат вводят по 7000–8000 кожных доз, разделенных на две инъекции; ревакцинация – через 4–6 мес.

Метод «малой иммунизации», а более правильно назвать этот способ специфической гипосенсибилизацией, используют при бактериальной инфекции пиококками у больных себорейной, микробной и истинной экземой, хроническими стафилодермиями, вульгарными угрями, хроническим фурункулезом, рецидивирующими эктимами. Специфическая десенсибилизирующая терапия по методике Г.Г. Нуреева и И.Е. Апатырцевой (1979) проводится внутрикожно стандартными растворимыми бактериальными аллергенами (стафило-стрептоаллергенами, протеем, кишечной палочкой и др.). Инъекцию в дозе 0,2 мл для первого введения осуществляют с ничтожно малой концентрацией аллергена. Разведение для первой лечебной дозы соответствует 0,000001 или 0,00001 диагностической дозы.

При каждой последующей инъекции концентрацию аллергена повышают в 10 раз. Затем вводят неразведенный антиген по 1, 2, 4 и 8 кожных доз. Полный курс специфической десенсибилизирующей терапии включает 20 введений антигена: основной курс — 10 введений и 10 инъекций поддерживающей терапии. Основной курс лечения составляет впрыскивание антигена каждые 3 сут (обычно в стационаре), поддерживающее лечение — 6 инъекций: 2 инъекции по 1 разу в мес и еще 4 инъекции с интервалом 3 мес.

В процессе специфической иммунной терапии иногда наблюдают нежелательные лекарственные реакции: повышение температуры тела, недомогание, озноб, боль в суставах, головную боль, обострение очага поражения перед полным его разрешением и отек, болезненность на месте инъекции.

Несколько особняком в дерматологии существует актинолизат*, применяемый для иммунодиагностики и иммунотерапии актиномикоза. С лечебной целью используют две методики. Г.О. Сутеев назначает актинолизат* внутримышечно по 3–4 мл через 3–5 сут; всего 20–25 инъекций. Второй курс, аналогичный первому, проводят через 1,5–2 мес.

Иммуномодулирующим эффектом на вирусную инфекцию обладает человеческий лейкоцитарный интерферон, образуемый лейкоцитами донорской крови человека в ответ на воздействие вируса. Применяется в виде раствора в дистиллированной или обычной кипяченой воде комнатной температуры для наружного лечения больных простым и опоясывающим герпесом, герпетиформной экземой Капоши.

Специфический иммунокорректор — новый отечественный препарат тимуса экстракт (тактивин*). Он утвержден Фармакологическим комитетом к клиническому применению 07.07.83 г. В химическом отношении тимуса экстракт (тактивин*) представляет собой фракцию гормона вилочковой железы, получаемого из тимуса телят, состоящую из полипептидов с молекулярной массой от 1500 до 6000. Препарат вводят в дозе 100–200 мкг в утренние часы подкожно в подлопаточную область через день; на курс — 3–5 инъекций; при поддерживающей терапии — по 100–200 мкг 1 раз в мес, всего 5–10 инъекций. Ю.М. Лопухин и соавт. (1982) продемонстрировали перспективность применения тактивина* у больных как обычными, так и тяжелыми формами псориаза. Наряду с тактивином* используют тималин, получаемый также из вилочковой железы телят, содержащий полипептидные фракции, обладающие иммунопотенцирующими свойствами. Применение осложнено необходимостью предварительного растворения препарата в 1–2 мл изотонического раствора натрия хлорида. Для активной иммуностимуляции вводят по 10–30 мг глубоко внутримышечно ежедневно в течение 5–20 сут. Повторные курсы лечения назначают через 1–2 мес. В процессе реабилитации для предупреждения рецидива препарат вводят ежедневно по 10–20 мг в течение 5–7 сут (50–100 мг на курс). Особенностью тималина является его способность не только повышать иммунологическую потенцию клеточных и гуморальных факторов системы Т-лимфоцитов, но и активировать функциональную активность моноцитов, лейкоцитов, усиливая завершенную дозу фагоцитоза.

При хронических гнойничковых болезнях кожи, рецидивирующих аллергических дерматозах наряду с антибактериальной и специфической иммунотерапией применяют пирогенные средства. Действие на иммунокомпетентные клетки пирогенных препаратов основано на свойстве бактериальных липополисахаридов различного происхождения вызывать поликлональную активацию В-лимфоцитов и экспрессировать рецепторы для соответствующих антигенов. Под влиянием пирогенных препаратов соответствующие антигены распознаются не только лимфоцитами, но и клетками других популяций. Пирогенное действие оказывают пирогенал, продигиозан*.

В процессе лечения пирогеналом и продигиозаном* наблюдают улучшение функции гипофизарно-надпочечниковой системы, повышение проницаемости тканей для лекарственных средств, нормализацию периферических функций клеток за счет активизации факторов микроциркуляции.

Число препаратов, оказывающих иммуностимулирующее действие, постепенно увеличивается в связи с успехами фармацевтической промышленности. Следует применять наиболее действенные препараты, оправдавшие себя в практической врачебной деятельности. Еще в 1966 г. Н.В. Лазаревым было обнаружено стимулирование иммунных процессов производными пиримидина (метилурацила* и пентоксила), способствующих одновременно процессам регенерации. Метилурацил* и пентоксил стимулируют гуморальные и клеточные факторы Т-системы, активность фагоцитоза и синтез белка. Анаболические и антикатаболические свойства этих препаратов используют для противовоспалительных и регенерационных целей. Метилурацил* назначают в таблетках по 0,5 г 3–4 раза в день после еды в течение 20–30 сут, а пентоксил — в таблетках по 0,2 г 3–4 раза в день после еды в течение 15–20 сут. Активным анаболическим свойством обладает калия оротат*, так как оротовая кислота и ее соли входят в состав нуклеиновых кислот, участвующих в синтезе белковых молекул. Принимают калия оротат* внутрь в дозе 0,5 г 2–3 раза в день за 1 ч до еды или через 4 ч после еды. Курс лечения составляет 30–40 сут, а при дерматомиозите, склеродермии — до 3–4 мес.

Натрия нуклеинат — иммуностимулирующий препарат, получаемый в результате гидролиза дрожжей. Натриевая соль нуклеиновой кислоты в пекарских дрожжах сочетается с комплексом витаминов группы B, D, а также с полноценными легкоусвояемыми белковыми компонентами. Натрия нуклеинат стимулирует функциональную активность клеточных и гуморальных факторов иммунитета с повышением количества лейкоцитов, макрофагов и образованием блокирующих антител вместо антител-реагинов. Широкий спектр биологической активности натрия нуклеината включает также ускорение процессов регенерации, эпителизации и нормализацию функции комплемента. Препарат назначают внутрь по 0,25; 0,5; 1 г 3–4 раза в день в течение 3–6 нед и парентерально в виде 2% раствора по 5–10 мл 1–2 раза в день; на курс — 10–15 инъекций. Натрия нуклеинат показан для профилактики инфекционных осложнений, так как он усиливает противовирусный и антистафилококковый иммунитет, обладая интерфероногенной активностью. При иммунизации беременных стафилоанатоксином в комплексе с натрия нуклеинатом вырабатывается более значительное количество антигемолизинов, стафилоагглютининов, IgG и IgM [Земсков А.М., 1981].

Бендазол (дибазол*) менее активен, чем левамизол (декарис*) и натрия нуклеинат. Препарат обладает свойствами иммуностимулятора и адаптогена. Его действие связано со способностью стимулировать гликолиз, усиливать синтез белка и нуклеиновых кислот. Как и другие производные имидазола, дибазол* действует в качестве активатора фосфодиэстеразы, цАМФ и ингибитора цГМФ. Дибазол* снижает восприимчивость к инфекционным возбудителям, таким как стафилококк, пневмококк, сальмонелла, риккетсия, и повышает эффективность лечения инфекционных заболеваний антибиотиками. При введении дибазола* внутрь по 0,02 г 1 раз в день за 2 ч до завтрака в течение 3 нед успешно разрешаются катаральное состояние верхних дыхательных путей и проявления ангины [Эберт Л.Я., Марачев С.И., 1981]. Установлено, что дибазол* стимулирует образование интерферона в клетках, чем объясняется его эффективность при некоторых вирусных инфекциях, профилактике гриппа [Токарев Ю.Н., Сапожников И.В., 1961].

Зимозан* редко применяют в дерматологии. Препарат — биополимер дрожжевой оболочки *Saccharomyces cerevisi*, в состав которого входят главным образом полисахариды. Способность зимозана* повышать антиинфекционную и противоопухолевую резистентность объясняют индукцией реактивности моно-

нуклеарной фагоцитирующей системы. Под влиянием зимозана* происходят характерные сдвиги, наблюдаемые при становлении резистентности к инфекции, в частности, увеличивается количество лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов. Стимуляция лейкопоэза, активности макрофагов и лимфоцитов (в меньшей степени — В-системы иммунитета), усиление канцеролитической и комплементарной активности существенно повышают антиинфекционную и противоопухолевую резистентность. Особенно ценна способность зимозана* стимулировать гемопоэз в условиях химио- и радиотерапии как в период специфического лечения, так и в перерыве между курсами. Зимозан* назначают в виде 0,1% суспензии внутримышечно по 2–3 мл 2 раза в нед. Курс лечения включает 10–15 инъекций. Повторные 2–3 курса проводят с интервалом 1–1,5 мес [Векслер Х.М. и др., 1977].

Успешное развитие иммунологии, применение моноклональных антител показали, что иммунодефицитные состояния могут формироваться с нарушением баланса Т- и В-лимфоцитов, изменением соотношения между субпопуляциями Т-лимфоцитов — индукторами (Т4) и цитотоксическими супрессорами (Т8), что приводит к возникновению аутоиммунных реакций, при которых аутоантитела оказывают прямое цитотоксическое действие на органы и ткани или опосредованно через комплекс «антиген–антитело».

Не рекомендуют использовать термин «аутоагрессия», так как по существу основу всех аутоиммунных болезней составляет в первую очередь иммунодефицит Т-клеток с гиперреактивностью В-системы. В этих случаях доктора назначают иммуносупрессивные средства в целях воздействия на последствия сложного дисбаланса Т- и В-системы лимфоцитов, что и составляет сущность иммуномодуляции.

Показания к иммуносупрессивной терапии определены неадекватностью и непереносимостью лекарственной терапии. Различают средства с преимущественно противовоспалительным действием и цитотоксические препараты, которые благодаря торможению пролиферативных процессов препятствуют извращенной реакции иммунокомпетентных клеток. В большинстве случаев лечения аутоиммунных дерматозов (СКВ, пузырчатки обыкновенной, пузырчатки вегетирующей, пузырчатки листовидной и эритематозной, псориаза, гранулематоза Вегенера) рациональна комбинация цитостатиков с глюкокортикоидами, применяемыми сначала в больших, а затем в малых дозах.

Среди современных препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, выделяют полиоксидоний, который оказывает прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также обеспечивает стимуляцию антителогенеза, восстанавливает иммунные реакции при вторичных иммунодефицитных состояниях, обусловленных различными инфекциями, травмами, ожогами, и при злокачественных новообразованиях. Показания к применению: в комплексной терапии при хронических воспалительных заболеваниях любой этиологии, для снижения нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов, активации регенераторных процессов, реабилитации часто и длительно болеющих лиц. Выпускается в свечах по 12 мг, у взрослых применяют ректально и интравагинально как поддерживающая терапия — по 6 мг; таблетки — прием внутрь и сублингвально по 12 и 24 мг за 20–30 мин до еды; в инъекциях — по 6 мг парентерально внутримышечно или внутривенно в дозах 6–12 мг 1 раз в сут ежедневно, или через день, или 1–2 раза в нед, для внутримышечного введения препарат растворяют в 1 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия или воды для инъекций, для внутривенного капельного введения препарат растворяют в 1,5–2,0 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия, декстрана (полиглюкина*), гемодеза-Н* или 5% раствора декстрозы, стерильно переносят во флакон с указанным раствором объемом 150–250 мл.

Картофеля ростков экстракт (иммуномакс*) по 1 мл подкожно через день 3–6 раз в зависимости от клиническокй формы и тяжести заболевания.

Гепон* для наружного применения в форме аппликаций мази или крема при зудящих и пиококковых дерматозах. Обладает противовоспалительным, противозудным эффектом, повышает регенерацию и эпителизацию тканей.

ЦИТОСТАТИКИ

Аутоиммунные заболевания имеют выраженную тенденцию к рецидивированию. В связи с этим противопоказания к проведению иммуносупрессивной терапии относительные: беременность, угнетение или нарушение функций костного мозга, гемопоэза, понижение резистентности к инфекциям, снижение функции почек и печени. К наиболее часто применяемым в дерматологии иммуносупрессивным препаратам относят метотрексат, азатиоприн, циклофосфан. Метотрексат тормозит активность дегидрофолатредуктазы, тем самым снижая образование тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для ресинтеза тиминметиловых групп, и дезоксиуридиловой кислоты. Решающую роль для получения терапевтического эффекта имеет внутриклеточная концентрация препарата. Однако близость его лечебной и токсической доз способствует появлению многочисленных осложнений. Часто наблюдают гепатиты, диспепсические явления, эрозивные очаги на слизистой оболочке рта, гениталий, угнетение гемопоэза, геморрагический синдром. Обычно перечисленные нежелательные лекарственные реакции исчезают после отмены препарата. Сочетание дробных доз метотрексата с иммунопотенцирующими средствами типа натрия нуклеината, левамизола позволяет резко снизить гепатотоксичность, повысить эффективность терапии чешуйчатого лишая до получения клинического излечения в 80–90% случаев [Дацковский Б.М. и др., 1980; Кутин С.А. и др., 1980].

Помимо метотрексата, широко используют и другие цитостатические средства в целях ингибирования фактора пролиферации клеток, угнетения синтеза белка и метаболизма нуклеиновых кислот. Одним из первых цитостатиков в дерматологии был применен аминоптерин* — антагонист фолиевой кислоты, однако вследствие высокой токсичности и малой эффективности он утратил свое значение и сейчас не применяется. Менее токсичны меркаптопурин, азатиоприн и циклофосфан. Действие этих препаратов заключено в ингибировании фермента фолиевой кислоты, или редуктазы, — катализатора в цепи реакций, превращающих фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую. Последняя как кофермент принимает участие в переносе молекул углерода, необходимых для синтеза пуринов, пиримидинов и нуклеиновых кислот. Блокируя биосинтез нуклеиновых кислот, цитостатические средства выступают как антиметаболиты, препятствующие передаче информации к иммунокомпетентным клеткам. Механизм иммуносупрессивного действия меркаптопурина состоит в ингибировании пролиферативной фазы иммунного ответа, торможении неспецифических воспалительных реакций, гуморального иммунного ответа (подавление выработки преимущественно IgG). Собственный опыт применения меркаптопурина в лечении псориаза [Скрипкин Ю.К., Шарапова Г.Я., 1968] выявил хорошую терапевтическую эффективность при цикловом лечении по 0,05 г 2 раза в день после еды в течение 5 сут с перерывом 3 сут (по 2–3 цикла). Из осложнений отмечали диспепсические явления, быстро исчезающие после снижения дозы или временной отмены препарата.

Азатиоприн — имидазольное производное меркаптопурина. Азатиоприн наиболее широко применяют для лечения больных СКВ, дерматомиозитом, системной склеродермией. В организме он подвергается ферментативному расщеплению в присутствии SH-группы (глутатиона) на меркаптопурин и тиоимидазольное соединение. Таким образом, азатиоприн по существу действует как меркаптопурин, хотя тиоимидазольному соединению тоже свойственно подавлять иммунитет. Этим отчасти можно объяснить некоторое различие свойств азатиоприна и меркаптопурина. Действие азатиоприна начинается через 2–4 сут после приема

и сохраняется в течение 3–5 сут после отмены. По своему иммуносупрессивному действию азатиоприн превосходит меркаптопурин. При достижении терапевтической концентрации больше угнетается активность Т-супрессоров, чем Т-хелперов. Активность клеток иммунной памяти не подавляется. При длительном лечении исчезают цитотоксические лимфоциты (клетки-киллеры). Назначают азатиоприн внутрь в таблетках по 4 мг/кг (суточная доза) в течение 1–2 нед. Затем дозу снижают до 1,5–2,0 мг/кг в сут (200–250 мг) в 2–4 приема. Для достижения стойкого эффекта лечение следует проводить длительно.

Циклофосфан более всех других средств подходит для иммуносупрессивной терапии вследствие широкого диапазона действия. Он оказывает иммуносупрессивное влияние в пролиферативной и непролиферативной фазе иммунного ответа, подавляет гуморальный ответ и неспецифические воспалительные реакции. Препарат обладает широким спектром противоопухолевого действия, оказывает более мягкое влияние на гемо- и тромбоцитопоэз. Следует учитывать, что хотя циклофосфан меньше влияет на кроветворение, чем другие иммуносупрессанты, он также может вызвать угнетение лейкопоэза.

Проспидин – активный противоопухолевый цитостатик. В отличие от азатиоприна, циклофосфана, меркаптопурина он не оказывает выраженного угнетающего действия на кроветворение. Проспидин назначают внутримышечно или внутривенно в дозе 0,1; 0,15; 0,2 г ежедневно или через день. На курс в общей дозе, 2,5–3,0 г. Диброспидия хлорид (спиробромин*), так же как и проспидин, оказывает цитостатическое действие, но менее активное и потому используется чаще в сочетании с циклофосфаном или другими противоопухолевыми средствами. Препарат обладает выраженным противозудным эффектом. В связи с этим при циррозе печени, когда зуд бывает нестерпимым, диброспидия хлорид (спиробромин*) незаменим. Назначают препарат в дозе 200–800 мг/сут (в среднем 500 мг/сут) в течение 7–14 сут, провести необходимо не менее 2 курсов с интервалом 7–10 сут.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Иммунитет как система защиты организма от генетического чужеродного субстрата формируется и функционирует в результате различных регуляторных воздействий. Среди многочисленных эндогенных факторов, влияющих на активность иммунных механизмов, существенное значение принадлежит эндокринной системе. Гормоны контролируют основные характеристики клетки, включая синтез белка, процесс деления, функционирование мембран, концентрацию циклических нуклеотидов и деятельность иммунокомпетентных клеток. Многие гормоны и их аналоги способны при определенном режиме проявлять иммуностимулирующие свойства.

- Соматотропин, или соматотропный гормон, стимулирует гуморальные и клеточные реакции Т- и В-системы иммунитета. Он усиливает синтез белка в клетках, увеличивает массу вилочковой железы, через цАМФ активирует пролиферацию и дифференцировку тимоцитов [Балаболкин М.И., 1971; Arrenbrecht S., Sorkin E., 1973].
- Гормоны щитовидной железы отчетливо влияют и на иммунный статус. Известно, что у больных гипотиреозом снижены бактерицидные свойства крови, активность системы комплемента и лизоцима [Коротич О.П., 1974]. Полагают, что иммуносупрессия, развивающаяся в условиях гипотиреоза, связана не только с дефицитом тиреоидных гормонов, но и со значительной недостаточностью соматотропной функции аденогипофиза [Мартыненко Ф.П., 1977]. В то же время тироксин и кальцитонин активируют синтез антител, повышают фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов. Полагают, что эффект гормонов щитовидной железы опосредован

цАМФ, так как в эксперименте в органах-мишенях тироксин усиливал действие аденилатциклазы и блокировал фосфодиэстеразу [Туракулов Я.Х. и др., 1976]. Перечисленные факторы используют в дерматологии в комплексной терапии как непосредственные гормональные препараты, применяемые в качестве заместительных средств при недостаточности той или иной функции эндокринной железы. Чаще гормоны используют как стимуляторы, повышающие функцию синергетически действующих желез или понижающие действие антагонистов. В большинстве случаев гормональные препараты назначают как неспецифические факторы, способные нормализовать изменения метаболических процессов, невротические состояния и, как отмечалось, оказывать положительное влияние на иммунные механизмы. Как правило, гормональные препараты назначают совместно с врачом-эндокринологом. Так, L-тироксин показан больным различными формами псориаза, склеродермией, ихтиозом, экземой, нейродермитом и угревой сыпью. В связи со способностью активировать обменные процессы препарат особенно рекомендуют больным с ожирением, симптомами микседематозного статуса, при эритродермиях в стадии прогрессирования процесса. Под его влиянием уменьшается гидрофильность тканей, повышается диурез, усиливаются окислительные процессы в жировой ткани. Назначают строго индивидуально под контролем величины пульса и артериального давления по 0,05 г 1–2 раза в день в первую половину дня после еды 2–3 раза в нед в течение 2–3 нед, после чего следует перерыв 1 мес. Такие циклы повторяют 2–3 раза и более с учетом общего состояния.

- Кальцитонин — пептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков, способствующих регуляции обмена кальция и фосфатов. В дерматологии кальцитонин особенно показан больным саркоидозом Бенье–Бека–Шаумана, при котором есть кистозные остеиты (чаще всего в области фаланг пальцев кистей и стоп), описанные впервые Н.В. Морозовым в 1905 г. Назначают кальцитонин больным буллезным эпидермолизом в комплексе с глюкокортикоидами. Вводят кальцитонин внутримышечно или подкожно под контролем определения содержания кальция в крови и с предварительной кожной пробой на переносимость. Инъекции проводят 1 раз в день ежедневно или через день в течение 2–3 мес с перерывом каждый 7-й день. При системных остеитах кальцитонин назначают по 2–3 ЕД в день, а при неэндокринных заболеваниях для профилактики остеопороза при длительном применении глюкокортикоидов в дозе 1 ЕД в день ежедневно или через день. Одновременно рекомендуют принимать внутрь кальция глюконат или кальция глицерофосфат по 2–3 г в сут. Кальцитонин противопоказан при гипокальциемии, беременности и в период лактации.
- Глюкокортикоиды. Со времени введения в лечебную дерматологическую практику адренокортикотропного гормона и гормонов коры надпочечников применение их при кожных болезнях находит все большее распространение. Выделяют группы заболеваний, при которых назначение препаратов этой группы жизненно необходимо даже при наличии у больных тех или иных относительных противопоказаний. Обычно одновременно назначают средства, устраняющие нежелательные лекарственные реакции глюкокортикоидов или препятствующие их возникновению. К дерматозам, при которых назначение глюкокортикоидов жизненно необходимо, относят обыкновенную пузырчатку и острую СКВ, дерматомиозит и узловатый периартериит, ангиопатии и саркоидоз, злокачественные Т-лимфомы кожи и псориатическую эритродермию и артропатию. Гормоны гипофиза и коры надпочечников оказывают выраженное противовоспалительное и противоаллергическое действие, поэтому их часто назначают не только по жизнен-

ным показаниям при тяжелых инвалидизирующих заболеваниях, но и при других патологических состояниях кожи. Например, при экземе, диффузном нейродермите, токсидермиях, многоформной экссудативной эритеме и синдроме Стивенса–Джонсона глюкокортикоиды считают препаратами выбора. При перечисленных дерматозах глюкокортикоиды назначают короткими курсами, часто по альтернирующей схеме в небольших дозах. Такой подход обусловлен тем, что гормоны оказывают лишь морбидостатическое действие, вызывая улучшение только на период их применения, в связи с чем приходится длительное время назначать препараты в поддерживающих дозах с учетом биологических ритмов. Несмотря на иммуносупрессивное действие адренокортикотропного гормона и глюкокортикоидов, эти гормоны крайне необходимы для нормального протекания иммунологических процессов. Так, при лечении больных с хроническими заболеваниями печени преднизолоном Л.Я. Эберт и С.И. Марачев (1981) отметили повышение фагоцитарной и лизосомной активности моноцитов, что коррелировало со степенью разрешения патологического процесса в коже. Механизм иммуностимулирующего действия малых доз глюкокортикоидов, их влияние на реализацию иммунного ответа продолжают изучать. Предполагают, что глюкокортикоиды стимулируют пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, а также регулируют иммунный ответ, усиливая процесс обновления лимфоидных клеток. Созданы безбелковые синтетические аналоги адренокортикотропного гормона, не обладающие свойствами антигена и потенциально неиммуногенные (кортикотропин). Отечественный кортикотропин, примененный для лечения больных нейродермитом и экземой, оказался высокоэффективным. В связи с тяжелой глюкокортикоидной недостаточностью больным хроническими рецидивирующими дерматозами необходимо длительно применять глюкокортикоидные препараты: гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон (полькортолон*, берликорт*, кеналог*, триакорт*, дипроспан). Различные глюкокортикоидные препараты объединяет общность терапевтического действия. Дексаметазон, триамцинолон (полькортолон*, кеналог*, триакорт*) оказывают более выраженное противовоспалительное действие, поэтому их назначают в меньших дозах, в связи с чем снижается частота развития нежелательных лекарственных реакций, а также частота и тяжесть осложнений лечения. Невысокие дозы этих лекарственных средств не вызывают задержки натрия, не увеличивают артериальное давление и в меньшей степени, чем преднизолон, способствуют развитию гипергликемии и остеопороза. Преднизолон и метилпреднизолон назначают внутрь, внутримышечно и внутривенно, длительность курса зависит от переносимости и терапевтического эффекта. При остром прогрессирующем течении дерматоза лечение проводят интенсивно, вводя препарат внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно): преднизолон — по 60–100 мг, метилпреднизолон (пролонгированный препарат) — по 1–3 мл (0,04–0,12 г) раз в нед. Триамцинолон более эффективен при псориазе вследствие эпидермотропного действия, кроме того, больные лучше переносят этот препарат. Его назначают внутрь по 4–6 таблеток в сут (16–24 мг). При выраженном клиническом эффекте дозу постепенно сокращают до поддерживающей, после чего возможен переход на поддерживающую эквивалентную дозу кеналога*, способного к депонированию и характеризующегося постепенным замедленным всасыванием. Внутримышечные инъекции кеналога* проводят 1 раз в 2–3 нед. Дексаметазон — фторированный метилпреднизолон, оказывающий более выраженное противовоспалительное и десенсибилизирующее действие. По эффективности 1 таблетка преднизолона (5 мг) эквивалентна 1 таблетке триамцинолона (4 мг), а таблетка дексаметазона (0,5 мг) эквивалентна 3,5 мг

преднизолона. В связи с тем что быстрая отмена глюкокортикоидов приводит к обострению дерматоза (синдром отмены), лечение прекращают постепенно, медленно снижая дозу (чем выше назначенная доза и продолжительнее основной курс лечения глюкокортикоидами, тем длительнее период постепенного снижения дозы препарата). Также используют бетаметазон (целестон*) для приема внутрь и для инъекций. Бетаметазон (дипроспан*) применяют в виде внутримышечных инъекций по 1–2 мл 1 раз в 7–10 сут, препарат показан при тяжелых формах атопического дерматита, псориаза, экземы, СКВ, красного плоского лишая. Назначение глюкокортикоидов целесообразно сочетать с применением салицилатов, препаратов кальция, калия, витаминов С, А, Е. Одновременно следует ограничить прием поваренной соли, углеводов, жиров и увеличить в рационе долю животных белков. В процессе лечения гормональными препаратами, особенно если назначают большие суточные дозы, развиваются тяжелые осложнения. Чаще всего развивается медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Вследствие неравномерного отложения жира, высокой гидрофильности тканей формируется лунообразное лицо. На коже щек, лба возникают множественные акнеформные элементы. Одновременно отмечают отложение жира в надключичных областях, увеличивается жировая прослойка в области спины и живота. Мышечная ткань верхних и нижних конечностей атрофируется (стероидная мышечная дистрофия), усиливается рост волос, образуются кожные атрофические полосы и стрии. Кроме того, возможно повышение артериального давления (стероидная гипертензия), увеличение содержания глюкозы в крови (стероидный диабет), обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Иногда возникает кровотечение в результате перфорации пептической язвы (кортизоновая перфорация), обостряется туберкулезный процесс в легких и активируются другие очаги фокальной и общей хронической инфекции вследствие иммуносупрессорного действия. Могут развиться тромбоз сосудов (в результате повышения концентрации протромбина в крови), аменорея, психические расстройства (эйфория, сменяющаяся депрессией), остеопороз (чаще в области позвоночника). Для профилактики катаболических осложнений глюкокортикоиды назначают в комплексе с анаболическими гормонами, оказывающими слабое андрогенное действие [не показаны мужчинам с аденомой предстательной железы, а также женщинам в фолликулярной (эстрогенной) стадии менструального цикла]. Отечественный опыт и данные литературы свидетельствуют о необходимости назначения в комплексе с глюкокортикоидами иммуностимуляторов, так как под влиянием глюкокортикоидов активируется стрептостафилококковая и вирусная микрофлора [Потоцкий И.И. и др., 1979; Скрипкин Ю.К. и др., 1984]. Наиболее активными оказались левамизол (декарис*) [Ляпон А.О. и др., 1983], метилурацил и тимуса экстракт (тактивин*) [Скрипкин Ю.К. и др., 1986].

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Многолетний опыт применения традиционных антибиотиков показал не только их лечебные свойства, но и недостатки. Группа антибактериальных препаратов весьма обширна, но ведущими препаратами, используемыми для лечения больных инфекционными дерматозами (в основном пиодермиями), остаются пенициллин и его производные. Антибиотики применяют также при туберкулезных поражениях кожи, эризипелоиде, венерических заболеваниях, вирусных дерматозах, в том числе при некоторых кожных болезнях неизвестной этиологии (склеродермии, красном плоском лишае, розовом лишае, саркоидозе). При перечислении различных антибиотиков мы не указываем дозы, так как они будут даны в соответствующих главах.

С успехом используют полусинтетические производные пенициллина (ампициллин, оксациллина натриевая соль, амоксициллин). Для новых полусинтетических препаратов характерен более широкий спектр действия и активность в отношении резистентных возбудителей. Антибиотики тетрациклиновой группы обладают широким спектром противомикробного действия по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, спирохетам, риккетсиям, крупным вирусам. Тетрациклин назначают внутрь в таблетках. Олететрин*, содержащий две части тетрациклина и одну часть олеандомицина, можно принимать как внутрь, так и вводить внутримышечно. Пролонгированное действие оказывает доксициклин (вибрамицин*, юнидокс-солютаб*), метациклин® (рондомицин®). В последние годы наблюдают рост числа стафилококков, устойчивых к полусинтетическим пенициллинам и производным тетрациклинов, поэтому при обнаружении таких штаммов рекомендуют применять рифампицин и фузидовую кислоту (фузидин-натрий*), сочетание гентамицина и амикацина с цефалоспоринами [I поколения — цефалексин, цефазолин (кефзол*), II поколения — цефуроксим (зенацеф*), III поколения — цефотаксим (клафоран*), цефтриаксон, IV поколения — цефепим (максипин*)]. Эти препараты обладают широким спектром действия и превосходят по антибактериальному и противовоспалительному действию многие из известных антибиотиков.

При лечении гнойничковых болезней кожи эффективны макролиды [эритромицин, азитромицин (сумамед*), кларитромицин (клацид*)]. Аминогликозиды действуют на грамположительные и грамотрицательные возбудители инфекции, однако вследствие выраженного ото- и нефротоксического действия, а также отрицательного влияния на свертываемость крови многие из них (неомицин, канамицин) используют редко [Глухенький Б.Т. и др., 1983]. Находят широкое применение цефтриаксон (роцефин*), цефтазидим (фортум*), цефотаксим (клафоран*), цефуроксим (зинацеф*) и др.

Для лечения больных туберкулезом кожи применяют стрептомицин (стрептомицина сульфат*, стрептомицинахлоркальциевый комплекс*). Учитывая ототоксическое действие стрептомицина и устойчивость микрофлоры, большее применение получил рифампицин, оказывающий выраженное антибактериальное действие на грамположительные бактерии, включая штаммы, устойчивые к другим антибиотикам. Активны эти антибиотики и в отношении микобактерий туберкулеза. В больших концентрациях лекарственные средства действуют на кишечную палочку и протей. Рифампицин назначают либо для парентерального приема, либо для приема внутрь.

Микотическая патология распространена за счет роста урбанизации, развития промышленности, частого употребления антибиотиков, иммуноэндокринных заболеваний, опухолевых процессов и болезней крови. Особенность дерматофитий — грибковые возбудители, обладающие высокой устойчивостью к противогрибковым препаратам. Нередко в период антимикотической терапии происходит присоединение аллергии. Применяют для лечения больных дерматомикозами гризеофульвин, а для лечения больных кандидозами — нистатин, леворин, амфотерицин В. Имидазольные препараты благодаря высокой эффективности, малой токсичности, возможности как наружного, так и внутреннего применения выгодно отличаются от использовавшихся ранее противогрибковых средств. Препараты обладают высокой клинической эффективностью в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* и возбудителей некоторых системных микозов. Из группы имидазольных противогрибковых препаратов наибольшую известность и распространение получили клотримазол (канестен*) и кетоконазол (низорал*, ороназол*). Клотримазол используют в виде крема, раствора или вагинальных таблеток, особенно хорошо препарат зарекомендовал себя при кандидозных поражениях гениталий и уретры. Кетоконазол высокоэффективен при дерматофитиях, а ряд

авторов [Heel R. et al., 1982; Stratigos J. et al., 1983] считают кетоконазол более эффективным, чем гризеофульвин. Для получения устойчивой клинической эффективности необходимо длительное применение кетоконазола. Так, лечение онихомикоза, вызванного руброфитоном, проводят в течение 6 мес, принимают кетоконазол по 1 таблетке утром до еды ежедневно. При поражении только кожных покровов препарат назначают в течение 3–4 мес. Низорал* высокоэффективен в лечении множественных поражений ногтевых пластинок, сочетающихся с отслойкой ногтей.

Недостатки антибиотиков любой группы, особенно пенициллина и его синтетических аналогов, стрептомицина — осложнения токсико-аллергического генеза: дерматиты, токсидермии вплоть до токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла), крапивница, зуд, анафилактоидные реакции. При развитии нежелательных лекарственных реакций и осложнений антибиотики отменяют или сочетают их с антигистаминными препаратами и витаминами (аскорбиновой кислотой, кальция пантотенатом или кальция пангаматом).

Для более эффективной антибиотикотерапии рекомендуют определить чувствительность микроорганизмов к назначаемому препарату, а также провести тест на переносимость лекарственного средства пациентом.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Из химиотерапевтических средств в дерматологии применяют сульфаниламиды, противомалярийные лекарственные средства, препараты гидразида изоникотиновой кислоты. После введения в арсенал лечебных средств антибиотиков при инфекционных дерматозах сульфаниламидные препараты стали использовать значительно реже, поскольку антибиотики не только дают более выраженную клиническую эффективность, но и редко вызывают осложнения. Сульфаниламиды назначают в основном при пиодермии, угревой сыпи и эризипелоиде. Сульфатиазол (норсульфазол*), сульфаэтидол (этазол*) и сульфадимидин (сульфадимезин*) заменяют препаратами пролонгированного действия: сульфадиметоксином, сульфамонометоксином, триметопримом (бактримом*, бисептолом*). Из осложнений при приеме сульфаниламидных препаратов наиболее опасны агранулоцитоз, анафилактоидные реакции. Возможно развитие токсико-аллергической фиксированной эритемы (сульфэритемы). Л.Н. Савицкая, Р.Ф. Федоровская (1985) использовали пиперазина адипат для лечения больных фурункулезом как иммуностимулирующее средство по аналогии с левамизолом. Препарат назначали внутрь в дозе 0,5 г 2 раза в сутки спустя 30 мин или час после приема пищи в течение 5 дней с двухдневным перерывом. Курс лечения длился 1,5–2 мес. Одновременно больные получали поливитамин (декамевит*) по 2 драже 2 раза в сут в течение 20 сут. А.М. Бухарович, Н.М. Голощапов (1984) и А.А. Кубанова (1984) применяли димоцифон* и диуцифон у больных хронической пиодермией и экземой. Димоцифон* — препарат сульфапиримидинового ряда, комплекс диаминодифенилсульфона с 6-метилурацилом. Как известно, применение 6-метилурацила сопровождается стимуляцией лимфоидно-макрофагальной системы, нормализацией метаболизма, улучшением микроциркуляции в очагах поражений. Димоцифон* менее токсичен, чем диаминодифенилсульфон, его применяют для лечения больных лепрой, дерматитом Дюринга, экземой, нейродермитом, псориазом, склеродермией и др. Димоцифон* и диуцифон показаны при хронической пиодермии, экземе, так как препараты оказывают выраженное противовоспалительное действие, подавляют рост бактериальных популяций, стимулируют фагоцитарную активность лейкоцитов. Целесообразно назначение димоцифона* в сочетании с антибиотиками ввиду того, что при этом увеличивается продолжительность циркуляции антибиотиков в крови. Диуцифон, по данным А.А. Кубановой и соавт. (1983), оказался весьма эффективным иммунокорригирующим (иммуномодулирующим)

препаратом для лечения хронических аллергодерматозов. Препарат назначают внутрь по 0,1–0,2 г в день пятидневными циклами с однодневным перерывом; курс лечения — 3–8 циклов. Препарат вводят внутримышечно в виде 5% раствора по 4 мл через день; на курс лечения — 10–12 инъекций. Некоторым больным при тяжелых формах псориаза и склеродермии диуцифон назначают внутримышечно по 4 мл 5% раствора пятидневными циклами с однодневным перерывом; курс лечения — 3–8 циклов [Гребенюк В.Н. и др., 1980]. Больным лепрой диуцифон назначают как внутрь, так и внутримышечно интенсивными циклами в течение 5–6 мес. Другие сульфаниламидные препараты, такие как диаминодифенилсульфон, авлосульфон, сульфатен, используют преимущественно при лепре, но также при герпетиформном дерматите Дюринга.

К синтетическим противомалярийным аминохинолиновым препаратам относят гидроксихлорохин (плаквенил*), хлорохин (делагил*). Препараты используют в дерматологии как фотодесенсибилизирующие средства при СКВ, фотодерматозах, поздней кожной порфирии, пойкилодерматомиозите и др. Производные гидразида изоникотиновой кислоты (пиразинамид, изониазид, фтивазид и др.) назначают как основное средство лечения редко встречающихся туберкулезных заболеваний кожи.

Метронидазол обладает широким спектром действия в отношении простейших микроорганизмов. Следует отметить многоплановое действие метронидазола (трихопола*). Препарат активно нейтрализует анаэробную инфекцию, стимулирует факторы гуморального и клеточного иммунитета Т-системы, усиливает защитные и регенеративные свойства слизистой оболочки желудка, оказывает противовоспалительное и антипаразитарное действие на клещевую железницу (*Demodex folliculorum*) у больных демодекозом. Трихопол* используют также для лечения периорального дерматита, себореидов, так как препарат снижает интенсивность воспалительных очагов, уменьшает эритему, застойные явления и способствует исчезновению телеангиоэктазий на коже лица [Шахнес И.Е., Крепкер Я.Б., 1985].

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Научно-техническая революция, химизация промышленности, сельского хозяйства и быта привели к существенным преобразованиям в складывавшейся веками экологической ситуации. Современный человек подвержен постоянному воздействию повреждающих факторов внешней среды, а поскольку он эволюционно не подготовлен к новому, «синтетическому» окружению, нарушающему адаптационные механизмы, возможны качественные и количественные изменения функции и даже структуры отдельных органов и кожи. Многообразие системных патологических изменений, которые наблюдают у больных СКВ, склеродермией, псориазом, диффузным нейродермитом, крапивницей и другими хроническими рецидивирующими дерматозами, способствует увеличению применяемых лекарственных средств. Однако полипрагмазия оказывается в части случаев не только неэффективной, но даже патогенной. Известно, что многие больные не переносят лекарственные препараты вследствие сенсибилизации организма и формирования аутоиммунных состояний. Участились случаи лекарственных токсических синдромов, которые получили название «болезни медицинского прогресса». По данным ВОЗ, к 1980 г. во внешней среде насчитывалось более 4 млн опасных для человека ксенобиотиков. Из них, как показали исследования, проведенные Американской организацией по контролю над лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, в организм человека постоянно попадает более 60 000 чужеродных соединений. В сложившейся ситуации актуальной стала проблема защиты человека от воздействия вредных веществ. Методы лечения, основанные на удалении из организма ядовитых, потенциально опасных для жизни веществ экзогенной или эндогенной природы, легли в основу самостоятельного крупного

направления современной медицины, возглавляемого академиком РАМН проф. Ю.М. Лопухиным, и получили название эфферентных. Воздействуя непосредственно на кровь, лимфу или плазму, эти методы высокоэффективны, особенно при оказании помощи больным с высокой степенью эндогенного токсикоза или находящимся в экстремальных состояниях. Удаление ядовитых веществ проводят методами гемодиализа, адсорбции и с помощью детоксицирующих кровезаменителей.

- На основном принципе почечной экскреции, или диализе, построены аппараты для гемодиализа. Механизм ферментативного окисления гидрофобных соединений в печени может быть воспроизведен с помощью электрохимического окисления, которое находит применение в лечении пиодермитов и микробной экземы.
- Еще один механизм естественной детоксикации — адсорбция. Быстрое развитие сорбционных методов детоксикации в последнее десятилетие объясняют открывающимися новыми возможностями в лечении тяжелых состояний. Сорбционная детоксикация основана на непосредственном удалении из крови и других биологических жидкостей токсичных веществ эндогенного и экзогенного происхождения с помощью сорбентов. В механизме «очищения» крови лежат сорбционные процессы, поэтому такой вид детоксикационной терапии был назван по аналогии с известным термином «гемодиализ» гемосорбцией, а удаление токсичных веществ из лимфы, плазмы и ликвора — соответственно лимфо-, плазмо- и ликворосорбцией. Несмотря на некоторое внешнее сходство, гемосорбция принципиально отличается от гемодиализа прежде всего возможностью прямого извлечения из крови недиализируемых веществ: гидрофобных соединений и крупных молекул. К таким веществам относят жирорастворимые ксенобиотики, липиды, белково-липидные комплексы, белки или пептиды с токсическими свойствами (ожоговые, ишемические токсины, «средние молекулы», церебротоксины). Сорбционными методами можно удалить из крови ряд веществ, используя селективные или относительно селективные сорбенты: активированный уголь, ионообменные смолы, иммуносорбенты, сорбенты природного типа (альбумин). Другое важное свойство сорбционных методов — возможность мощного направленного воздействия на иммунореактивность организма путем удаления иммуноглобулинов, комплемента, циркулирующих иммунных комплексов «антиген–антитело» или элиминации определенных клеточных популяций и субпопуляций Т-системы иммунитета. Эта особенность открывает новые возможности в лечении аутоиммунных, аллергических заболеваний, болезней иммунных комплексов. Наконец, большой интерес представляет общий, постоянно наблюдаемый феномен постсорбционного резкого повышения чувствительности организма к лекарственной терапии. Это явление не нашло еще удовлетворительного объяснения, но практически оно в высшей степени значимо при комплексной терапии обыкновенной пузырчатки, СКВ, диффузного нейродермита, осложненных форм псориаза, токсидермий, крапивницы и других тяжелых хронических дерматозов.
- В целях воздействия на различные патологически измененные механизмы обмена веществ В.В. Кулага (1977), а затем Е.В. Вербенко и соавт. (1981) применили детоксицирующий кровезаменитель гемодез-Н* в дозе 300–400 мл, препарат вводили внутривенно капельно со скоростью 80–100 в 1 мин с интервалом 3–4 сут; на курс — 5–8 вливаний. Лучшие результаты получены при лечении больных папулезной и папулезно-бляшечной формами распространенного псориаза в прогрессирующей стадии, а также при начинающейся эритродермии. Собственный опыт по применению гемодеза-Н* у больных

крапивницей, диффузным нейродермитом, токсидермиями, обыкновенной пузырчаткой (более чем 200 человек) свидетельствует о необходимости его использования в период прогрессирования процесса, особенно у больных с интоксикацией, метаболическими расстройствами, а также при наличии эритродермии или артропатии.

ВИТАМИНЫ

К неспецифическим противовоспалительным и гипосенсибилизирующим средствам, оказывающим также широкое фармакотерапевтическое действие, относят витамины, активно влияющие на метаболические функции. Известно, что потребность в витаминах обусловлена их участием в построении многих ферментов в качестве простетических или коферментных групп, что обеспечивает регуляцию метаболизма, адаптационно-трофических механизмов и иммунокорригирующее действие. Для лечения псориаза широко используют витамины группы В, особенно B_1, B_2, B_6, B_{11}, B_{12}, витамины А, Е, С, Р, D в комбинации с другими терапевтическими средствами.

- Включение витамина B_1, а еще лучше, его коферментной формы кокарбоксилазы в комплексную терапию псориаза способствует регрессу высыпных элементов. Особое значение кокарбоксилаза имеет для регуляции углеводного обмена, функциональной активности нервной системы, эндокринных желез и сердечной деятельности. Витамин B_1 применяют для лечения больных экземой, крапивницей, псориазом. Наиболее показан препарат в период прогрессирования, при нарастании экссудативного компонента воспалительной реакции. Дозы препарата и продолжительность терапии зависят от возраста больного, состояния его сердечно-сосудистой системы и артериального давления.
- Витамин B_2 (рибофлавин) входит в состав ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, участвует в углеводном, белковом и жировом обмене, необходим для поддержания нормальной функции зрительного анализатора. Для лечения псориаза, СКВ, себорейной экземы, обыкновенной пузырчатки применяют 1% раствор рибофлавина. Его вводят внутримышечно по 2 мл через день; на курс – 10–15 инъекций. Противопоказаниями служат идиосинкразия и нефролитиаз.
- Целесообразно назначение при хронических аллергодерматозах витамина B_5 (кальция пантотената), входящего в состав коэнзима А, который участвует в процессах ацетилирования и выступает одним из важнейших коферментов сложных ферментных систем окислительного декарбоксилирования пировиноградной и кетоглутаровой кислот. В процессе ацетилирования при окислительном распаде углеводов, жиров и белков под влиянием витамина B_5 нормализуется метаболизм трикарбоновых кислот – центральный метаболический процесс клеток.
- Положительное действие при многих хронических рецидивирующих дерматозах оказывает витамин B_6, или пиридоксин. Его кофермент (фосфорилированный пиридоксальфосфат) необходим для декарбоксилирования и переаминирования аминокислот (триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и др.). Участвуя в обмене жиров и липопротеидов, он способствует выведению холестерина и триглицеридов.
- Витамин B_{12} (цианокобаламин) широко применяют для лечения больных экземой, красным плоским лишаем, псориазом. Цианокобаламин участвует в синтезе лабильных метиловых групп, холина, метионина, нуклеиновых кислот, благоприятно действует на функциональное состояние печени, нервной системы. Препарат оказывает выраженное антианемическое действие, нормализует обмен углеводов и жиров.

- Витамин B_{13} (оротовая кислота) — один из предшественников пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, которые участвуют в синтезе белковых молекул. Оротовую кислоту и ее соли рассматривают как вещества анаболического действия и применяют при нарушениях белкового обмена, а также для стимуляции обменных процессов. В дерматологии используют калиевую соль оротовой кислоты (калия оротат*).
- Витамин B_{15} (пангамовая кислота и ее производное — кальция пангамат) применяют для лечения псориаза, особенно при эритродермии или псориатической артропатии в целях нормализации липидного обмена, усвоения тканями кислорода, увеличения энергетических ресурсов в мышцах и печени (креатинфосфат, гликоген). Кальция пангамат частично блокирует патологические нервные импульсы с рецепторов кожи в центральной нервной системе (ЦНС). Выраженное противовоспалительное и десенсибилизирующее действие препарата обусловлено входящим в его состав кальцием. Витамин часто назначают больным экземой, крапивницей, аллергическими дерматитами, токсикодермиями, но он противопоказан при глаукоме, артериальной гипертензии. Нежелательные лекарственные реакции (бессонницу, головную боль, раздражительность, тахикардию, экстрасистолию) наблюдают редко, преимущественно у лиц пожилого возраста.
- Хорошую клиническую эффективность отмечают при лечении псориаза витамином B_9, или фолиевой кислотой, особенно у больных с продолжительным течением болезни в стационарной стадии; в период обострения лечебный эффект маловыражен. Применение фолиевой кислоты в сочетании с витамином B_{12} стимулирует процесс эритропоэза. Фолиевая кислота входит в состав коэнзимов, которые участвуют в синтезе метионина, серина, холина, урацила, тимина, пурина и нуклеиновых кислот.
- В терапии различных хронических рецидивирующих дерматозов широко используют аскорбиновую кислоту (витамин С), участвующую в регуляции окислительно-восстановительных процессов, способствующую синтезу стероидных гормонов, образованию коллагена, уплотнению клеточных мембран капилляров.
- Больным фотодерматозами, СКВ и летней формой псориаза целесообразно назначать витамин B_3, или никотиновую кислоту, которая входит в состав когидраз, принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, снижает содержание порфиринов в крови, положительно действует на липидный обмен, оказывает сосудорасширяющее действие. Противопоказание к ее назначению — индивидуальная непереносимость. Резко ограничивают применение никотиновой кислоты при тяжелых формах атеросклероза, артериальной гипертензии, поскольку возможны нежелательные лекарственные реакции: покраснение кожи лица, шеи, плеч, головокружение, приливы.
- Витамин D регулирует обмен фосфора и кальция, способствует уплотнению клеточных мембран, образованию в коже дигидрохолестерина, оказывает положительное влияние на репаративные процессы в эпидермисе. В последние годы в основном используют витамин D_3. Антипролиферативное и иммуномодулирующее действие послужило основанием для применения этого витамина при псориазе: внутрь в дозе от 1,5 до 2,5 мкг в день, наружно от 3 до 15 мкг в 1 г основы. Имеются данные об эффективности отечественного препарата альфакальцидола (оксидевита*), назначаемого по 1 мкг в день в среднем на протяжении 3 мес [Казбекова Т.Г. и др., 1995]. Витамин D противопоказан при открытой форме туберкулеза легких, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниях печени и почек, органических поражениях сердца и сосудов. При использовании больших доз витамина

могут развиться диспепсические явления, полиурия, гипертермия, диарея и кальциноз внутренних органов.

- Витамин А, или ретинол, способствует росту и развитию, обеспечивает процессы кератогенеза в эпидермисе. Он обладает свойством поддерживать функции кератиноцитов эпидермиса вследствие нормализации пластических метаболических процессов в коже и слизистых оболочках. Нарушение процессов ороговения и эпителизации при экземе и псориазе послужило основанием для применения витамина А. Ретинол повышает усвоение белков, жиров и углеводов, интенсифицируя окислительно-восстановительные процессы и синтез холестерина, необходимого для построения стероидных гормонов, способствует усилению фагоцитоза и синтезу защитных антител. При недостатке витамина А развивается избыточная кератинизация эпидермиса, проявляющаяся сухостью кожи, шелушением и ороговением фолликулярного аппарата, может развиться ксерофтальмия или кератомаляция. Поэтому витамин А называют антиксерофтальмическим, антиинфекционным. Установлено, что собственно витамин А не так активен, как его синтетические производные. Исходным продуктом для некоторых синтетических аналогов витамина А служит ретиноевая кислота. Наиболее действенные ее производные – ацитретин (неотигазон*). Ретиноиды снижают митотическую активность клеток эпидермиса в псориатических бляшках, нормализуют процесс кератинизации и оказывают иммуностимулирующее действие. Успешные результаты лечения распространенного пустулезного, артропатического псориаза и псориатической эритродермии неотигазоном* наблюдали А.А. Машкиллейсон и соавт. (1982), И.Я. Шахтмейстер и соавт. (1982), A.A. Camensind (1985). Ацитретин (неотигазон*) назначают внутрь из расчета первоначально 1 мг/кг в сут, а через 2–4 нед дозу уменьшают до 0,75–0,5 мг/кг в сут. Продолжительность лечения – 1–6 мес. По данным большинства авторов, клиническое выздоровление наблюдают в 70–80% случаев, поддерживающая доза составляет 0,25–0,3 мг/кг в сут. Из побочных симптомов чаще встречают такие, как сухость слизистых оболочек, хейлиты, очаговое, а иногда и тотальное выпадение волос, паронихии, петехии, рвота, гепатит. Все эти осложнения обратимы и быстро исчезают после отмены препарата. В целях уменьшения побочных действий ретиноидов их стали назначать в малых дозах (0,3–0,5 мг/кг) в сочетании с пувален-ультрафиолет-А-терапией, ультрафиолетовыми лучами и наружным применением глюкокортикоидных мазей [Шахтмейстер И.Я. и др., 1982]. Оказалось, что подобные сочетания обеспечивают такую же хорошую клиническую эффективность, как и большие дозы ретиноидов, при этом значительно уменьшена вероятность развития нежелательных лекарственных реакций и осложнений.
- Витамин Е (токоферола ацетат*) стимулирует клеточный метаболизм, участвуя в биосинтезе ДНК, РНК, в тканевом дыхании. Витамин Е – природный антиоксидант, защищает обменные процессы жиров, белков и гормонов от патологических реакций окисления, не сопряженных с преобразованием и аккумуляцией энергии. Его назначают внутрь и внутримышечно. Для приема внутрь выпускают 5, 10 и 30% растворы токоферола ацетата* в масле. В 1 мл содержится соответственно 50, 100 и 300 мг синтетического токоферола ацетата*. Больным склеродермией, СКВ, атрофодермией, псориазом, обыкновенными угрями, диффузным нейродермитом назначают 15–100 мг витамина Е в сут в течение 20–40 сут. Поскольку витамин Е – синергист витамина А и потенцирует его действие, применяют комплексный препарат ретинол + витамин Е (аевит*), содержащий в 1 мл препарата 35 мг (около 100 000 МЕ) ретинола (витамина А) и 100 мг витамина Е (токоферола ацетата*).

- Витамин Р представляет собой группу флавоноидов, влияющих на состояние мембран эндотелия капилляров и венул. Совместно с аскорбиновой кислотой флавоноиды угнетают активность гиалуронидазы, действуют как антиоксиданты, освобождая мембраны капилляров и венул от образующихся метаболитов окислительно-восстановительных реакций. В терапии капилляротоксикозов и других состояний, сопровождающихся нарушением проницаемости сосудов (аллергодерматозов и васкулитов кожи) из флавоноидов наиболее часто применяют рутозид (рутин*, венорутон*). Одновременно с витамином Р рекомендуют назначать аскорбиновую кислоту. Синтезирован препарат аскорутин*, содержащий дополнительно и глюкозу. Рутозид (рутин* и венорутон*) назначают по 0,02–0,05 г 2–3 раза в день, аскорутин* (рутозида и аскорбиновой кислоты по 0,05 г, глюкозы 0,2 г) — по 2 таблетки 3–4 раза в день. Кверсалин, синтезированный из кверцетина* и ацетилсалициловой кислоты (0,02 г и 0,3 г соответственно), обладает Р-витаминной активностью, кроме того, оказывает противовоспалительное действие за счет ограничения энергетического обеспечения воспалительного процесса путем торможения образования АТФ и ингибирования простагландинсинтетазы. Принимают кверсалин по таблетке 3 раза в сут до еды. Курс лечения кверсалином, как и всеми флавоноидами, — 15–20 сут.
- Витамин F называют витамином условно, он состоит из комплекса ненасыщенных, незаменимых жирных кислот: линоленовой, линолевой и арахидоновой. Ненасыщенные жирные кислоты оказывают существенное влияние на функциональную активность гепатоцитов, участвуя в обмене липидов, углеводов, минеральных солей. Ненасыщенные жирные кислоты содержатся в линетоле* (препарате, получаемом из льняного масла). Установлено, что у больных псориазом с гиперхолестеринемией при лечении линетолом* снижается содержание холестерина в сыворотке крови, уменьшается коэффициент соотношения «холестерин/фосфолипиды», уменьшается содержание липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Линетол* содержит смесь ненасыщенных жирных кислот, способствует снижению уровня холестерина, р-липопротеинов, р-глобулинов и увеличению содержания альбуминов в сыворотке крови, снижает гиперкоагуляцию и повышает фибринолиз.

В течение многих лет использование витаминов для лечения дерматозов было необходимым, так как не имелось более действенных средств. Многие витаминные препараты применяют в лечебных и профилактических целях только как фармакодинамические средства резерва. Предпочтение отдается витаминным комплексам с микроэлементами, адаптогенными и другими биологически активными веществами.

ПРЕПАРАТЫ, НОРМАЛИЗУЮЩИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ФЕРМЕНТЫ

Различные клинические разновидности ферментопатий среди больных дерматозами регистрируют редко, так как они протекают латентно. На них не концентрируется внимание дерматологов, особенно во время амбулаторного приема. У больных хроническими аллергическими дерматозами типа экземы, диффузного нейродермита в качестве сопутствующих выявляют функциональную панкреатическую недостаточность, дефицит энтерокиназы, недостаточность амилазы, лактазы и протеиназ, обусловленные у части больных и генетическими механизмами. Наиболее отчетливо проявляется роль желудочно-кишечной ферментации у больных энтеропатическим акродерматитом и герпетиформным дерматозом.

Существуют препараты ферментного действия, способствующие активации гастроэнтерологической системы у больных с кожной патологией.

- Ацидин-пепсин* применяют при гипо- и анацидных гастритах, ахилии, диспепсии. Хорошо переносятся сок желудочный натуральный, пепсидил* (раствор в соляной кислоте продуктов ферментного гидролиза слизистой оболочки желудка), назначаемые при этих заболеваниях по 1–2 столовые ложки 3 раза в день во время или после еды. Также хорошо переносится и не вызывает нежелательных лекарственных реакций и осложнений абомин*, представляющий собой экстракт слизистой оболочки новорожденных телят или ягнят. Препарат содержит комплекс активных протеолитических ферментов.
- Больным с панкреатической недостаточностью, при хронических гастритах и дискинезиях желчевыводящих путей назначают панкреатин (вестал*, мезим форте*), который получают из поджелудочных желез крупного рогатого скота. Назначают по 0,2 г 3–6 раз в сут перед приемом пищи в щелочных водах типа боржома или гидрокарбоната натрия.
- При тяжелом течении хронического панкреатита с пониженной липолитической активностью применяют солизим*, который получают из культуры *Penicillium soliturn* и выпускают в таблетках с содержанием 20 000 липолитических единиц. Препарат хорошо переносится и не вызывает нежелательных лекарственных реакций и осложнений, его назначают по 2 таблетки 3–4 раза в день после еды в течение 3–4 нед.
- *Aspergillus oryzae* препарат (ораза*) — многокомпонентный ферментный препарат, содержащий панкреатические энзимы, образующиеся при ферментации гриба *Aspergillus oryzae*. Препарат выпускают в виде гранул и назначают по 0,5–1 чайной ложке 3 раза в день, принимают во время или после еды. Курс лечения длится 2–4 нед. Достоинство оразы* — активность энзимологического действия, так как она содержит амилазу, мальтазу, протеазу и липазу, способствующие усвоению основных жизненно важных ингредиентов пищи. Особенно показана ораза* больным с анацидным и гипацидным гастритом, хроническим гепатохолециститом с наличием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, подостром и хроническом панкреатите с нарушенной экскреторной функцией и хроническом спастическом колите с наклонностью к запорам.
- При сложных и комплексных патологических состояниях применяют такие многокомпонентные, энзимологически активные средства, как фестал*, фосфолипиды (эссенциале-форте Н*). При наличии заболеваний пищеварительного тракта, особенно вызванных длительным приемом лекарственных средств, целесообразно назначать их в виде свечей или микроклизм [Шахнес И.Е., 1996].
- В группу препаратов инновационных технологий относят инфликсимаб (ремикейд*). Препарат — блокатор ФНО-α, содержащий моноклональные антитела IgG, — показан при тяжелом рефрактерном псориазе длительностью не менее 6 мес в сочетании с псориатической артропатией при отсутствии сердечной недостаточности, туберкулеза и других тяжелых инфекций и Т-клеточных лимфом. Ремикейд* применяли на базе клиники кожных болезней Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова у 31 больного различными формами псориатической болезни, включая артропатический, вульгарный и эритродермический варианты. Препарат вводили внутривенно медленно в течение 2 ч в дозе 5 мг/кг массы тела курсом из трех процедур на 0, 2 и 6 нед, достигнув клинической ремиссии до 6–10 мес, а у трех больных повторные курсы были проведены через 8, 9 и 11 мес после первого [Кочергин Н.Г. и др., 2006]. Препарат вводят каждые 6–8 нед, при отсутствии эффекта в течение 14 нед лечение прекращают. Описаны побочные эффекты в виде анафилактоидных реакций вплоть до

шока, появление одышки, головной боли, присоединение вторичной инфекции, изменений гемограммы (анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения), обсуждается возможность провоцирования роста опухолей [Нажмутдинова Д.К. и др., 2007].

МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ КОЖИ

В связи с наличием в коже нервно-рецепторного аппарата наружные фармакологические средства в той или иной мере оказывают и общее воздействие на организм больного.

Успех наружной терапии зависит от правильного учета лечащим врачом многих факторов:

- ✧ характера дерматоза (острый, подострый, хронический);
- ✧ стадии процесса (прогрессирующая, стационарная, регрессирующая);
- ✧ глубины и локализации заболевания;
- ✧ фармакологических свойств и концентрации назначаемого средства;
- ✧ показаний и противопоказаний к применению препарата;
- ✧ от лекарственной формы лекарственного средства.

Наиболее демонстративным примером выступает экзема, при которой наружную терапию проводят в зависимости от формы заболевания, ее стадии, локализации и других факторов. Необходимы строгая индивидуализация наружного лечения и постоянное наблюдение за больным, так как часто приходится заменять препараты (при их непереносимости или развитии привыкания к ним) или изменять назначенные дозировки.

Кожные покровы доступны для действия лекарственных средств и позволяют использовать комбинированное воздействие на различные участки тела больного. При наружном лечении дерматозов можно использовать разнообразные лекарственные формы и способы их применения, учитывая при этом остроту воспалительного процесса, степень, площадь и глубину поражения кожи. Однако большое разнообразие заболеваний и различная переносимость больными лекарственные средства делают наружное (местное) лечение довольно сложным и ответственным.

При выборе метода терапии или лекарственной формы врач должен определить круг задач, которые он намерен решить с их помощью:

- ✧ устранить причины заболевания — этиотропная терапия (назначение препаратов серы при паразитарных или противогрибковых средств при микотических поражениях кожи);
- ✧ защитить пораженные участки кожи от воздействия внешних факторов (высоких и низких температур, инсоляции, бытовых и других аллергенов);
- ✧ устранить развившиеся в коже патологические изменения или сопутствующие им неприятные субъективные ощущения (использование противозудных средств, применение анилиновых красителей на эрозивные поверхности при пузырчатке);
- ✧ при этом необходимо учитывать и общее влияние на организм пациента — рефлекторное воздействие через множественные рецепторы кожи, в том числе на психоэмоциональное состояние, а также возможность общего резорбтивного действия препаратов.

ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Средства для наружного применения по характеру воздействия на патологический процесс условно можно разделить на следующие группы:

- ✧ индифферентные;
- ✧ противовоспалительные и вяжущие;

- ✧ рассасывающие или редуцирующие;
- ✧ кератопластические и стимулирующие регенеративные;
- ✧ кератолитические (прижигающие и разрушающие);
- ✧ противомикробные;
- ✧ противовирусные;
- ✧ противогрибковые;
- ✧ антипаразитарные;
- ✧ противозудные;
- ✧ прочие средства.

Деление лекарственных средств, применяемых для наружного лечения, по характеру их действия не всегда может быть строго выдержано. Это обусловлено тем, что, во-первых, многие из фармакологических средств обладают разносторонним действием и могут быть отнесены к нескольким группам, во-вторых, нередко лекарственный препарат в низких и высоких концентрациях оказывает различное действие.

Индифферентные средства

К индифферентным средствам относят вещества, которые оказывают целебное действие за счет создания определенных физических условий, а не вследствие активных специфических лечебных свойств. Индифферентные средства широко применяют как «формообразующие» средства, т.е. в качестве основы для различных лекарственных форм. К таким веществам относят воду, порошки (растительные и минеральные), масла (растительные и минеральные), жиры и жироподобные вещества (вазелин и ланолин безводный, глицерол и сало свиное, спермацет).

- Вода (*aqua destillata*) при испарении охлаждает кожу, вызывает сужение сосудов, уменьшает воспалительную реакцию, снижает зуд, ее используют как растворитель для взвесей и растворов, а также вода входит в состав кремов.
- Порошки увеличивают поверхность испарения и обладают охлаждающим, высушивающим и противовоспалительным действием. Они входят в состав жидких паст и мазей. Выделяют минеральные (оксид цинка, тальк, белую глину*) и растительные порошки (крахмал*).
- Масла входят в состав масляных взбалтываемых смесей и кремов, а в чистом виде их используют для удаления корок, чешуйко-корок или остатков ранее применяемых медикаментозных средств. В дерматологической практике применяют растительные масла (подсолнечное* и оливковое*, касторовое* и персиковое*, масло какао) и минеральные продукты перегонки нефти (вазелин, автол, солидол и полимерол).
- Жиры и жироподобные вещества применяют в качестве основы паст, кремов и мазей. Нанесенный на кожу жир препятствует испарению, смягчает кожу и делает ее эластичной, вызывает разрыхление клеток рогового слоя эпидермиса и их отшелушивание. В дерматологии наиболее широко используют вазелин, ланолин безводный, глицерол, свиное сало, спермацет.
  - ✧ Вазелин (*vaselinum*) — комплекс углеводородов, получаемый при перегонке нефти. Имеет соответствующую для приготовления мазей консистенцию, большую стойкость, не вступает в химическое соединение с большинством лекарственных веществ. Вазелин смягчает кожу, делает ее более эластичной, не смешивается с водой и препятствует испарению.
  - ✧ Ланолин безводный (*lanolinum*) — жироподобное вещество, которое образуется из овечьей шерсти. Представляет собой вязкую массу, способную смешиваться с большим количеством воды и образовывать равномерную и стойкую эмульсионную массу (до 200% собственного объема). Ланолин безводный не применяют в качестве основы для мази в чистом виде из-за

высокой вязкости и плотности, а используют в комбинации с другим жиром (чаще с вазелином) или водой. Ланолин безводный широко используют в приготовлении мазей, кремов, паст и других мягких лекарственных форм.

- ✧ Глицерол (глицерин*, *glycerinum*) — трехатомный спирт, представляет собой сиропообразную, сладкую на вкус жидкость, легкорастворимую в воде и спирте. Глицерин* отличается высокой гигроскопичностью нанесенный на кожу, быстро высушивает ее и вызывает раздражение. При смешивании с водой в небольших концентрациях, наоборот, смягчает кожу. Глицерол входит в состав взвесей, а также используется в качестве основы растворов для обработки слизистых оболочек.
- ✧ Сало свиное (*axungia porcinale*) имеет мазеподобную консистенцию, плавится при температуре тела, хорошо наносится на поверхность и проникает через кожу. В последние годы свиное сало используют редко ввиду нестойкости, а также склонности к быстрой порче и прогорканию.
- ✧ Спермацет (*spermacetum*) — воскоподобное вещество, получаемое из полостей черепа кашалота. Представляет собой плотную кристаллическую массу белого цвета, нерастворимую в воде. Спермацет не раздражает кожу, применяется в качестве основы для мазей и косметических кремов.

Рассасывающие средства

К рассасывающим средствам относят ихтаммол (ихтиол*), нафталанскую нефть, деготь березовый, серу.

- Ихтаммол (ихтиол*) представляет собой густую темно-коричневую сиропообразную жидкость, получаемую путем переработки природных ископаемых, сланцев. Препарат содержит органические соединения серы, растворяется в воде и глицерине. Применяют средство в виде растворов (5–10%), мазей (5–10%), в чистом виде используют «лепешки» с ихтиолом*. Препарат обладает противовоспалительным, антисептическим, кератопластическим и разрешающим действием.
- Нафталанская нефть (*naphthalanum*) — продукт обработки нефти, вещество жироподобной консистенции, бурого цвета, без запаха. Нафталанская нефть оказывает противовоспалительное и рассасывающее действие, способствует регенерации эпителия. Применяют препарат в виде паст, мазей (5–10%).
- Деготь березовый (*picix liquida*) — продукт дистилляции древесины или каменного угля, соответственно различают березовый (*oleum rusci*), буковый (*oleum fagi*), каменноугольный деготь (*pix lithanthracis*) и др. Деготь обладает раздражающими и редуцирующими свойствами, оказывает выраженный антисептический, противопаразитарный, незначительный противозудный, кератопластический и противовоспалительный эффекты. Деготь березовый назначают в форме мазей и паст 1–10%, он входит в состав авторских лекарственных прописей: мази Вилькинсона (*ung. Wilkinsoni*), бальзамического линимента по А.В. Вишневскому (*linimentum balsamicum Wishnevsky*). Интенсивное применение дегтя приводит к раздражению кожи (покраснению, отеку и зуду), а также сопровождается общей интоксикацией с поражением почек. Участки, обработанные дегтярными препаратами, не следует подвергать ультрафиолетовому и солнечному облучению во избежание возникновения дерматитов (за счет фотосенсибилизирующего эффекта). Длительное, многолетнее применение дегтя может привести к канцерогенному эффекту.

Вяжущие средства

При нанесении на очаг острого воспаления вяжущие средства взаимодействуют с белками экссудата, осаждают их и образуют пленку из плотных альбуминатов, защищающую кожу от внешних раздражений. При действии вяжущих средств

возникает уплотнение клеточных мембран, сужение сосудов и ограничение экссудации, что приводит к уменьшению воспалительной реакции. В качестве вяжущих средств используют нитрат серебра, алюминия ацетат (жидкость Бурова*), танин*, резорцинол, свинца ацетат + свинца оксид (свинцовую воду*). Эти средства вызывают расширение сосудов, усиление кровотока, оживление обменных процессов в пораженных тканях, вследствие чего способствуют разрешению воспалительного инфильтрата и восстановлению нормальной структуры кожи. Показания для назначения: неострые воспалительные процессы с застойной гиперемией и инфильтрацией. Водные растворы этих средств чаще применяют в форме примочек или влажно-высыхающих повязок.

- Нитрат серебра (*sol. argenti nitratis*) применяют в виде 0,25% раствора.
- Алюминия ацетат (жидкость Бурова*, *liquor Burovi*) применяют в виде 2% раствора.
- Танин* (*sol. tanini*) — 1–2% водный раствор.
- Резорцинол (*sol. resorcini*) — водный раствор, используют в низкой концентрации (1–2%).
- Свинцовая вода* (*aqua plumbi*) — 2% водный раствор ацетата свинца.

Средства кератопластические и стимулирующие репаративные процессы

Средства, стимулирующие репаративные процессы, способствуют восстановлению эпидермиса и эпителизации. К ним относят салициловую кислоту, метилурацил*, солкосерил*, цинка гиалуронат (куриозин*), масло облепихи и шиповника семян масло, ретинол, рыбий жир из печени трески.

- Салициловая кислота (*acidum salicylicum*) в концентрациях до 2% обладает кератопластическим эффектом и входит в состав жидких паст, паст и мазей.
- Метилурацил* (*methyluracilum*) в концентрации 5–10% ускоряет процессы клеточной регенерации, стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунной защиты, что способствует заживлению ран. Препарат оказывает противовоспалительное действие, стимулирует эритро- и лейкопоэз, применяют его в мазях.
- Солкосерил* (*solcoseryl*) — стандартизированный, депротеинизированный, неантигенный и апирогенный гемодиализат крови здоровых молочных телят. Препарат содержит широкий спектр естественных низкомолекулярных веществ (гликопротеиды, нуклеозиды и нуклеотиды, аминокислоты, олигопептиды, незаменимые микроэлементы, электролиты и промежуточные продукты углеводного и жирового обмена). Солкосерил* повышает потребление кислорода клетками тканей, нормализует процессы метаболизма, улучшает транспорт глюкозы, стимулирует синтез АТФ, ускоряет регенерацию обратимо поврежденных клеток и тканей. Препарат стимулирует ангиогенез, способствует реваскуляризации ишемизированных тканей, а также созданию условий, благоприятных для синтеза коллагена и роста свежей грануляционной ткани, что ускоряет реэпителизацию и закрытие раны. Солкосерил* также обладает мембраностабилизирующим и цитопротекторным эффектом. Используют в виде геля.
- Цинка гиалуронат (куриозин*) выпускают в виде раствора и геля, препарат содержит гиалуронат цинка. Средство обладает свойством усиления клеточной пролиферации и ускорения заживления тканей, также оказывает противовоспалительное и противомикробное действие. Гиалуроновая кислота — биополимер (гликозаминогликан), входящий в состав межклеточного вещества большинства тканей человека, важнейший компонент кожи. Кислота улучшает микроциркуляцию и ускоряет регенерацию тканей. Цинк ускоряет деление клеток кожи, оказывает противомикробное и противовоспалительное действие.

- Масло облепихи (*ol. hippopheae*) содержит смесь каротина и каротиноидов, токоферолов и глицеридов олеиновой, линолевой, пальмитиновой, стеариновой кислот. Наружно применяют в виде масляных повязок, предварительно очищая пораженный участок от некротических тканей, затем наносят облепиховое масло и накладывают марлево-ватную повязку.
- Масло шиповника семян (*ol. rosae*) содержит ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты, каротиноиды, токоферолы, его применяют так же, как и масло облепихи.
- Ретинол (*sol. retinoli palmitatis oleosae* 5,5, 11 и 16,5%) используют в виде масляного раствора. Наносят на пораженный участок кожи после очистки от некротических масс и прикрывают марлевой повязкой. Смазывают до 5–6 раз в сут. По мере активации эпителизации частоту смазывания уменьшают до раза в сут.
- Рыбий жир из печени трески (*oleum jecoris aselli*) содержит витамины A, D, C, E, а также йод, бром, хлор, серу и фосфор. Масло используют для ускорения эпителизации в чистом виде, а также оно входит в состав пасты или крема. Применение рыбьего жира ограничено из-за специфического запаха, а также не может применяться в летний период.

Кератолитические средства

Кератолитические средства вызывают размягчение и последующее легкое отшелушивание или отторжение поверхностных слоев эпидермиса. Показано их назначение при заболеваниях кожи, сопровождающихся гиперкератозом или отшелушеванием поверхностных слоев кожи. Кератолитические средства применяют чаще всего в форме мази, реже как пластырь или лак. Щелочи используют главным образом при приготовлении ванн (местных или общих), мыло может входить в состав мази (мазь Вилькинсона). Наиболее выраженными кератолитическими свойствами обладают салициловая кислота и резорцинол (в концентрациях 5–10%), молочная кислота* (до 10%), щелочные мыла.

- Салициловую кислоту и резорцинол применяют в различных лекарственных формах (присыпки, раствора, мази и др.) в концентрации 5–10%.
- Молочную кислоту* (*acidum lacticum*) используют в виде мази, раствора и пластыря в концентрации до 10%.
- Щелочные мыла, в том числе жидкое калийное мыло (зеленое мыло*, *sapo viridis*), показаны для отшелушивания и очищения кожи, например при ихтиозе, себорее (см. раздел «Лечебные мыла»).

Прижигающие вещества

Прижигающие вещества используют для разрушения гипертрофических грануляций, вегетаций, бородавок, папиллом, остроконечных кондилом и других патологических образований. Прижигающие средства чаще используют в виде растворов или лаков. Наиболее часто применяют:

- ✧ серебра нитрат (>1%) — обладает прижигающим действием в высокой концентрации;
- ✧ ферезол* (*pheresolum*) — смесь фенола и трикрезола;
- ✧ солкодерм* (*solcoderm*) — смесь азотной, уксусной и щавелевой кислот;
- ✧ препараты подофиллина*, подофиллюма*, резорцинол (*resorcinum*) в концентрациях выше 20% и фенол (карболовую воду*), молочную*, салициловую кислоты в больших концентрациях (10% и более).

Противомикробные (антисептические) средства

Противомикробные средства — многочисленная группа препаратов, оказывающих действие на возбудителей инфекционных заболеваний кожи. Антисептические и антимикробные средства чаще применяют для лечения бактериальных

(пиококковых) поражений кожи. К ним относят красители, галоиды, препараты висмута, кислоты (борная, бензойная и карболовая), препараты нитрата серебра, спирты и окислители (калия перманганат и пероксид водорода).

- Красители различают анилиновые и акридиновые.
  - ✧ Анилиновые красители: метиленовый синий (*methylenum coeruleum*) оказывает антисептическое действие при наружном применении в форме 1–3% водного или спиртового раствора; бриллиантовый зеленый (*viride nitens*) применяют как противомикробное средство в форме 1 и 2% водного или спиртового раствора.
  - ✧ Акридиновые красители: этакридин (риванол*, *rivanolum*) обладает противомикробной активностью (в основном в отношении патогенных кокков) в форме 0,05, 0,1, 0,2% растворов для примочек, а также 2,5% присыпки, 1% мази, 5–10% паст.
- Галоиды: йод (*iodum*) применяют как дезинфицирующее, антипаразитарное, фунгицидное и отшелушевающее средство, по форме применения производят 2, 3, 5, 10% спиртовой раствор для туширования.
- Препараты висмута: висмута субгаллат (дерматол*, *dermatolum*) применяют наружно как антисептическое, вяжущее и подсушивающее средство в форме порошков и 10% мази. Ксероформ* (*xeroformum*) используют как вяжущее, подсушивающее и антисептическое средство в порошках, присыпках и мазях (3–10%).
- Кислоты: борная кислота (*acidum boricum*) — антисептическое средство, применяемое в форме 2–4% водных и спиртовых растворов, мазей (5–10%), а также присыпок (3–10%); бензойную кислоту (*acidum benzoicum*) используют как антисептическое и фунгицидное средство в виде мазей и 1–2% спиртовых растворов; фенол (карболовая вода*) (*acidum carbolicum, phenolum*) оказывает на кожу и слизистые оболочки раздражающее и прижигающее действие в форме 3 и 5% раствора в глицерине, 2% мази.
- Препараты серебра: серебра нитрат (*argentum nitricum*) — антисептическое и противовоспалительное средство в виде 0,25; 0,5% растворов для примочек и влажно-высыхающих повязок, 1–2% мазей; серебро коллоидное (колларгол*) — антисептическое средство в форме 0,2–5,0% раствора и 15% мази; серебра протеинат (протаргол*) применяют как вяжущее, антисептическое и противовоспалительное средство в форме 1–5,0% раствора.
- Окислители: перманганат калия — антисептическое средство в форме 2–5% раствора; пероксид водорода (*hydrogenum peroxydatum*) 3% раствор применяют в качестве антисептического средства для обработки или туширования.
- Спирты: этанол применяют как наружное антисептическое и раздражающее средство для обтираний и компрессов в виде 40, 70, 90, 95% растворов.
- Препараты разных групп: резорцинол применяют в форме 2–5% водных и спиртовых растворов, 5 и 20% мазей; препараты серы, дегтя, ихтаммол применяют в форме 10–20% мази и 10–30% водно-спиртового раствора.
- Антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны используют в форме мазей, растворов, порошков и других лекарственных форм (*ung. tetracycline* 1 и 3%, *ung. lincomycini* 2%, *ung. gentamicini* 0,1%, *ung. erythromycini* 1%, *sol. natrii sulfacili** 30%, *ung. streptocidi* 10%, *emuls. sintomicini* 1, 5, 10%). Препараты обладают выраженным антибактериальным эффектом, однако их наружное применение ограничено вследствие быстрого формирования устойчивости микроорганизмов, а также нередкого развития аллергического дерматита. Мупироцин (бактробан*) (мазь 2%) содержит антибиотик широкого спектра действия, который активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Банеоцин* (мазь и порошок) содержит неомицина сульфат и бацитрацин, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных

бактерий. Перечисленные средства используют для нанесения на кожу или слизистые оболочки в виде мазей, кремов, гелей и линиментов, однако применение препаратов может привести к местному раздражению кожи и медикаментозным дерматитам.

Противовирусные средства

Из наружных противовирусных препаратов применяют такие традиционные средства, как оксолиновая мазь* (0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0%), бромнафтохинон (бонафтоновая мазь*) (0,05; 0,25; 0,5; 1,0%), трийодрезорцин (риодоксол*) (0,25; 0,5; 1,0%), теброфеновая мазь* (0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 5,0%), госсипол* (3%), а также препараты интерферонов (с активностью 10–20 тыс. МЕ), панавир* (0,004%) и аномальные нуклеотиды, содержащие ацикловир (ацикловир* 3 и 5%, зовиракс* 3 и 5%).

Противогрибковые средства

Классические представители противогрибковых средств — йод, сера и деготь березовый. Кроме того, при лечении грибковых заболеваний применяют препараты ундециленовой кислоты, клотримазол, кетоконазол (низорал*), тербинафин (тербизил*, ламизил*), аморолфин (лоцерил*), циклопирокс (батрафен*), натамицин (пимафуцин*). Указанные средства используют в форме растворов, мазей, кремов, лаков. Для лечения поражений кожи и слизистых оболочек, вызываемых дрожжеподобными грибками рода *Candida*, применяют антибиотик нистатин в форме мази, анилиновые красители (1–2%), 30% раствор натрия тетрабората (*natrii tetraboras*) в глицерине, 3% водные растворы борной кислоты и бикарбоната натрия, клотримазол (крем 1%), крем пимафуцин (2%), тербинафин в форме 1% крема, 1% дермгеля, 1% спрея (ламизил*, тербизил*). Также применяют комбинированные противогрибковые препараты, например содержащие тербинафин и молочную кислоту (фунготербин*), что способствует выраженному фунгистатическому и кератолитическому эффекту.

Антипаразитарные средства

Антипаразитарные средства обладают активностью в отношении животных паразитов, возбудителей чесотки, педикулеза и демодекоза. Классические представители — сера и деготь, назначаемые обычно в мазях (10–20%) для втираний. Широко применяют бензилбензоат (*benzylbenzoate*) в форме 10–20% водно-мыльной суспензии или официнальной мази (10–20%). В патентованных аэрозоле спрегаль* и растворе перметрин (медифокс*) (для лечения чесотки) используют пиретроидные препараты, получаемые из растения *pyretras flowers*, и синтетические инсектицидные средства.

Противозудные средства

Противозудные средства можно разделить на 2 группы.

- Первая группа препаратов оказывает только противозудное действие. Наиболее часто эти средства применяют в виде примочек, жидких паст, растворов для туширования. К ним относят:
  - ✧ рацементол (ментол*, *mentholum*) 0,5–1,0%;
  - ✧ бензокаин (анестезин*, *anaestesinum*) 5–10%;
  - ✧ фенол (карболовая вода*, *acidum carbolicum, phenolum*) 2%;
  - ✧ лимонную кислоту* (*acidum citricum*) 1%;
  - ✧ слабый (1–2%) раствор уксусной кислоты* (*acidum aceticum*).
- Во вторую группу входят средства, оказывающие помимо противозудного еще и противовоспалительное действие. К таким препаратам относят:
  - ✧ деготь березовый (5–10%);
  - ✧ серу (2–10%);

- ✧ салициловую кислоту (1–2%);
- ✧ глюкокортикоиды;
- ✧ этанол (70%);
- ✧ гепон* для наружного применения в форме аппликаций, мази или крема при зудящих и пиококковых дерматозах, препарат обладает противовоспалительным, противозудным эффектом, повышает регенерацию и эпителизацию тканей.

Противозудные средства можно вводить в различные лекарственные формы: водные и спиртовые растворы, порошки, взбалтываемые взвеси, пасты, кремы и мази. Примочки и взбалтываемые взвеси оказывают активное противозудное действие в силу своих чисто физических свойств.

Прочие средства

Существует большое количество лекарственных средств, обладающих разнообразными свойствами.

- Фотозащитные средства — препараты, подавляющие чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению: хинин*, метилурацил*, танин*. В качестве фотозащитных средств используют и кремы от загара, выпускаемые парфюмерной промышленностью: «Луч», «Щит», «*Suncare*», «*Authelios XL*» (*La Roche-Posay*) и др.
- Средства защиты кожи от вредных влияний окружающей среды наносят на кожу в целях создания механического барьера (силиконовые кремы, пленкообразующие пасты), для инактивации агрессивных веществ производственной среды (кремы, содержащие унитиол* и аскорбиновую кислоту), для восстановления нормальных функций кожи (ожиряющие и кератопластические средства).
- Диметилсульфоксид (димексид*) — бесцветная жидкость с резким характерным запахом, повышает проницаемость кожи и поэтому широко используется для проведения лекарственных препаратов в глубокие слои кожи. Эту особенность учитывают при введении димексида* в растворы для электрофореза (в том числе в виде буфера). Кроме того, диметилсульфоксид обладает выраженным антибактериальным, противовоспалительным, фунгистатическим, рассасывающим и местноанестезирующим действием. Может использоваться в виде растворов (10, 30, 50, 70%) и входить в состав кремов.

ТОПИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

При отсутствии клинической эффективности от применения традиционных наружных препаратов целесообразно назначение топических глюкокортикоидов. Появление их в арсенале врачей коренным образом изменило возможности наружной терапии дерматозов. Основными механизмами действия местных глюкокортикоидов выступают противовоспалительное, сосудосуживающее и антипролиферативное. Топические глюкокортикоиды эффективно подавляют воспалительную реакцию кожи, в том числе и аллергического генеза за счет блокады цитокинов и медиаторов воспаления, снижения проницаемости капилляров, подавления активности гиалуронидазы. Рациональное и своевременное применение наружных препаратов для лечения заболеваний кожи в значительной степени повышает его эффективность, оно необходимо для купирования кожных проявлений.

Эффекты топических глюкокортикоидов:

- ✧ увеличение связывания гистамина и серотонина в коже;
- ✧ уменьшение чувствительности нервных окончаний к гистамину и нейропептидам;
- ✧ снижение экспрессии молекул клеточной адгезии и чувствительности эндометрия к медиаторам аллергии;

- ✧ торможение миграции эозинофилов и пролиферации Т-лимфоцитов;
- ✧ уменьшение сосудистой проницаемости.

Показания к применению топических глюкокортикоидов:

- ✧ резистентность к лечению традиционными наружными средствами;
- ✧ ухудшение и/или обострение патологического кожного процесса при назначении редуцирующих средств с резким специфическим запахом, а также невозможность их использования в амбулаторном лечении (деготь березовый, нафталанская нефть, ихтаммол и др.).

Преимущество гормональных препаратов — быстрое и активное действие уже через несколько часов после первого применения, что позволяет использовать глюкокортикоидные мази даже при наличии острого воспаления (при аллергодерматозах, экземе эффект глюкокортикоидных гормонов «перекрывает» неблагоприятное действие мазевой основы). Глюкокортикоиды снижают и скорость деления клеток, что важно при дерматозах, сопровождающихся выраженной инфильтрацией (псориазе, красном плоском лишае и других дерматозах с выраженным лимфоцитарным инфильтратом). Существуют различные лекарственные формы, содержащие гормоны: аэрозоли, эмульсии, гели, кремы, мази и лосьоны.

Мазевые препараты топических глюкокортикоидов, в которых концентрация активного вещества такая же, как и в креме, оказывают более выраженное противовоспалительное действие. Мази, будучи «жирными», помогают коже задерживать воду, они применяются в основном при хронической форме заболевания. Кремы обладают меньшей способностью задерживать воду благодаря своему составу («масло в воде»), они не проникают глубоко в кожу, удерживаясь в верхнем слое эпидермиса. Показание к применению кремов — острый и подострый периоды заболевания. Лосьоны, эмульсии и гели не содержат масел (жира), поэтому легко распределяются на поверхности кожи, однако входящие в их состав спирт и пропиленгликоль могут вызвать неприятные ощущения или чувство жжения и боли, особенно если на коже есть эрозии и трещины, а вызываемый ими подсушивающий эффект нежелателен при наличии повышенной сухости кожи. Эти формы топических глюкокортикоидов используют чаще всего при локализации воспалительного процесса на волосистой части головы, лице, а также в области складок.

При выраженном остром воспалении с мокнутием, экссудацией показано применение препаратов в форме эмульсии; при остром воспалении без мокнутия — крема; при неостром воспалении с выраженной инфильтрацией и лихенификацией — мази; при выраженной инфильтрации с лихенификацией и повышенной сухостью кожи — жирной мази.

Классификация топических глюкокортикоидов по степени активности представлена в табл. 6-1.

Таблица 6-1. Классификация топических глюкокортикоидных препаратов по степени активности

Класс	Степень активности	Название препарата	Коммерческое название
I	Слабые	Гидрокортизон Преднизолон Мазипредона гидрохлорид	Гидрокортизоновая мазь* Преднизолоновая мазь* Деперзолон*
II	Умеренные	Гидрокортизон Флуметазон	Латикорт* Флувет*, локакортен*
III	Сильные	Метилпреднизолона ацепонат Мометазона фуроат Триамциналон Флуоцинолона ацетонид Гидрокортизон Бетаметазон	Адвантан* Элоком* Фторокорт*, полькортолон* Флуцинар* Локоид* Целестон*, белодерм*
IV	Очень сильные	Клобетазола пропионат	Дермовейт*

В отдельную группу выделяют комбинированные лекарственные препараты, которые кроме гормона содержат другие активные средства: антибиотик (гиоксизон*), антимикотический препарат (микозолон*), комбинацию антибактериального и противогрибкового препаратов (тридерм*, пимафукорт*), салициловую кислоту (дипросалик*) (табл. 6-2).

Таблица 6-2. Перечень комбинированных препаратов для наружной терапии при осложненных формах зудящих дерматозов

Наименование препарата	Действующие компоненты
Глюкокортикоид + антибактериальный препарат	
Дипрогент, белогент	Бетаметазона дипропионат, гентамицин
Целестодерм-В с гарамицином	Бетаметазона валерат, гентамицина сульфат
Дермозолон	Преднизолон, клиохинол
Глюкокортикоид + антибиотик + антимикотический препарат	
Тридерм	Бетаметазона дипропионат, гентамицина сульфат, клотримазол
Фуцикорт	Бетаметазон валерат, фузидовая кислота
Пимафукорт	Гидрокортизон, неомицин, натамицин

Однако нужно помнить, что длительное применение топических глюкокортикоидов может привести к ослаблению их действия (тахифлексии) и возможно развитие нежелательных лекарственных реакций, таких как:

- ✧ местная атрофия кожи, дисхромия и стрии;
- ✧ телеангиоэктазии;
- ✧ гипертрихоз;
- ✧ акнеформная сыпь;
- ✧ присоединение вторичной инфекции (стрептококковой, грибковой и вирусной);
- ✧ развитие демодекоза, периорального дерматита и стероидных акне;
- ✧ привыкание и формирование своеобразной зависимости от препарата;
- ✧ возможность общерезорбтивного действия (развитие синдрома Иценко–Кушинга и подавление функции коры надпочечников при нанесении на большие участки поражения; артериальная гипертензия).

Во избежание осложнений от местной глюкокортикоидной терапии следует придерживаться следующих правил:

- ✧ топические глюкокортикоиды в чистом виде применяют лишь при отсутствии инфекции;
- ✧ при инфицированных кожных поражениях необходимо применение комбинированных препаратов (с антимикробными и/или антимикотическими средствами);
- ✧ препараты наносят на очаги поражения тонким слоем, придающим коже небольшой блеск (допустимо и легкое втирание);
- ✧ при необходимости интенсивного воздействия на ограниченные очаги возможно применение гормональных мазей под повязку на непродолжительное время;
- ✧ высокоактивные препараты не следует назначать на кожу лица (исключение – СКВ).

Для предотвращения развития возможных осложнений у детей целесообразно придерживаться некоторых рекомендаций.

- Использование гормональных мазей только при безуспешном применении другой местной терапии.

- При назначении наружных глюкокортикоидных препаратов следует применять увлажняющие и смягчающие средства для ухода за кожей.
- Максимально возможная площадь для одномоментного нанесения гормональных препаратов не более 20% поверхности тела.
- Применение нефторированных глюкокортикоидов с высокой эффективностью, безопасностью и обладающих пролонгированным действием (элоком*, адвантан*, тридерм* — 1 раз в сут).
- У детей раннего возраста нельзя использовать глюкокортикоидные препараты под повязки и назначать фторсодержащие топические гормоны.
- Необходимо выбрать лекарственную форму глюкокортикоидов, соответствующую проявлениям заболевания.
- При отсутствии положительной динамики в течение 5–7 сут применения препарата, следует пересмотреть тактику лечения.
- Длительность использования современных нефторированных гормональных препаратов может быть продлена до 3–4 нед.
- При необходимости длительного лечения препараты выбора — короткие (прерывистые) курсы применения топических глюкокортикоидных препаратов.

Абсолютное противопоказание для назначения топических глюкокотикоидов — поражения кожи, вызванные туберкулезной или сифилитической инфекцией, а также кожные высыпания вирусной этиологии (при ветряной оспе, простом и опоясывающем герпесе и др.). При некоторых заболеваниях кожи (угревой болезни, розацеа, ряде грибковых заболеваний) топические гормональные препараты могут вызвать ухудшение процесса.

Образцы приведенных рецептурных прописей рекомендуемых препаратов

Rp.: Ung. «Elocom» 0,1% — 15,0.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Cr. «Celestoderm-V» 0,1% — 15,0.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Cr. «Triderm» — 15,0.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Таким образом, знание механизмов действия топических глюкокортикоидов и их применение с учетом возраста больного, характера воспалительного процесса, локализации и распространенности, а также возможных нежелательных лекарственных реакций позволяет выбрать наиболее оптимальную лекарственную форму гормонального препарата и режим их использования.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

На сегодняшний момент применяют следующие лекарственные формы для наружного использования:

- растворы;
- присыпки;
- взвеси;
- гели;
- пасты;
- мази;
- кремы;
- пластыри;
- лаки;
- аэрозоли;
- лечебные мыла;

◇ лечебные шампуни;
◇ помады, карандаши.

Для получения практических навыков на семинарах студентам и врачам-курсантам для выписки рецептов рекомендуют использовать развернутые прописи, т.е. с указанием всех ингредиентов и их объема. Именно так и представлены предлагаемые к изучению рецептурные прописи лекарственных средств для местного лечения.

Растворы

Раствор (*solutio*) — жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения лекарственного вещества в растворителе. В качестве растворителя используют дистиллированную воду или этиловый спирт, реже — глицерин и жидкие масла. Действие растворов во многом зависит от способа применения, их используют в виде примочек, влажно-высыхающих повязок, а также компрессов, смазываний и обтираний.

- Для примочек используют слабые водные растворы противовоспалительных, вяжущих и антисептических средств (раствор ихтиола* 5–10%, алюминия ацетат 2%, раствор борной кислоты 2%, резорцинол 1%, раствор серебра нитрата 0,25–0,5%). Также в качестве примочек применяют холодную кипяченую, свинцовую воду, изотонический раствор натрия хлорида или охлажденный чай. Раствор фурацилина часто вызывает аллергические реакции и не рекомендуется для примочек! Показание к применению примочек — островоспалительные поражения кожи, сопровождающиеся мокнутием. Способ применения: в холодном растворе смачивают 4–6 слоев марли или мягкой ткани, слегка отжимают и накладывают на пораженный участок кожи на 10–15 мин, затем по мере нагревания и высыхания смачивают повторно, не снимая. Вся процедура продолжается 1–1,5 ч с повторением 2–3 раза в течение суток. Эффективность воздействия зависит не только от состава раствора, но и от правильного исполнения методики. Механизм действия: охлаждение кожи и сужение сосудов происходит при испарении воды, что приводит к уменьшению экссудации, отека, мокнутия, а также субъективных ощущений. Кроме того, действие примочки определяется и активностью препаратов, входящих в ее состав (например, примочки с борной кислотой и ихтаммолом оказывают выраженный антисептический эффект).
- Влажно-высыхающие повязки обладают действием, сходным с примочками. Сложенная в 4–6 слоев марля либо смачивается раствором, либо покрывается тонким слоем ваты и крема/мази (дерматологический компресс) накладывается на место поражения и слегка фиксируется несколькими турами бинта так, чтобы не нарушать испарение. В первом случае повязка смачивается через 2–4 ч (не снимая бинта); во втором — действие продолжается 6–10 ч. Медленно испаряющаяся жидкость вызывает охлаждение кожи (менее активно, чем примочка).
- Для смазываний и обтираний применяют растворы антисептических и противозудных средств. Спиртовые растворы йода, анилиновых красителей, жидкость Кастеллани используют для туширования при гнойничковых заболеваниях кожи. Спиртовые растворы борной или салициловой кислот применяют для обтирания здоровых участков кожи вокруг пустулезных элементов. Возможно смазывание масляными растворами эпителизирующих средств (например, масляным раствором ретинола). При поражениях полости рта используют полоскания растворами антисептических, противовоспалительных и анестезирующих средств или смазывания анилиновыми красителями на водной основе (например, метиленовым синим 1%).

- Полоскания растворами антисептических и противовоспалительных средств применяют при поражениях слизистой оболочки полости рта.

Образцы приведенных рецептурных прописей растворов

Rp.: Ichthyoli – 50 ml.
Aqua destillatae ad – 500 ml.
M.D.S. Раствор для примочки.
#
Rp.: Aluminii subacetici – 0,8 ml.
Aqua destillatae ad – 500 ml.
D.S. Раствор для примочек (2% раствор жидкости Бурова).
#
Rp.: Viridis nitentis 1 ml.
Spiritus aethylici 70% ad – 50 ml.
M.D.S. Смазывать пораженные участки кожи.
#
Rp.: Sol. Resorcini 1%
Aqua destillatae ad – 500 ml.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Tanini 4 ml.
Aqua destillatae ad – 400 ml.
M.D.S. Раствор для примочки.
#
Rp.: Liquor Castellani – 50 ml.
M.D.S. Тушировать пораженные участки кожи.
#
Rp.: Fuchsini basici spirituosi concentrati 10 ml.
Sol. Acidi carbolici 5% – 95 ml.
Acidi borici – 1 ml.
Acetoni puri – 5 ml.
Resorcini – 10 ml.
M.D.S. Наружное (краска Кастеллани). Тушировать пораженные участки кожи.
#
Rp.: Methyleni coeruli – 1 ml.
Aqua destillatae – 100 ml.
M.D.S. Для туширования высыпаний на слизистой оболочке полости рта.

Присыпки

Присыпки (пудры) – мельчайшие порошкообразные вещества. При наличии химически нейтральных минеральных и растительных порошков по действию они индифферентны (окись цинка, тальк, крахмал). Для придания определенных свойств в состав присыпки вводят активные лекарственные вещества – антисептические (висмута субгаллат), противозудные (рацементол), для предупреждения чрезмерного высушивания кожи добавляют жиры (3–5%) (ланолин, нафталанскую нефть).

Показания к применению: острые воспалительные процессы без явлений мокнутия, а также при гипергидрозе в складках кожи и в области стоп; в педиатрической практике у детей грудного возраста при опрелостях, для защиты контактных поверхностей кожи в естественных складках от трения, мацерации, воздействия пота и мочи.

Порошки наносят на кожу ровным тонким слоем, вытряхивая его из емкости или вытаскивая с помощью ватного тампона, 2–3 раза в сут. Присыпка высушивает

и обезжиривает кожу за счет гигроскопичности и увеличения поверхности испарения. Кроме того, усиливается теплоотдача кожи, происходит ее охлаждение и сужение поверхностных сосудов, что приводит к уменьшению воспалительных явлений и субъективных ощущений. Действие присыпки определяется и составом веществ, входящих в нее (борная кислота оказывает дезинфицирующее действие).

Противопоказания: присыпки не применяют при островоспалительных процессах, сопровождающихся мокнутием. Пудры для складок кожи не должны содержать крахмал, потому что за счет брожения в условиях повышенной влажности он образует клейкую массу, вызывающую раздражение кожи.

Образцы приведенных рецептурных прописей присыпок

Rp.: Talci — 30,0.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Zinci oxydi — 30,0.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Tanini — 2,0.
Zinci oxydi ad — 30,0.
M.f. pulvis.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Zinci oxydi.
Talci veneti.
Amyli tritici aa — 30,0.
M.f. pulvis.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Dermatoli.
Zinci oxydi.
Talci aa — 30,0.
M.f. pulvis.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Acidi borici — 1,5.
Boli albae g.s.
Talci veneti aa — 15,0.
M.f. pulvis.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Mentholi — 0,6.
Zinci oxydi.
Talci veneti.
Amyli tritici aa — 20,0.
M.f. pulvis.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Жидкие пасты

Взбалтываемые смеси (жидкие пасты) — лекарственная форма, состоящая из порошкообразных веществ, взвешенных в жидкости (суспензия). Перед применением лекарство необходимо встряхивать или взбалтывать до образования равномерной взвеси. По характеру дисперсионной среды различают водные и масляные взвеси.

- Индифферентная водная взбалтываемая смесь содержит порошки (окись цинка, тальк) — около 30%, глицерин — 10% и воду — 60% объема. В зависимости от показаний в состав жидких паст вводят активно действующие вещества: ментол 1% (усиливает противозудный эффект), спирт 5–10% (ускоряет испарение воды, усиливает охлаждающее и высушивающее действие взвеси, а также оказывает некоторое дезинфицирующее действие), серу (оказывает противовоспалительный и подсушивающий эффект). Показания к применению жидких паст: острые воспалительные процессы без мокнутия. Перед применением пасты взбалтывают, а после наносят ватно-марлевым тампоном равномерным тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в день; наложения повязки поверх жидкой пасты не требуется. По механизму действия смеси сочетают в себе достоинства примочек и присыпок, занимая промежуточное место между ними. Вода, испаряясь, охлаждает кожу, вызывает сужение сосудов и ослабление экссудативных явлений. Порошки, фиксируемые на коже глицеролом, продолжают оказывать противовоспалительное действие, хотя и в меньшей степени. Взбалтываемая взвесь хорошо удерживается на коже и ее действие более активно, чем у присыпки.
- Масляные взбалтываемые смеси показаны при сухой коже и представляют собой взвесь индифферентного порошка (30%) в растительном масле (70%). Противопоказания к применению масляных «болтушек»: мокнутие, излишняя сухость пораженных участков кожи, а также локализация процесса на волосистых участках кожи.

Образцы приведенных рецептурных прописей жидких паст

Rp.: Zinci oxydi.
Talci aa — 15,0.
Glycerini — 10,0.
Aqua Plumbi ad — 100 ml.
M.D.S. Наносить на пораженные участки кожи. Перед употреблением взбалтывать.

#

Rp.: Mentholi — 1,0.
Zinci oxydi.
Talci aa — 15,0.
Glycerini — 10,0.
Aqua destillatae ad — 100 ml.
M.D.S. Наносить на пораженные участки кожи. Перед употреблением взбалтывать.

#

Rp.: Sulfuris praecipitatis — 5,0.
Olei Lini — 100 ml.
M.D.S. Наносить на пораженные участки кожи. Перед употреблением взбалтывать.

#

Rp.: Zinci oxydi — 40,0.
Olei Persicorum ad — 100 ml.
M.D.S. Наносить на пораженные участки кожи. Перед употреблением взбалтывать.

#

Rp.: Zinci oxydi — 30,0.
Olei Helianthi — 70 ml.
M.D.S. Наносить на пораженные участки кожи. Перед употреблением взбалтывать.

Гели

Гели — жидкая дисперсная система, в которой частицы дисперсионной фазы образуют пространственную структурную сетку. Внешне представляет собой студенистую массу, обладающую упругостью и пластичностью, но при этом способную сохранять форму. Гели могут быть с различными дисперсионными средами, т.е. гидрогели (с водой), органогели (с углеводами); в дерматологии чаще используют гидрогели. Гели по механизму действия приближаются к жидким пастам, а по консистенции — к мази (отличаются отсутствием жиров). Гели готовят из гидрофильных веществ (разбухающих в воде с образованием коллоидных систем) — желатина, гуммиарабика, агар-агара, крахмала, пектина и тилозы. Водно-глицериновые гели, содержащие глицерин и оксид цинка, представляют собой прозрачные студенистые основы, которые быстро всасываются и высыхают на коже (состоит из 2–3% желатина, 10–30% глицерина и 70–80% воды). Гель с высоким содержанием желатина образует пленку и часто используется в качестве защитных средств для кожи. В последние годы для изготовления гелей применяют высокополимерные полимеры — карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиполиметилен и полиакрилат. Гелеобразование возможно при содержании дисперсной фазы в системе в количестве всего лишь нескольких процентов, иногда и долей процента. В эту основу могут быть добавлены различные лекарственные вещества. Гидрогели, не содержащие жиров, активно используют в дерматологии и косметологии, так как они не оставляют следов применения, быстро проникают в кожу и хорошо переносятся.

Показания к применению: при острых и подострых воспалительных процессах с незначительным мокнутием, а также — при повышенном отделении кожного сала (например, гель панавир* — при герпетических поражениях, азелаиновая кислота — при угревой болезни с явлениями жирной себореи).

Способ применения гелей: препарат наносят 1–2 раза в день на пораженный участок кожи тонким слоем легкими скользящими движениями, иногда слегка втирают.

Гидрогели действуют преимущественно поверхностно, охлаждают кожу, уменьшают воспаление, зуд, не повышают «жирность» кожи, не способствуют образованию корок, поэтому весьма удобны с косметической точки зрения. Благодаря гидрофильности они смешиваются с кожными секретами и легко смываются. Гели хорошо всасываются, проводя в глубь кожи лекарственные средства, они активно применяются при себорее (в том числе и при себорее волосистой части головы), так как легко проникают внутрь, умеренно подсушивают кожу и обладают противозудным эффектом. Гидрогели могут быть использованы в складках кожи (при бактериальных и грибковых инфекциях, замедленной репарации), на поверхности слизистых оболочек, а учитывая охлаждающее и противозудное действие, могут наноситься на волдыри и в места укуса насекомых.

Противопоказания: гели не рекомендуют назначать больным с сухой кожей (при атопическом дерматите, ихтиозе).

Образцы приведенных рецептурных прописей гелей

Rp.: Gel «Curiosin» — 15,0.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Gel «Basiron AC» 5% — 40 ml.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Gel «Panavir» — 3,0.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Gel «Differini» 0,1% — 30 ml
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Кремы

Кремы (*cremis*) — мягкие лекарственные формы, состоящие из гидрофильной жировой основы и воды (густая эмульсия). Пример: индифферентный крем, состоящий из равных частей вазелина, ланолина и воды, который используют самостоятельно или же в качестве основы. Добавление к основе активных веществ (расементола, витаминов A, E, D и F и др.) придает крему определенные свойства.

Показания к применению кремов: неострые воспалительные процессы, при сухости кожи и снижении ее эластичности.

Способ применения: крем наносят 1–2 раза в день на пораженный участок кожи тонким слоем легкими скользящими движениями, иногда слегка втирают. Крем занимает промежуточное место между пастой и мазью по своим физическим и лечебным особенностям. Противовоспалительное действие осуществляется при охлаждении кожи за счет воды, находящейся в креме. Отсутствие порошкообразных веществ исключает подсушивающее действие и делает кожу более мягкой и эластичной. Лекарственные средства, входящие в состав крема, хорошо проникают в кожу и оказывают глубокое воздействие, что приближает эту лекарственную форму к мазям.

Противопоказания: кремы не назначают при острых воспалительных процессах на коже.

Образцы приведенных рецептурных прописей кремов

Rp.: Lanolini.
Vaselini.
Aqua destillatae aa — 30 ml.
M.f. cremis.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Lanolini.
Vaselini.
Aqua Calcis aa — 30 ml.
M.f. cremis.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи (крем Унны).
#
Rp.: Sol.Retinoli acetatis 3,44% — 2 ml.
Lanolini.
Olei Helianthi.
Aqua destillatae aa — 30 ml.
M.f. cremis.
D.S. Крем наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Lanolini — 20,0.
Olei Persicorum.
Aqua destillatae aa — 10,0.
M.D.S. Крем наносить на пораженный участок кожи (ланолиновый крем).

Мази

Мази (*unguentum*) — мягкая лекарственная форма, состоящая из жировой основы, в которой равномерно распределено относительно небольшое количество лекарственных веществ. Официнальная цинковая мазь, содержащая окись цинка (10%) и вазелин (90%), может служить примером индифферентной мази. По составу мазь отличается от пасты меньшим количеством порошка (<25%). В качестве основы мазей используют традиционные средства (вазелин, ланолин, спермацет) или различные синтетические вещества (силиконы, полимеры этилендиоксидов и целлюлозы), которые хорошо проникают и «проводят» в глубину

кожи включенные в их состав лекарственные вещества; мази не окисляются и не разлагаются, легко удаляются с кожи и белья. Для равномерного распределения и воздействия на кожу лекарственных препаратов нередко используют полужидкие желеобразные основы (см. раздел «Гели»). В мазевые основы в зависимости от показаний вводят серу, деготь березовый, салициловую кислоту и др.

Показания к применению: неострое воспаление кожи.

Способ применения: мази применяют в виде смазываний, окклюзионных повязок или втираний 1–2 раза в сут. Нередко мазь наносят на очаг поражения и оставляют без повязки. При необходимости глубокого воздействия или для защиты пораженного участка мазь наносят на кожу и покрывают марлевой повязкой. Интенсивного проникновения мази можно добиться нанесением ее «под окклюзию» (покрывая целлофановой пленкой) или же втиранием мази в кожу (используют для лечения чесотки).

Мазь препятствует испарению воды и уменьшает теплоотдачу, что активизирует обмен веществ и приводит к расширению сосудов в участках поражения, а в дальнейшем способствует разрешению (рассасыванию) воспалительного инфильтрата. Разрыхление рогового слоя эпидермиса и усиление кровотока способствует интенсивному всасыванию лекарственных веществ, входящих в состав мази, а мазевая основа размягчает корки и чешуйки, облегчая их удаление.

Противопоказания: применение мазей традиционного состава противопоказано при остром воспалении, исключение составляют мази, содержащие глюкокортикоиды (см. раздел «Глюкокортикоиды»).

Образцы приведенных рецептурных прописей мазей

Rp.: Zinci oxydi — 10,0.
Vaselini ad — 100,0.
M.f. unguentum.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Acidi salicilici — 2,0.
Sulfuris praecipitati — 3,0.
Vaselini ad — 100,0.
M.f. unguentum.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Kalii jodati.
Lanolini aa — 50,0.
M.f. unguentum.
D.S. Наносить на пораженные ногти под окклюзионную повязку (мазь Аравийского).
#
Rp.: Dermatoli — 5,0.
Lanolini.
Vaselini aa — 50,0.
M.f. unguentum.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.
#
Rp.: Natrii chloridi — 10,0.
Lanolini.
Olei Persicorum.
Aqua destillatae aa — 30 ml.
M.f. unguentum.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

#
Rp.: Argenti nitratis — 0,3.
Balsami Schostakowsky — 3,0.
Axungiae porci — 30,0.
M.f. unguentum.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи (мазь Микулича).

#
Rp.: Picis liquidae.
Xeroformii aa — 3,0.
Olei Ricini — 100,0.
M.f. unguentum.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи (мазь А.В. Вишневского).

Пасты

Пасты (*pasthae*) — мягкая лекарственная форма тестообразной консистенции, представляющая смесь равных частей жировых веществ и порошков. Для жировой основы чаще используют вазелин и ланолин; количество порошка доводят до необходимой пропорции путем добавления индифферентных порошков (загустителей), например оксида цинка, талька, крахмала. Количество порошкообразных веществ в пасте должно быть не менее 25 и не более 65%. Примером индифферентной пасты может служить официнальная цинковая паста, содержащая окись цинка и талька (по 25%) и вазелин (50%). Уменьшая количество порошков, можно приготовить мягкие пасты. Введение в этот состав активнодействующих веществ (борной, салициловой кислоты, дегтя березового, нафталанской нефти и др.) способствует противовоспалительному действию. Например, салицилово-цинковая паста (паста Лассара) представляет собой цинковую пасту, содержащую 2% салициловой кислоты, которая обладает противовоспалительным и отшелушивающим эффектом.

Показания к применению: острое воспаление, не сопровождающееся мокнутием.

Способ применения: пасту наносят либо непосредственно на кожу шпателем слоем в 1–2 мм, либо на кусок марли, который накладывают на очаг поражения 1–2 раза в день. Удаление остатков пасты с поверхности кожи производят ватой, пропитанной растительным маслом, предварительно пастеризованным в водяной бане.

Механизм действия: большое количество порошка придает пасте гигроскопичность, способствует адсорбции экссудата, охлаждению кожи, сужению поверхностных сосудов, что приводит к подсушивающему и противовоспалительному действию. Жировые вещества пасты позволяют размягчить корки и чешуйки, повышают проницаемость эпидермиса для лекарственных веществ, поддерживают эластичность кожи, защищают кожу от внешних раздражителей и трения. Паста способствует всасыванию содержащихся в ней лекарственных веществ и оказывает более глубокое воздействие на кожу, чем примочки, присыпки и взбалтываемые взвеси.

Противопоказания: не следует применять при мокнутии, излишней сухости кожи, а также при локализации поражений на волосистой части головы.

Образцы приведенных рецептурных прописей паст

Rp.: Zinci oxydi.
Talci aa — 25,0.
Vaselini — 50,0.
M.f. pasta.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

#
Rp.: Acidi salicylici — 2,0.
Zinci oxydi.
Amyli tritici aa — 25,0.

Vaselini ad — 100,0.
M.f. pasta.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

#

Rp.: Acidi salicylici — 1,0.
Pastae Zinci — 50,0.
M.f. pasta.
D.S. Наружное (паста Лассара).

#

Rp.: Naphtalani — 5,0.
Pastae Zinci — 50,0.
M.f. pasta.
D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

#

Rp.: Zinci oxydi.
Talci — 15,0.
Lanolini.
Olei Persicorum.
Aqua destillatae aa — 10 ml.
M.f. pasta.
D.S. Наружное.

#

Rp.: Acidi borici — 0,6.
Naphthalani — 3,0.
Pastae Zinci — 30,0.
M.f. pasta.
D.S. Наружное.

Пластыри

Пластыри — лекарственные формы, обладающие способностью размягчения при температуре тела и плотной адгезии к подлежащей коже вследствие наличия в его основе липких формообразующих веществ (канифоли, воска, каучука и др.). В адгезивную основу включают активное лекарственное вещество, которое при наложении пластыря на кожу глубоко в нее проникает. Введенные вещества определяют название пластыря: свинцовый, салициловый, фенольный и др. Пластырь, лишенный активнодействующих веществ, — лейкопластырь, представляющий собой каучуковую липкую основу, нанесенную на ткань.

Показания: пластырь назначают для интенсивного воздействия на патологический очаг (например, для разрыхления утолщенного рогового слоя при омозолелостях, размягчения и последующего соскабливания пораженных ногтевых пластинок при онихомикозах), а также для защиты подлежащей кожи от травмирующих факторов внешней среды (лейкопластырь).

Способ применения: пластырная масса при соприкосновении с кожей под влиянием температуры тела размягчается, прилипает к коже и плотно на ней удерживается. Для лучшего прилипания пластырь можно нагреть.

Пластырь действует аналогично мази, но значительно глубже. Вызывает расширение сосудов, развитие активной гиперемии; на поверхности кожи накапливаются продукты деятельности желез, размягчается роговой слой, что способствует интенсивному проникновению лекарственного вещества в кожу.

Особенности применения и противопоказания: возможно раздражающее влияние на кожу, при этом возникают ее мацерация и развитие вторичной инфекции. Пластырь накладывают только на ограниченный участок кожи при отсутствии острого воспаления.

Образцы приведенных рецептурных прописей пластырей

Rp.: Acidi salicylici.
Emplastri Plumbi aa — 30,0.
M.D.S. Наносить на очаг поражения 1 раз в нед (салициловый пластырь).
#
Rp.: Emplastri adhaesivi.
D.S. Для заклеивания очагов поражения.
#
Rp.: Ureaplasti — 50,0.
D.S. Накладывать на ногти на 48 ч.

Лаки

Лаки — жидкости, которые, быстро высыхая, образуют пленку на поверхности кожи. Лак состоит из растворителя (эфира, спирта, хлороформа) и веществ, которые после его испарения, оставляют на коже пленку (пироксилина, каучука); для активного воздействия в состав лака вводят кератолитические, антимикотические и другие средства.

Показания к применению: лаки используют в целях интенсивного воздействия на ограниченные поражения кожи (при омозолелостях, бородавках, папилломах, поражениях ногтей).

Способ применения: лак наносят строго на очаг поражения, избегая попадания его на окружающую здоровую кожу. Вследствие быстрого испарения растворителя лак высыхает и образует пленку, крепко фиксирующую лекарственные вещества на коже или ее придатках.

Концентрация активных веществ лака после отхождения летучих соединений повышается, и они оказывают длительное воздействие на очаг поражения. За счет герметизации поверхности кожи лак способствует глубокому проникновению лекарственных средств, оказывая кератолитическое и отслаивающее действия.

Образцы приведенных рецептурных прописей лаков

Rp.: Acidi salicylici — 4,0.
Acidi lactici — 2,0.
Collodii elastici ad — 20,0.
M.D.S. Наносить на поверхность бородавок.
#
Rp.: Lak «Batrafen» — 3,0.
D.S. Наносить на пораженные ногтевые пластинки 1 раз в день.
#
Rp.: Acidi salicylici.
Acidi lactici.
Resorcini aa — 10,0.
Olei Ricini — 3 ml.
Collodii elastici ad — 100,0.
M.D.S. Наносить на поверхность подошвенных бородавок.

Аэрозоли

Аэрозоли представляют собой дисперсную систему из смеси твердых и жидких лекарственных веществ с газами, содержащихся в специальном герметическом баллоне с клапанным устройством. Применяют аэрозоли путем распыления, что позволяет быстро, равномерно и атравматично распределить лекарственные вещества, которые слабо абсорбируются через кожу и, как правило, оказывают поверхностное действие. Аэрозоли применяют в труднодоступных местах. Основа аэрозолей — нежирная среда, что позволяет использовать их у лиц с непереносимостью жировых компонентов мазей и кремов, кроме того, действие аэрозолей более поверхностное.

Для оказания противовоспалительного, антимикробного, обезболивающего и репаративного воздействия в состав аэрозолей включают соответствующие лекарственные препараты (глюкокортикоиды и антибиотики, спирт, бензокаин (анестезин*) и лидокаин, рацементол, витамины, жиры и масла).

Образцы приведенных рецептурных прописей аэрозолей

Rp.: Aerosoli «Para-Plus» — 125,0.
D.S. Препарат распылять на кожу головы и на всю длину волос, экспозиция препарата 10 минут.
#
Rp.: Aerosoli «Panthenol» — 130,0.
D.S. Препарат распылять на пораженную поверхность кожи с расстояния 10–20 см.
#
Rp.: Aerosoli «Spregal» — 160,0.
D.S. Препарат распылять на кожу туловища и конечностей с расстояния 10–20 см.

Лечебные мыла

Лечебные мыла — соли высших (стеариновой, пальмитиновой, лауриновой, олиеновой) нафтеновых и смоляных кислот.

По составу различают щелочные мыла (в их состав входят соли жирных кислот и одновалентных щелочных металлов, они водорастворимы) и металлические мыла, состоящие из водонерастворимых солей, содержащих поливалентные металлы (магний, никель, марганец, алюминий, кобальт, свинец и др.); в состав органических мыл входят жирные кислоты, в которых ионы водорода замещаются органическими группами.

Щелочные мыла образуют эмульсии «масло в воде», металлические — «вода в масле», органические — «масло в воде».

Сырьем для производства мыл, являются растительные масла, животные жиры, синтетические жирные кислоты и др.

Различают жидкие (при омылении жиров с калийной щелочью) и твердые мыла (получаются при омылении с натриевой щелочью).

Механизм действия основан на способности эмульгировать жиры с последующим их растворением в воде. Вода способствует гидролизации мыла, при этом свободное основание эмульгирует роговой слой и образует пену. При этом происходит механическое удаление чешуек эпидермиса, секрета кожных желез, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности.

Калийные и натриевые мыла действуют интенсивно и могут раздражать кожу; нейтральные мыла кроме очищения могут смягчать кожу.

Мыла снимают естественную водно-липидную пленку с поверхности кожи, высушивая ее.

Показания: лечебные мыла применяют при локализации воспалительного процесса на волосистой части головы. Так, при себорее и угревой болезни используют сильнощелочные калийные мыла (например, зеленое мыло), при ихтиозе, чесотке, гиперпролиферативных заболеваниях кожи в мыла добавляют кератолитические и противовоспалительные средства (дегтярное мыло). В косметологической практике и у детей применяют нейтральные мыла с целью гигиены, очищения кожи и волос (детское, яичное и др.).

Мыла, в состав которых входят антисептические средства, в дерматологии не применяют, так как из-за непродолжительной экспозиции они не оказывают антибактериального действия, а раздражающее воздействие на кожу очень интенсивно.

Противопоказания: не рекомендуется использование мыла при повышенной сухости кожи, а также при себорейном дерматите, экземе, нейродермите. Применение мыла может привести к появлению сухости кожи, зуда и развитию контактных дерматитов.

Образцы приведенных рецептурных прописей мыла

Rp.: Sapo viridis — 50,0.
D.S. Для мытья головы.

Лечебные шампуни

Лечебные шампуни — моющие средства, содержащие поверхностно-активные вещества (детергенты) и лекарственные препараты. В состав шампуней включают лекарственные средства в зависимости от необходимого эффекта. Так, для антимикотического воздействия добавляют цинк пиритион, деготь березовый, серу, кетоконазол, сульфид селена; для лечения педикулеза — салициловую кислоту, растительные масла; при лечении себореи используют шампуни с цинком, дегтем березовым.

Показания: лечебные шампуни применяют при локализации воспалительного процесса на волосистой части головы, в частности, при себорее, педикулезе, грибковых поражениях и др.

Способ применения: шампунь наносят на пораженную кожу на 3–5 мин, далее смывают теплой водой.

Механизм моющего действия лечебных шампуней основан на эмульгировании жиров. Противовоспалительное и антимикотическое действия определены лекарственными средствами, которые вводят в состав шампуня. За счет кратковременного воздействия абсорбции лекарственных веществ кожей не происходит.

Образцы приведенных рецептурных прописей шампуней

Rp.: Champoo «Nizoral» — 60,0.
D.S. Для мытья головы.
#
Rp.: Champoo «Freederm Zinc» 2% — 150 ml.
D.S. Для мытья головы.
#
Rp.: Champoo «Skin-cap» — 60,0.
D.S. Для мытья головы.

Карандаши и помада

Карандаши и помада — лекарственные формы, имеющие при комнатной температуре плотную консистенцию, одним концом цилиндра вмонтированного в оправу. В их состав могут входить воск пчелиный, ланолин, масла (касторовое, какао, каритэ, витамины А и Е), масляные экстракты лекарственных растений, растительные стеролы и сквалены. При необходимости в эту форму можно вводить средства для коагуляции.

За счет введения в состав помады воска обеспечивается защита кожи губ от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды; наличие масел, витаминов, экстрактов лекарственных растений восполняет недостаток жирных кислот на поверхности губ и способствует восстановлению кожи. Введение солнцезащитных средств приводит к солнцезащитному эффекту. В лечебные помады добавляют противовирусные средства, что обеспечивает их антигерпетическое действие.

Для оказания коагулирующего действия (например, при грануляциях или бородавках) может быть использован серебра нитрат с концентрацией более 1%.

Показания: помады назначают с профилактической целью для предупреждения актинических, метеорологических и диспластических хейлитов, а также для их лечения. При поражениях красной каймы губ герпесом используют натуральную антигерпесную помаду, которая содержит ацикловир. Прижигающие карандаши используют при грануляциях и лечении бородавок.

Образцы приведенных рецептурных прописей карандашей

Rp.: Stili argenti nitricis 5% — 10,0.

D.S. Наружное. Наносить на гипертрофические грануляции 1–2 раза в день.

#

Rp.: Stili Lipolevri — 10,0.

D.S. Наружное. Наносить на губы 2–3 раза в день.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НАРУЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Выбор лекарственной формы для наружного применения зависит от степени остроты воспалительных явлений в очаге поражения. Выраженная гиперемия, отек и мокнутие требуют назначения лекарственной формы с поверхностным действием, способной охладить воспаленную кожу, вызвать сужение кровеносных сосудов и уменьшить экссудацию. При неостром воспалении с преобладанием инфильтрации целесообразно применение лекарственных форм, которые способствуют рассасыванию воспалительного инфильтрата, а включенные вещества оказывают глубокое действие.

В качестве примера можно рассмотреть экзему: при остром воспалении (сопровождающимся яркой гиперемией, отеком, мокнутием) назначают примочку или влажно-высыхающую повязку, после прекращения мокнутия используют пасты. Когда исчезают отек, яркая гиперемия (воспалительная реакция кожи становится неострой), необходимо перейти к другим лекарственным формам — мазям и кремам. Исключением выступает назначение глюкокортикоидных мазей, которые могут быть использованы при остром воспалении, без мокнутия.

На выбор наружной лекарственной формы оказывают влияние и другие факторы:

- воспалительная реакция кожи;
- локализация патологического процесса;
- распространенность воспалительного процесса;
- общее состояние больного;
- возраст больного;
- условия, в которых проводится лечение;
- переносимость различных лекарственных средств.

Выбор лекарственных средств и их концентрации зависит от выраженности воспалительного процесса: чем острее воспалительная реакция, тем нежнее и осторожнее должно быть воздействие на него и слабее концентрации активных лекарственных веществ (по принципу «раздраженного не раздражай»). При неострых процессах главная задача заключена в ускорении рассасывания инфильтратов, что требует включения в лекарственную форму активных разрешающих средств в более высоких концентрациях. Следует помнить и о возможности развития общерезорбтивного действия и интоксикации при длительном применении на обширных участках кожи (особенно сильнодействующих препаратов: дегтя березового, борной кислоты). Фотосенсибилизирующие средства не рекомендуют применять на открытые участки тела в весенне-летний период.

В амбулаторной практике следует избегать применения мазей с резким запахом, а также повязок, ограничивающих движения больного. Нежелательно наложение повязок, и при пиодермиях, так как это способствует распространению инфекции. Наружное лечение всегда требует индивидуального подхода и динамического наблюдения. Новые лекарственные препараты рекомендуют вначале

наносить на ограниченный участок, и лишь убедившись в хорошей переносимости — на всю пораженную кожу. Больного необходимо подробно инструктировать в отношении способа применения и дозирования назначенного лекарственного средства (в виде примочки или компресса, осторожного смазывания или энергичного втирания).

Иногда до основных назначений наружной терапии необходимо провести простые, но важные вспомогательные процедуры. Прежде всего, очистить очаг поражения и прилегающую к нему кожу от некротических масс, корок, чешуек и др. При этом нельзя насильственно удалять корки или отрывать присохшую марлю, что травмирует пораженные ткани и удлиняет сроки лечения. Возможны различные варианты предварительной обработки патологических очагов. В одних случаях производят очистку пораженной области с помощью теплой ванночки со слабым (розовым) раствором марганцовокислого калия (разведения 1:12 000), а в других — отмачивание повязки физиологическим раствором или водой. Корки и остатки лекарственных веществ удаляют путем осторожного вытирания тампоном, обильно смоченным растительным маслом, или наложения масляной повязки на 1–2 часа. Окружающую кожу обтирают 1–2% раствором борной кислоты или другим нераздражающим антисептическим средством.

Объем назначенных средств для наружного применения зависит от размеров пораженного участка кожи и выбора лекарственной формы. Так, при назначении примочки на большие участки кожи (например, при поражении области стоп и голеней) предполагается большой расход препарата и целесообразно выписать не менее 500 мл лекарства. Исключение составляет раствор серебра нитрата, для которого установлено ограничение по отпуску в объеме 50 мл. В среднем выписывают следующий объем средств для наружного применения: пасты, мази или крема — 30–50 г (при распространенных поражениях — до 100 г), взбалтываемой взвеси — 200 мл, глюкокортикоидные мази и кремы — по 10–30 г в тубах.

ОСОБЕННОСТИ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Детская кожа отличается от взрослой по своему строению и функционированию. Это более тонкий эпидермис, рыхлость и обилие жировых долек, хорошо развитая капиллярная и лимфатическая сети pH кожи детей варьирует от 6,12 до 6,72; дыхательная и всасывательная функции более выражены. Кроме того, кожа у детей чрезвычайно нежна и чувствительна. Все это предполагает соблюдать осторожность при применении наружных лекарственных форм в детской практике.

- Необходимо использование меньших концентраций наружных лекарственных средств, чем у взрослых (например, серная мазь 10%, мазь бензилбензоат 10%).
- Назначение лекарственных форм менее раздражающих и действующих более поверхностно (например, эмульсии вместо мазей).
- Исключение или ограниченное использование некоторых лекарственных веществ для предотвращения токсического общерезорбтивного действия (фенол, борную кислоту и резорцинол не рекомендуют применять в наружных лекарственных формах у детей, березовый деготь наносят только на ограниченные участки и в минимальных концентрациях).
- Полоскания при поражениях полости рта у маленьких детей заменяют на смазывания или протирания тампоном, пропитанным лекарственным раствором.
- Ограниченное использование примочек и согревающих компрессов у детей обусловлено несовершенством системы терморегуляции у грудных детей, что не позволяет использовать примочки из-за возможности переохлаждения. Кроме того, примочки нежелательно применять у грудных детей ввиду повышенной физической активности. При показаниях примочки заменяют дерматологическими компрессами. Согревающие компрессы не применяют, потому что они могут приводить к быстрой мацерации и вторичным пиодермиям. Более показано

у детей грудного возраста использование присыпок при опрелостях, а также для защиты контактных поверхностей кожи в естественных складках от трения, мацерации, воздействия пота и мочи.

Выполнение правил использования медикаментозных средств для наружного лечения позволяет избежать нежелательных осложнений и повысить эффективность проводимой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Дубенский В.В., Бобрик А.В. Основы наружной терапии дерматозов. — Тверь, 1999. — 27 с.

Дубенский В.В., Гармонов А.А. Наружная терапии дерматозов: Руководство для врачей. — Тверь, 2007. — 220 с.

Дубенский В.В., Гармонов А.А. Основы наружной терапии — 2-е изд., доп. и перераб. — Тверь, 2006. — 70 с.

Козин В.В. Наружная терапия дерматозов. — Минск, 1998. — 46 с.

Короткий Н.Г. Наружная терапия дерматозов. — М., 2001. — 521 с.

Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Инфликсимаб при псориазе: современный взгляд // Русский медицинский журнал. — 2006. — № 5. — С. 362–367.

Машкилейсон А.Л. Лечение кожных болезней. — М., 1990. — 559 с.

Нажмутдинова Д.К., Таха Т.В. Клинические проявления и лечение псориаза // Медицинский совет. — 2007. — № 4. — С. 15–20.

Петрова Г.А. Наружная кортикостероидная терапия дерматозов. — Нижний Новгород: изд-во НГМА, 2000. — 24 с.

Скрипкин Ю.К. Рецепты по дерматовенерологии. — М., 2002. — 28 с.

Соколова Т.В. Наружная терапия дерматозов. — М., 2002. — 27 с.

Глава 7

Микозы кожи и слизистых оболочек

Поражения или изменения кожи и слизистых оболочек происходят при самых разных микозах, в том числе подкожных и глубоких. Тем не менее к группе поверхностных микозов, или дерматомикозов, относят инфекции, поражающие только кожу и ее придатки: волосы и ногти. При поверхностных микозах инфекция не выходит за границы эпидермиса/эпителия. В числе поверхностных микозов традиционно рассматривают также кандидоз слизистых оболочек. От ранее существовавшего деления на эпидермомикозы (дерматофитии) и кератомикозы (разноцветный лишай, пьедру) в настоящее время, как правило, отказываются.

Дерматомикозами обычно называют микозы собственно кожи, трихомикозами — грибковые инфекции волос, а онихомикозами — ногтей.

Дерматофитии — группа инфекций, вызываемых грибами-дерматофитами. Дерматофитии поражают почти исключительно кожу и ее придатки — волосы и ногти.

Этиология

К дерматофитам — возбудителям дерматофитий — относят грибы из родов *Trichophyton, Microsporum* и *Epidermophyton*. Этими инфекциями, по разным данным, поражено от 10 до 40% населения земного шара. Из 40 с лишним известных видов дерматофитов в нашей стране наиболее часто встречаются три: *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* и *Microsporum canis* (рис. 7-1–7-3).

ДЕРМАТОФИТИИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ

Основной возбудитель дерматофитии волосистой части головы в РФ и Восточной Европе — *Microsporum canis*. Тем не менее вызывать *tinea capitis* способны практически все дерматофиты, за исключением *Epidermophyton floccosum* и *Trichophyton concentricum*. В настоящее время *Microsporum canis* обусловливает более 95% дерматофитий волосистой части головы в нашей стране. Число регистрируемых случаев микроспории за последние годы составило до 100 000 в год. Встречаемость возбудителей антропонозной микроспории (*M. ferrugineum*) и трихофитии (*T. violaceum*), распространенных на Дальнем Востоке и в Средней Азии, спорадическая.

Дерматофитию области бороды и усов чаще вызывают зоофильные виды: *T. mentagrophytes, T. verrucosum*, редко — *M. canis*.



Рис. 7-1. Микроморфология *Trichophyton rubrum* (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).



Рис. 7-2. *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale* (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).



Рис. 7-3. Микроморфология *Microsporum canis* (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Основной возбудитель антропонозной дерматофитии области бороды и усов в РФ — *T. rubrum*.

Инфекцию могут вызвать также *T. violaceum*, а в эндемических областях — *T. shoenleinii* (favus области бороды или усов). В странах средиземноморского бассейна — Испании, Португалии, на островах Средиземного моря и в Северной Африке — возбудителем нередко бывает антропофильный вид *T. megninii*.

ДЕРМАТОФИТИИ НОГТЕЙ

Дерматофиты считают главными возбудителями онихомикоза вообще. На их долю приходится до 90% всех грибковых инфекций ногтей. Возбудителем онихомикоза может быть любой из дерматофитов, но чаще всего два вида: *T. rubrum* и *T. mentagrophytes var. interdigitale*.

T. rubrum — главный возбудитель онихомикозов в мире. В РФ, западноевропейских странах и США около 70–90% всех случаев онихомикозов вызвано *T. rubrum* (руброфития ногтей).

T. mentagrophytes var. interdigitale — второй по распространенности возбудитель онихомикозов. Он вызывает от 10 до 20% случаев дерматофитии ногтей в Европе, а в РФ, по нашим данным, — не более 10% . Остальные дерматофиты вызывают до 3% *tinea unguium*, из них чаще встречаются *Epidermophyton floccosum* (1–2%), *T. violaceum* и *T. tonsurans* (вместе около 1%).

ДЕРМАТОФИТИИ КИСТЕЙ И СТОП

Главный возбудитель микоза стоп — *T. rubrum*. На втором месте находится *T. mentagrophytes var. interdigitale*, на третьем — *E. floccosum*. Возможны смешанные инфекции. Крайне редко микоз стоп вызывают другие дерматофиты. Нередко вместе с дерматофитами обнаруживают дрожжевые и плесневые грибы. В целом этиология *tinea manuum* соответствует таковой при микозе стоп. Тем не менее изредка встречают дерматофитии как тыльной стороны, так и ладоней, вызванные геофильными (*M. gypseum*) или зоофильными (*M. canis*, *T. verrucosum*) видами.

ДЕРМАТОФИТИИ ГЛАДКОЙ КОЖИ

Поражения гладкой кожи могут быть вызваны любыми дерматофитами. Главный возбудитель дерматофитии гладкой кожи в РФ — *T. rubrum*. Реже дерматофитию гладкой кожи вызывают *E. floccosum*, *T. mentagrophytes var. interdigitale* и *M. canis*. В ряде регионов мира распространены эндемичные возбудители: *T. megninii*, *M. nanum* и др. Нередко основной возбудитель, вызывающий дерматофитию волосистой части головы у детей, становится причиной инфекции туловища у взрослых.

ЧЕРЕПИТЧАТЫЙ МИКОЗ

Возбудителем черепитчатого микоза служит T. *concentricum* (рис. 7-4). Это антропофильный дерматофит, не поражающий волосы.

ПАХОВАЯ ДЕРМАТОФИТИЯ

Основной возбудитель паховой дерматофитии в настоящее время — *T. rubrum* (паховая руброфития). Традиционным обозначением *tinea cruris* в отечественной литературе была паховая эпидермофития в соответствии с названием возбудителя — *E. floccosum* (старое название — *E. inguinale*). Другими возбудителями паховой дерматофитии могут быть *T. mentagrophytes*, редко — некоторые виды *Microsporum*.

Экология и эпидемиология

Дерматофитии распространены повсеместно, однако некоторые редкие формы инфекции и отдельные возбудители встречаются почти исключительно в опреде-

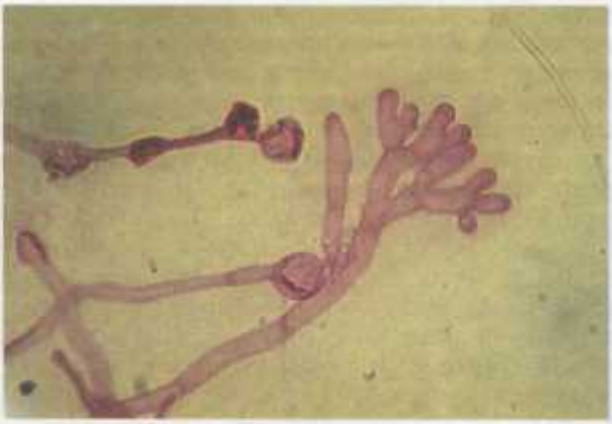

Рис. 7-4. Микроморфология *T. concentricum*. Видны образования, напоминающие оленьи рога (наблюдение проф. A. Bonifaz, Мексика).

ленных географических районах. По среде обитания и источнику инфекции все дерматофиты делят на три группы: антропофильные (например, *T. rubrum* и *T. mentagrophytes var. interdigitale*), зоофильные (например, *M. canis*, *T. verrucosum*) и геофильные (например, *M. gypseum*). Источником вызываемых ими инфекций служат, соответственно, человек, животное или почва. Предполагают, что предки всех дерматофитов обитали в почве. Дерматофиты устойчивы к действию факторов окружающей среды, например, их споры в высушенном состоянии сохраняют способность к прорастанию в течение многих месяцев.

Хотя многие геофильные дерматофиты могут вызывать инфекцию и у животных, и у людей, наиболее привычной, естественной средой обитания этих грибов выступает почва. Представители зоофильной и антропофильной групп произошли, как считают, от этих и других населяющих почву сапрофитов, способных разрушать кератин. В ходе эволюции такие виды приспособились к новым специфическим хозяевам. К геофильным видам относятся представители комплекса *M. gypseum-fulvum* (космополиты), а также более редкие *M. cookei* (космополиты), *M. nanum* (распространен в странах Карибского бассейна), *T. ajelloi* (в Европе, Северной и Южной Америке, Океании), *T. simii* (космополиты) и некоторые другие возбудители дерматофитии. В почве геофильные виды разлагают кератинизированные животные остатки (перья, шерсть, когти и т.п.).

Зоофильные организмы, если имеют сродство к кератину человека, спорадически могут передаваться людям. Передача происходит при непосредственном контакте с инфицированным животным либо через предметы, на которые попадают шерсть и кожные чешуйки этих животных. Часто инфекции возникают в сельских районах, но в настоящее время наиболее велика роль домашних животных (особенно при инфекции *M. canis*). Многие члены зоофильной группы названы в соответствии с хозяевами-животными. Например, источником *M. canis* (*s. felineum*) бывают кошки и собаки, *T. equinum* — лошади, *M. gallinae* — домашняя птица. Категория, к которой относят *M. persicolor* и *T. simii*, точно не установлена, поскольку их выделяли и у животных, и из почвы.

Общая эпидемиологическая характеристика зоонозных и антропонозных дерматофитий — высокая контагиозность.

Характер инфекций, вызываемый антропофильными дерматофитами, как правило, эпидемический. Основной прирост заболеваемости обеспечивают антропофильные виды. В настоящее время антропофильные дерматофиты могут быть обнаружены у 20% населения, а вызываемые ими инфекции — наиболее распро-

страненные микозы. Нашими исследованиями показано, что рост заболеваемости наиболее распространенными формами дерматофитии в РФ продолжается со значительным количеством скрытых пациентов, не обращающихся к врачам.

Особое заболевание в числе форм антропонозной дерматофитии — черепитчатый микоз. Он встречается только в некоторых эндемических областях, преимущественно на островах Юго-Восточной Азии и Полинезии, а также на материковом побережье Индийского (Бирма, Индия и Китай) и Тихого (Мексика, Гватемала, страны Южной Америки) океанов. Предполагается, что в пределы Полинезии заболевание могло распространиться при миграции ее древнего населения через Тихий океан. Контагиозность при данной инфекции невысокая, поскольку европейцы, посещающие эндемические районы и по много лет живущие в них, тесно контактируют с больными, но сами, как правило, не заболевают. Черепитчатый микоз встречается почти исключительно у индонезийцев и полинезийцев, а также народов, произошедших от них (например, у южноамериканских индейцев).

Морфология и физиология возбудителей

Мицелий дерматофитов светлый, равномерно септирован и, как правило, однороден. Для части видов характерны особые разновидности мицелия, используемые в идентификации и нередко позволяющие определить вид. К таковым относят:

- спиральные гифы, типичные для *T. mentagrophytes*;
- гифы, ветвящиеся наподобие оленьих рогов, типичные для *T. schoenleinii*;
- гребешковые (с боковыми выростами) гифы;
- ракетковидные (утолщенные на одном конце и напоминающие теннисную ракетку) гифы, характерные для *Microsporum spp.*

Бесполые споры дерматофитов представлены одноклеточными микроконидиями и многоклеточными макроконидиями. Кроме того, у многих видов встречаются хламидоспоры и артроспоры (фрагменты мицелия).

Для большинства дерматофитов характерна средняя скорость роста (при оценке на чистой среде Сабуро — колонии диаметром 10–30 мм за 7–14 сут). Для медленно растущих дерматофитов характерны колонии гладкие или кожистые, для прочих — пушистые и шерстистые (большинство) или, при обильном образовании конидий, порошковатые (*T. mentagrophytes*). Как правило, колонии дерматофитов белые или светлые, а при наличии пигмента цвет колоний и их обратных сторон относится к гамме теплых цветов. Часть дерматофитов (*T. rubrum, T. violaceum, T. megninii*) имеют темно-красный или бордовый цвет колоний или их обратных сторон.

Чувствительность возбудителей к антимикотикам

Из системных препаратов действуют только на дерматофиты или разрешены к применению только при дерматофитии гризеофульвин и тербинафин. Все имидазольные и триазоловые антимикотики также могут быть использованы в лечении дерматофитии. Минимальная подавляющая концентрация тербинафина для многих дерматофитов обычно составляет менее 0,001 мг/л, но выше у *M. canis*, что заставляет повышать дозировки при микроспории. Минимальная подавляющая концентрация итраконазола обычно находится в пределах 0,01–0,1 мг/л. Для флуконазола изученная минимальная подавляющая концентрация составляет, как правило, в среднем около 1 мг/л.

Факторы патогенности возбудителей

Отличительное свойство патогенных для человека дерматофитов — кератинофилия, т.е. способность разрушать и утилизировать кератин. Для этого дермато-

фиты применяют особые ферменты — кератиназы. Антропофильные виды способны перерабатывать только кератин человека, а зоофильные — и разных животных. Используя направленный рост гиф и кератиназы, грибы прорастают в роговой слой эпидермиса, роговые структуры волос и ногтей.

Патогенез и иммунитет

В инкубационном периоде дерматофитии происходят размножение и рост колонии дерматофитов в роговом слое. Клинические проявления отсутствуют или минимальны. Если во внешне неизмененной коже (волосе) обнаруживают дерматофиты, то такое состояние некоторые авторы считают носительством.

Развитие грибковой колонии с наибольшей вероятностью удается на участках слущивания эпидермиса, там, где сплошной слой эпидермиса прерывается и возникают неровности, на которых колония может закрепиться. На подобных участках образуются незаметные глазу наслоения, в которых перемешаны слои мацерированного эпидермиса и гриба.

Собственно инвазия, внедрение колонии возбудителя в глубже лежащие слои эпидермиса обеспечивают кератинолитическую активность и рост гиф. Как и плесневые грибы дерматофиты имеют специализированный аппарат для направленного роста гифы в точки наименьшего сопротивления, как правило, в стыки между смежными клетками. В месте отрастания новой гифы грибковая клетка концентрирует везикулы с ферментами, синтезирующими вещество будущей мембраны и клеточной стенки, а также протеиназами. Пенетрирующие гифы дерматофитов традиционно считают особыми органами-перфораторами. До сих пор неясно, чья роль в инвазивном процессе важнее — кератиназ или давления направленного роста.

Глубина продвижения грибковой колонии в эпидермисе ограничена. Защитные факторы макроорганизма, среди которых основными считают ненасыщенный трансферрин плазмы, комплемент, опсонизирующие антитела и фагоцитоз нейтрофилами, препятствуют прорастанию в глубокие ткани. Поэтому дерматофиты, за редким исключением, никогда не проникают далее базальной мембраны эпидермиса. Таким образом, дерматофитная инфекция, как правило, охватывает только неживые, ороговевшие ткани.

Дерматофитидами (общее название, частные — трихофитиды, эпидермофитиды) называют кожные сыпи, возникающие при дерматофитной инфекции, с элементами, удаленными от очага инфекции, и, как правило, не содержащими возбудителя. Дерматофитиды — вторичная воспалительная реакция кожи на дерматофитную инфекцию, представляющая, по мнению ряда авторов, местный воспалительный ответ на проникновение грибкового антигена в кровь. Обычно эти реакции сопровождаются положительной кожной пробой (с трихофитином).

Дерматофитии волосистой части головы

Инфекционный процесс начинается после того, как артроспоры возбудителя попадают на кожу волосистой части головы. Споры прорастают, образуя гифы, прободающие оболочку волоса у выхода на поверхность кожи.

Выделяют несколько типов поражения волос в зависимости от образования и расположения элементов гриба. При типе эктотрикс (*ectothrix*) артроспоры гриба образуются и содержатся преимущественно снаружи волоса, при типе эндотрикс (*endothrix*) находятся в сердцевине волоса. При фавусе (фавический тип) внутрь волоса прорастают гифы гриба, однако не выживают впоследствии, оставляя пустоты (пузырьки воздуха). Артроспор при этом не обнаруживают.

При поражениях волос по типу эктотрикс гифы гриба проникают в сердцевину волоса, находящегося в фазе активного роста, и доходят до верхней границы его кератогенной зоны. При эктотрикс-инфекции волос обламывается чуть выше

этого уровня, в 1–6 мм над поверхностью кожи. Гифы внутри волоса размножаются с той же скоростью, с какой происходит кератинизация волоса. Новые споры проникают кнаружи, в корковый слой волоса, и по мере роста волоса выходят на поверхность кожи. Поражения волос типа эктотрикс вызывают все грибы из рода *Microsporum*, а также *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. megninii* и очень редко — *T. rubrum*.

При поражениях по типу эндотрикс в сердцевине волоса быстро образуются артроспоры, замещая собой кератин сердцевины. Корковый слой не затрагивается. Волос, лишенный прочной сердцевины, обламывается в наиболее слабом месте — сразу по выходе на поверхность кожи, где его уже не удерживает стенка фолликула. Эндотрикс-инфекцию вызывают антропофильные грибы из рода *Trichophyton*: *T. violaceum*, *T. tonsurans*, африканские виды *T. soudanense*, *T. yaoundei* и *T. gourvillii*, изредка — *T. rubrum*. Эндотрикс-тип отличается большей склонностью к хроническому течению, так как волос поражается не только в фазе активного роста, но и в фазе покоя, вследствие чего очаг инфекции сохраняется.

При фавическом типе поражения волос гифы *T. schoenleinii* проникают внутрь волоса. Обламывания волоса может не происходить вследствие низкой интенсивности развития возбудителя и гибели проникших в сердцевину гиф.

Выраженность воспалительной реакции варьирует в зависимости от свойств возбудителя. Более выражено воспаление при *tinea capitis*, вызванной зоофильными *M. canis*, *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes*, геофильными *M. gypseum*, *M. nanum*, иногда антропофильными *M. audouinii*, *T. tonsurans*. Как правило, выраженное воспаление наблюдается при эктотрикс-инфекции.

Для течения большинства форм *tinea capitis* характерно самостоятельное разрешение. Наиболее распространенный исход заболевания — исчезновение всех симптомов через определенное время (иногда месяцы, годы) без последствий. Осложнения заболевания: алопеция, формирование рубца (при нагноительной форме), дерматофитиды. Исходом длительного течения инфекции может стать гранулематозное воспаление — трихофитийная гранулема Майокки на волосистой части головы.

Меньшей склонностью к саморазрешению отличаются фавус и некоторые разновидности трихофитии, у многих больных сохраняющиеся и в послепубертатном периоде, а у некоторых — и передающихся следующему поколению.

Дерматофитии ногтей

Изменения ногтевой пластинки, наблюдаемые при онихомикозе, происходят в результате инфицирования одной или нескольких частей ногтя. Соответственно месту внедрения выделяют клинико-патогенетические формы онихомикоза. Дистальная форма подногтевого онихомикоза развивается, когда грибы проникают в ноготь из области гипонихия, латеральная — при их внедрении под пластинку из-под боковых валиков ногтя, проксимальная — при их внедрении из области проксимального валика. При поверхностной форме возбудитель внедряется в саму ногтевую пластинку с наиболее прочной дорсальной части.

Внедрению грибов в подногтевую область предшествует повреждение или разрушение ограничивающих ее структур, поэтому наиболее частым фактором, предрасполагающим к развитию онихомикоза, служит травма ногтя и окружающих его образований.

После внедрения гриба развитие онихомикоза можно представлять как борьбу растущей колонии гриба и структур ногтя. Прогноз заболевания при наиболее распространенной дистально-латеральной подногтевой форме онихомикоза определяется местом внедрения гриба и во многом обеспечивается балансом противостоящих сил. Медленное отрастание ногтей после 60–70 лет обусловливает высокую заболеваемость онихомикозом в данной возрастной группе.

Дерматофитии кистей и стоп

Условие, без которого не может произойти инфицирование при микозе стоп, — нарушение целостности кожи. Гипергидроз стоп, ведущая к мацерации эпидермиса, часто происходит при ношении плотной обуви, непроницаемой для тепла и влаги. В дополнение к общему патогенезу дерматофитий при микозах стоп следует упомянуть влияние установленных факторов риска. Ожирение и патология стопы (мозоли, плоскостопие и различные деформации) относятся к факторам, вызывающим хроническую травматизацию кожи и ногтей стопы при ношении обуви. Нагрузка на стопу при ожирении, трение кожи деформированной стопы при ходьбе, сниженная трофика и регенерация кожи при ангиопатиях предрасполагают к развитию микоза за счет нарушения единства эпидермального барьера. Сахарный диабет II типа как предрасполагающий фактор следует расценивать в основном в контексте синдрома диабетической стопы. Развитие микоза стоп у больных с диабетической стопой считают закономерным явлением.

Внедрение дерматофитов и развитие инфекции с выраженной мацерацией, гиперкератозом ведет к изменению состава микрофлоры кожи межпальцевых промежутков с преобладанием грамотрицательных бактерий. Микоз стоп служит входными воротами для различных бактериальных инфекций, в частности, для рожистого воспаления.

За исключением предрасполагающих факторов, патогенез дерматофитии стоп и кистей почти одинаков. Развитию инфекции предшествуют микротравмы, мацерация и трещины кожи ладоней, инфекция стоп, ногтей или гладкой кожи. *Tinea manuum* входит в синдром хронической руброфитии.

Дерматофитии гладкой кожи

Поскольку дерматофития гладкой кожи — частое следствие самозаражения от источника, расположенного на коже стоп, волосистой части головы или в ногтях, предрасполагающие факторы и начальные стадии инфекции следует рассматривать для указанных первичных локализаций. К распространенной дерматофитии гладкой кожи предрасполагают иммунодефицит, в том числе инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), применение глюкокортикоидов и цитостатиков.

После внедрения возбудителя на каком-либо участке начинается периферический рост первичного очага. Ответом организма служит местная воспалительная реакция, внешне выглядящая как эритема и инфильтрация. Воспаление сопровождается ускоренной регенерацией эпидермиса, что проявляется шелушением и приводит к удалению возбудителя. К моменту развития видимой воспалительной реакции возбудитель продвигается еще дальше от центра очага. Поэтому наиболее активная инвазия идет всегда по краям очага, у границы воспалительного валика. Край очага всегда содержит наиболее жизнеспособных возбудителей, и поэтому отсюда следует брать соскоб для лабораторного исследования. Чередование фаз инвазии гриба (воспаления и отслоения эпидермиса) обусловливает характерную кольцевидность очагов. На периферии кольца идет невидимая глазу инвазия новых участков кожи, за ней — воспалительный вал, и затем к центру — шелушение на фоне стихающей воспалительной реакции. В результате неполной элиминации возбудителя или повторной аутоинокуляции в центре очага может возникнуть новая волна инвазии/воспаления, что объясняет картину «кольца в кольце».

Особенность патогенеза микроспории и трихофитии гладкой кожи заключается в частом поражении пушковых волос.

Классификация

В основу зарубежной классификации микозов, принятой в международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), положен принцип локализации (табл. 7-1). Данная классификация удобна с практической точки зрения, однако не учитывает этиологических особенностей дерматофитии в некоторых локализациях. В то же время варианты этиологии определяют эпидемиологические характеристики и потребность в соответствующих мероприятиях, а также особенности лабораторной диагностики и лечения. В частности, представители родов *Microsporum* и *Trichophyton* имеют неодинаковую чувствительность к некоторым антимикотикам.

Таблица 7-1. Классификация дерматофитий по МКБ-10

Код	Нозология	Синоним/эквивалент
B35	Дерматофития	*Tinea* (общее латинское название)
B35.0	Микоз бороды и головы	*Tinea capitis et barbae*, трихофития и микроспория волосистой части головы, области бороды и усов
B35.1	Микоз ногтей	*Tinea unguium*, дерматофитный онихомикоз
B35.2	Микоз кистей	*Tinea manuum*, руброфития ладоней
B35.3	Микоз стоп	*Tinea pedis*, эпидермофития и руброфития стоп (подошвы и межпальцевых складок)
B35.4	Микоз туловища	*Tinea corporis s. circinata s. cutis glabrae*, дерматофития гладкой кожи (в том числе лица, тыла кистей и стоп)
B35.5	Черепитчатый микоз	*Tinea imbricata*, тоже
B35.6	Эпидермофития паховая	*Tinea cruris*, паховая руброфития и эпидермофития
B35.8	Другие дерматофитии	Включает глубокие варианты дерматофитий
B35.9	Дерматофития неуточненная	Дерматофития без указания локализации/этиологии неуточненная

Общепринятой классификацией в РФ долгие годы была предложенная Н.Д. Шеклаковым в 1976 г.

На наш взгляд, разумным и практически приемлемым компромиссом может быть использование классификации МКБ-10 с уточнением при необходимости этиологии возбудителя или его эквивалента. Например: дерматофития гладкой кожи (*tinea corporis* – B35.4), вызванная *T. rubrum* (синоним: руброфития гладкой кожи). Или: дерматофития волосистой части головы (B35.0 – фавус/микроспория/трихофития).

Дерматофитии волосистой части головы и области бороды

В современных зарубежных руководствах выделяют следующие клинико-этиологические формы *tinea capitis*:

- эктотрикс-инфекцию – вызывается *Microsporum spp.* (антропозоонозная микроспория волосистой части головы);
- эндотрикс-инфекцию – вызывается *Trichophyton spp.* (антропонозная трихофития волосистой части головы);
- фавус – вызывается *T. schoenleinii*;
- керион (инфильтративно-нагноительная дерматофития).

МИКРОСПОРИЯ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ

Заболевание начинается с появления маленькой папулы вокруг устья волосяного фолликула. Через несколько дней вокруг появляется мелкопластинчатое шелушение, изменяется цвет волоса, покрытого спорами, а затем он обламывается в нескольких миллиметрах над поверхностью кожи. Процесс распространяется по периферии, образуя кольцо из папул, появляются новые участки, лишенные волос.

Классическая картина микроспории обычно представлена одним или несколькими округлыми очагами с довольно четкими границами от 2 до 5 см в диаметре (рис. 7-5). По периферии этих очагов могут располагаться более мелкие (отсевы) диаметром до 1–2 см. Волосы из очагов тусклые, ломкие, светло-серого цвета, у основания «одеты» в белый чехол. Выпадение волос над поверхностью кожи объясняет то, что очаги представляются подстриженными, соответствуя названию «стригущий лишай». По краю очага волосы легко выдергиваются. Кожа в очаге слегка гиперемирована и отечна, покрыта сероватыми мелкими чешуйками. Указанная клиническая картина соответствует названию «лишай серых пятен».

Степень эритемы, инфильтрации и шелушения, уровень, на котором обламываются волосы, их внешний вид, количество обломанных волос могут варьировать. Кроме того, очаги могут быть расположены в теменной области или по краю роста волос, могут переходить на кожу лица, сливаться, образовывать полициклические фигуры и, как правило, представлены в разном количестве. Возможны экссудация с образованием корок, появление пустул. Высыпания могут сопровождаться зудом.

Устанавливать зависимость клинической картины от вида *Microsporum*, а также выделять какие-либо четкие клинические формы микроспории, на наш взгляд, трудно и вряд ли имеет смысл.

ТРИХОФИТИЯ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ

Для трихофитии волосистой части головы характерны множественные изолированные небольшие (до 2 см) очаги. Их границы менее четкие и неправильной формы. Внутри очага поражаются и обламываются не все волосы. Типично обламывание на уровне кожи, оставляющее «пенек» в виде черной точки («лишай черных точек»), выглядывающей из устья фолликула. Извлечь волосы удается не так легко, как при микроспории. Удаленные обломки волос часто скручены, имеют вид крючка или вопросительного знака от того, что обломок продолжает расти под уровнем кожи, покрытой чешуйками. Шелушение в очагах может про-



Рис. 7-5. *Tinea capitis. M. canis.* (наблюдение доцента Богуша П.Г.).

являться в разной степени, иногда напоминая себорею. Эритема и инфильтрация также бывают выражены по-разному. Иногда в очаге или по его краям появляются пузырьки, корки, пустулы. Отечественные авторы традиционно выделяют хроническую, «черноточечную», трихофитию волосистой части головы, встречаемую преимущественно у подростков и женщин и представленную мелкоочаговым или диффузным, часто малозаметным шелушением, мелкими атрофическими очажками и «черными точками».

ФАВУС (ПАРША)

Классическая картина фавуса характеризуется наличием корок грязно-серого или желтого цвета — скутул (от лат. *scutula* — «щиток»). В начале инфекции на месте внедрения возбудителя вокруг волосяного фолликула возникает маленькое красное пятно, или папула, а затем в центре — желтая пустула. Очаг растет в размерах, достигая 3 см в диаметре (обычно 1–1,5 см). Сформированная скутула представляет собой сухую блюдцеобразную корку, из центра которой выходит волос. Скутулы плотно прикреплены к коже и снимаются с трудом, оставляя после себя розово-красную эрозию. Каждая скутула состоит из массы гиф, склеенных экссудатом, т.е. составляет колонию гриба.

Волосы в очагах становятся тусклыми, пепельно-серыми, иногда торчат в разные стороны из середины скутулы, напоминая старый парик или пучок пакли. Волосы при фавусе легко извлекаются, но не обламываются.

В запущенных случаях скутулы сливаются, покрывая большую часть головы. Сплошная корка при фавусе напоминает пчелиные соты, с чем связано латинское название болезни. При распространенном фавусе от корок исходит неприятный (мышиный амбарный, кошачий) запах.

При длительном течении фавуса нередко развивается рубцовая алопеция, вначале очагами на месте скутул, а затем диффузная, почти сплошная.

Клинические варианты фавуса характеризуются отсутствием скутул. Очаги могут быть представлены шелушением (сквамозный вариант) или пустулами и корками (импетигинозный вариант).

Картину, напоминающую фавус, могут давать также *T. violaceum*, *T. mentagrophytes var. quinckeanum* (мышиный фавус) и *M. gypseum*.

ИНФИЛЬТРАТИВНО-НАГНОИТЕЛЬНАЯ ФОРМА ДЕРМАТОФИТИИ

Для инфильтративно-нагноительной формы микроспории и трихофитии характерно выраженное воспаление с преобладанием пустул и формированием крупных образований — керионов. Керион представляет собой болезненный плотный очаг эритемы и инфильтрации диаметром до 6–8 см. Он имеет выпуклую форму, выглядит ярко-красным или синюшным, с четкими границами и бугристой поверхностью. Впоследствии очаг инфильтрации размягчается. Керион покрыт многочисленными пустулами и эрозиями, часто скрытыми под гнойно-геморрагическими корками. Характерны расширенные устья фолликулов, из которых при надавливании выделяется желтый гной. Подобную картину сравнивают с медовыми сотами (*kerion*). Волосы в очаге частично выпадают, обламываются и легко удаляются. Гнойные рыхлые корки склеивают уцелевшие волосы, отторгающиеся вместе с корками.

Керион часто сопровождают общие явления — лихорадка, недомогание, головная боль. Развивается болезненный регионарный лимфаденит (поражающий обычно заднешейные или заушные узлы). Кроме того, инфильтративно-нагноительная форма часто сопровождается дерматофитидами — от папулезной и экзематоидной сыпи до узловатой эритемы.

Заболевание склонно к саморазрешению, однако на месте очага остается рубцовая алопеция.

ДЕРМАТОФИТИИ ОБЛАСТИ БОРОДЫ И УСОВ

Микоз в области бороды и усов протекает в двух вариантах, обычно называемых поверхностным и глубоким. Характерен глубокий вариант, аналогичный инфильтративно-нагноительной форме трихофитии (рис. 7-6).

При нем преобладают крупные узлы синюшно-красного цвета с четкими границами и бугристой поверхностью, аналогичные кериону. На фоне эритемы и инфильтрации располагаются многочисленные пустулы, при слиянии образующие абсцессы. Вскрываясь, пустулы отделяют гной, выходящий также при надавливании и удалении волоса. Волосы в очаге тусклые, ломкие, легко и без боли извлекаются. Слияние гнойных очагов может приводить к образованию свищей. Несмотря на выраженные воспалительные явления, очаги, как правило, безболезненны, располагаются обычно асимметрично, могут быть единичными или множественными, часто локализованы на шее, подбородке и нижней губе, однако в области усов также возможны островоспалительные явления.

Инфильтративно-нагноительный вариант нередко сопровождается регионарным лимфаденитом, лихорадкой и недомоганием.

Заболевание склонно к саморазрешению в течение нескольких месяцев в исходе нелеченной *tinea barbae*.

Поверхностный вариант иногда напоминает микоз гладкой кожи или трихофитийную гранулему Майокки. При руброфитии в области усов или бороды располагаются эритематозные перифолликулярные узелки. В центре элементов находятся тусклые волосы, часто обламывающиеся у поверхности кожи. Исходом заболевания также может стать алопеция, но менее обширная, приуроченная к центру элементов сыпи. Подобную картину могут давать и инфекции, вызванные зоофильными *Trichophyton spp.*

Дерматофитии ногтей и онихомикозы

Современная классификация онихомикоза, принятая в зарубежной литературе, была предложена N. Zaias в 1972 г. на основании 3 вариантов проникновения и распространения гриба в ногтевой пластинке, т.е. особенностей патогенеза. Согласно данной классификации, клинические формы онихомикоза включают:

- ✧ дистальную (дистально-латеральную) подногтевую;
- ✧ поверхностную (поверхностную белую);
- ✧ проксимальную подногтевую.



Рис. 7-6. Инфильтративно-нагноительная дерматофития области бороды и усов (сикоз паразитарный) (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Впоследствии европейскими авторами к этой классификации были добавлены тотальная дистрофическая форма и эндоникс-онихомикоз.

Повсеместное изменение этиологической структуры онихомикозов, распространение недерматофитных инфекций с проявлениями, аналогичными дерматофитным, более не позволяют соотносить какие-либо клинические формы заболевания с определенной этиологией. Так, поверхностной форме онихомикоза в целом соответствует эпидермофития ногтей. Тем не менее как *T. mentagrophytes var. interdigitale* и *E. floccosum* могут вызывать дистально-латеральную форму онихомикоза, так и поверхностная форма может быть вызвана *T. rubrum* или недерматофитными плесенями.

ДИСТАЛЬНАЯ ФОРМА ОНИХОМИКОЗА

Онихомикоз, вызванный дерматофитами, чаще всего протекает в дистально-латеральной подногтевой форме. Возбудителем данной формы, как правило, бывает *T. rubrum*.

Поражение ногтя начинается от краев ногтевого ложа. Вначале можно наблюдать онихолизис у свободного и боковых краев ногтя: пластинка теряет прозрачность, становясь белесой или желтой, край ногтя неровный, иногда крошится, истончается (рис. 7-7). Как правило, развивается подногтевой гиперкератоз, при этом ноготь выглядит утолщенным. Иногда процесс долгое время протекает в форме только краевого поражения, а иногда прогрессирует, захватывая все большие части ногтя (рис. 7-8). Чаще при этом заметны белые полоски, идущие от края ногтя к его проксимальной части. Конечной стадией заболевания оказывается поражение всей видимой поверхности ногтя и вовлечение в процесс матрикса, ведущее к дистрофии ногтя. Для пожилых пациентов характерны длительное течение процесса, выраженный гиперкератоз, истончение и неровности пластинки.

Вообще для инфекции, вызванной *T. rubrum*, характерно постепенное вовлечение всех ногтей на ногах. Ногти на руках поражаются реже. В этом случае так называемый синдром одной кисти и двух стоп проявляется в отношении онихомикоза поражением всех или почти всех ногтей стоп и нескольких ногтей одной рабочей, т.е. обычно правой кисти, что предполагает самозаражение. Онихомикозу стоп (кистей) предшествует более или менее продолжительное течение руброфитии кожи, как правило, поражающей подошвы (ладони) в сквамозно-гиперкератотической форме.

ПОВЕРХНОСТНАЯ ФОРМА ОНИХОМИКОЗА

Поверхностная форма онихомикоза редко бывает вызвана *T. rubrum*. Ее основной возбудитель — *T. mentagrophytes var. interdigitale*.

При поверхностной форме почти всегда поражается только дорсальная поверхность ногтевой пластинки. Все начинается с образования небольших белых пятен и полосок на поверхности пластинки, отчего за рубежом заболевание называют поверхностным «белым» онихомикозом. Пятна со временем захватывают все большую поверхность пластинки и изменяют цвет с белого на желтый, «охряный» (рис. 7-9). В том, что поражения поверхностны, можно убедиться, соскабливая их. Пластинка становится шероховатой, рыхлой. Вовлечение всей поверхности ногтя (*pseudoleuconychia mycotica*) следует отличать от истинной лейконихии. Поверхностный белый онихомикоз обычно наблюдается на ногте большого пальца ноги, реже — на ногте мизинца и почти никогда — на ногтях кистей. В редких случаях поверхностная форма наблюдается вместе с дистальной формой.

ПРОКСИМАЛЬНАЯ ФОРМА ОНИХОМИКОЗА

Проксимальная подногтевая форма дерматофитного онихомикоза встречается редко. Обычно ее возбудителем бывает *T. rubrum*, очень редко — другие дерматофиты (*E. floccosum*, *T. schoenleinii* и др.). Случаи заболевания были описаны за



Рис. 7-7. Онихомикоз, медиальная форма (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).



Рис. 7-8. Онихомикоз, дистальная форма (наблюдение доц. Васеновой В.Ю.).

рубежом у больных СПИДом с распространенной инфекцией кожи и быстрым вовлечением ногтей как на руках, так и на ногах. Заболевание считают индикатором иммунодефицитного состояния. Мы наблюдали случаи руброфитии ногтя I пальца кисти, протекающие в проксимальной форме у больных хроническим кожно-слизистым кандидозом.

Классическая проксимальная форма проявляется тем, что в области полулуния ногтя возникает белое пятно, со временем продвигающееся к свободному краю. Может развиваться онихолизис (цвет в этом случае иногда изменяется на желтый). Гиперкератоз для проксимальной формы не характерен (рис. 7-10).

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОНИХОМИКОЗА

Для объективной оценки тяжести онихомикоза, учитывая его клинико-патогенетические особенности и физиологические характеристики ногтя, нами предложен индекс КИОТОС, который служит универсальной системой принятия терапевтических решений при онихомикозе. В основу системы КИОТОС положены наиболее значимые клинические характеристики онихомикоза и факторы, определяющие скорость роста ногтя.

При выборе и определении длительности лечения онихомикоза необходимо учитывать клиническую форму заболевания, выраженность подногтевого гиперкератоза при его дистальной форме, а также степень вовлечения ногтя, т.е. длину пораженной дистальной части ногтя от свободного края ($^1/_3$, $^2/_3$ ногтевой пластинки и тотальное поражение). Кроме того, в системе КИОТОС учитываются локали-



Рис. 7-9. Поверхностный белый онихомикоз (наблюдение доц. Васеновой В.Ю.).



Рис. 7-10. Проксимальная форма онихомикоза (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

зация поражения (кисти/стопы) и возраст пациента как факторы, определяющие скорость роста ногтей.

Индекс КИОТОС рассчитывается по единой формуле — произведению клинической и ростовой составляющих. Значения КИОТОС представляют перечень постепенно возрастающих чисел от 1 до 30.

Чтобы избежать вычисления КИОТОС с помощью расчетной формулы или таблицы значений, разработано особое устройство — расчетная линейка (рис. 7-11). Система КИОТОС позволяет определить подход к лечению, основываясь на объективных клинических характеристиках заболевания, а также рассчитать приблизительную продолжительность системного лечения.

Дерматофитии кистей

Поражается, как правило, только одна кисть рабочей руки, обычно правая. При сочетании с микозом стоп состояние называют синдромом двух стоп и одной кисти.

Основные разновидности дерматофитии кистей — сквамозная, или гиперкератотическая, и дисгидротическая, или экзематоидная. Другие разновидности, выделяемые некоторыми авторами, относят к поражению тыльной стороны кисти.

Наиболее характерна сквамозная форма дерматофитии кистей (рис. 7-12). Это хроническое состояние, не склонное к ремиссии без лечения. В большинстве случаев преобладает мелкопластинчатое шелушение, особенно выраженное в складках кожи, с наличием трещин. Ладонь часто выглядит как бы присыпанной мукой. Эритема, как правило, умеренная. Начинается сквамозная форма с появления одного или нескольких эритематозных пятен или пузырьков с быстро отше-

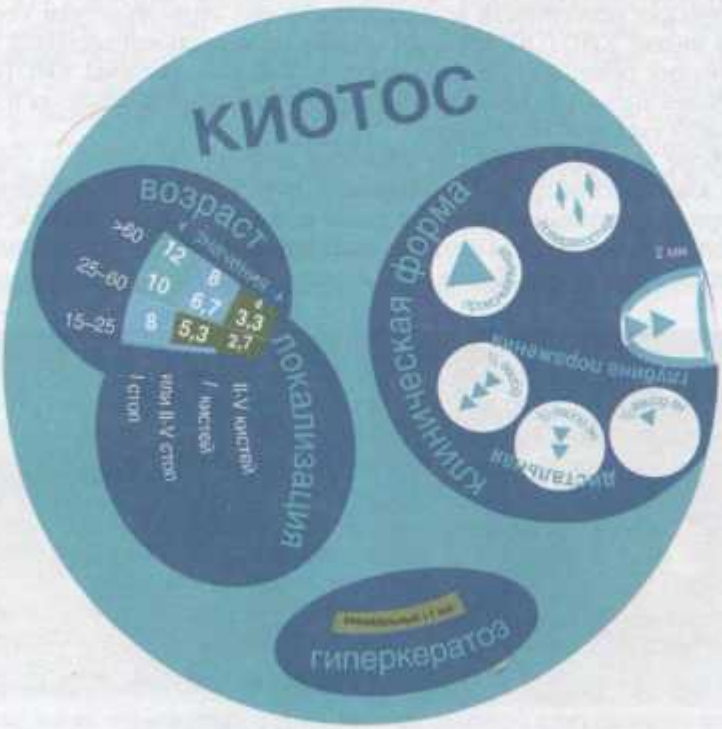

Рис. 7-11. Расчетная линейка индекса КИОТОС (проф. Сергеева Ю.В.).



Рис. 7-12. Сквамозная форма рубромикоза кистей (наблюдение доц. Васеновой В.Ю.).

лушивающейся поверхностью. Больные иногда пытаются избавиться от чешуек, используя косметические средства или частое мытье рук, что, естественно, не помогает, но может «размыть» типичную клиническую картину.

Впоследствии очаг может распространяться на тыл кисти, образуя папулы и бляшки, иногда с характерным четким валиком. Длительное течение зачастую сопровождается поражением ногтей на руках. Нередки субъективные проявления: зуд, а при появлении трещин — и болезненные ощущения.

При дисгидротической форме на ладони, ее краях, ладонной и боковой поверхности пальцев кисти появляются пузырьки, часто группирующиеся, иногда с образованием колец. На ладони обычно пузырьки единичные и более крупные. При вскрытии пузырьков можно увидеть красную поверхность эрозии, ограниченной шелушащимся краем. При более остром течении дисгидротической формы пузырьки возникают на отечном и гиперемированном фоне, распространяются по периферии и сливаются с образованием пузырей. Субъективные ощущения при данной форме — зуд, жжение и болезненность.

Течение дисгидротической формы хроническое, со сменяющимися периодами ремиссий и обострений.

Обе формы дерматофитии кистей могут осложняться импетигинизацией, присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Как правило, у больных с любой формой дерматофитии кистей, вызванной *T. rubrum*, уже есть дерматофитный микоз и онихомикоз стоп, а нередко — и руброфития паховых складок или гладкой кожи.

Дерматофитии стоп

Выделяют следующие формы микоза стоп:

- межпальцевую;
- сквамозную;
- дисгидротическую;
- острую.

Возможны смешанные типы. Некоторые отечественные авторы выделяют также стертую форму как начало других форм, проявляющуюся минимальными симптомами. Зарубежные авторы вместо дисгидротической выделяют везикулобуллезную, или «воспалительную», форму, вместо острой — язвенную. Основные разновидности микоза стоп — сквамозная и межпальцевая.

СКВАМОЗНАЯ ФОРМА

Сквамозную форму называют также гиперкератотической при выраженном гиперкератозе (рис. 7-13). Характерно шелушение свода стоп на слабогиперемии-



Рис. 7-13. Гиперкератотическая форма рубромикоза (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

рованном фоне. Для начальных стадий сквамозной формы типично умеренное шелушение подошвы и межпальцевых складок, небольшие трещины.

Впоследствии очаг распространяется на латеральные поверхности стоп, сгибательные и боковые поверхности пальцев, где заметна граница из отслоившегося эпидермиса (рис. 7-14). При распространении на гладкую кожу наблюдается типичный для *tinea corporis* периферический валик. Поражение стопы может быть сплошным, наподобие подследника или индейского чулка — «мокасиновый тип», или в виде очагов, пятен. Гиперкератоз выражен на участках, несущих наибольшую нагрузку: у основания I и V пальцев и по боковым краям. Иногда на этих участках есть плотные гиперкератотические наслоения, напоминающие мозоли.

Чаще всего сквамозная форма наблюдается при руброфитии. Сквамозная форма отличается хроническим постоянным течением. Одновременно с поражением кожи можно наблюдать дерматофитный онихомикоз многих ногтей стоп.

МЕЖПАЛЬЦЕВАЯ ФОРМА

Эта широко распространенная форма *tinea pedis* характеризуется появлением мацерации и трещин в четвертой, реже в третьей межпальцевых и подпальцевых складках (рис. 7-15).



Рис. 7-14. Сквамозная форма рубромикоза (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).



Рис. 7-15. Интертригинозная форма микоза (наблюдение доц. Васеновой В.Ю.).

Из-за частого сходства с опрелостью межпальцевую форму называют также интертригинозной.

В межпальцевой складке на фоне отека и гиперемии наблюдают четко отграниченный участок белесой мацерированной кожи, иногда бахромкой окружающей трещину в середине складки. Под мацерированной кожей находится красная поверхность эрозии. Высыпания нередко болезненны, сопровождаются зудом и жжением, имеют неприятный запах. Возможны более острое течение, образование эрозий и глубоких трещин, мокнутие. В таких случаях нередко бывает присоединение бактериальной (грамотрицательной) инфекции.

При хронической межпальцевой форме часто поражаются ногти. Поскольку данную форму часто вызывает *T. mentagrophytes var. interdigitale*, иногда она сочетается с поражением ногтей на I и V пальцах и поверхностной формой онихомикоза.

ДИСГИДРОТИЧЕСКАЯ ФОРМА

Дисгидротическая форма проявляется многочисленными пузырьками, расположенными на коже свода и нижнебоковой поверхности стопы, а также в межпальцевых складках. Процесс начинается, как правило, из области межпальцевых складок (рис. 7-16).

Пузырьки разного размера, с толстой покрышкой и прозрачным содержимым располагаются чаще на фоне негиперемированной кожи. Они встречаются группами и нередко сливаются с образованием многокамерных и крупных пузырей. После вскрытия пузырей остаются быстро подсыхающие эрозии с неровным краем. По перифирии вскрывшихся пузырьков образуются новые. Возможны присоединение бактериальной инфекции, образование пустул, лихорадка, регионарный лимфаденит. При дисгидротической форме встречают и дерматофитиды, дисгидротические пузырьковые высыпания на коже стоп и кистей. Характерно хроническое волнообразное течение с обострениями весной и осенью, сопровождающимися выраженным зудом.

Дисгидротическую форму чаще вызывают *T. mentagrophytes var. interdigitale*.



Рис. 7-16. Дисгидротическая форма микоза (наблюдение доц. Васеновой В.Ю.).

ОСТРАЯ ФОРМА

Острая дерматофития стоп проявляется эритемой, отечностью, выраженной мацерацией с образованием пузырьков и пузырей, обильной десквамацией с образованием эрозий и язв. При острой форме часто присоединяется вторичная инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями. Развиваются регионарный (пахово-бедренный) лимфаденит и лимфангит, общие симптомы (лихорадка, недомогание).

Острая форма также часто сочетается с дисгидротической аллергической реакцией — дерматофитидами.

Дерматофитии гладкой кожи

Основные клинические характеристики типичного очага дерматофитии гладкой кожи следующие:

- ✧ четкие границы;
- ✧ периферический рост;
- ✧ кольцевидная форма с воспалительным валиком на периферии;
- ✧ разрешение воспалительных явлений в центре очага.

Таким образом, «усредненная» картина дерматофитии гладкой кожи представлена эритематозными бляшками с четкими границами, приподнятым краем и шелушением, более выраженным по периферии. Как и всякое инфекционное заболевание кожи, дерматофития отличается асимметрией очагов. Сыпь может сопровождаться зудом.

Микроспория, трихофития и руброфития гладкой кожи имеют ряд дополнительных признаков.

Очаги при зоонозной микроспории обычно небольшие, по форме напоминают медальон (рис. 7-17). Воспалительные явления выражены, часто в очаге имеются пузырьки и пустулы. При антропонозной микроспории, вызванной *M. ferrugineum*, очаги крупнее, склонны к периферическому росту, формируют картину «кольца в кольце» (рис. 7-18). Для очагов зоонозной микроспории у детей характерно расположение на участках кожи туловища, закрытых одеждой. Это объясняют тем, что дети часто греют животное под одеждой или берут его в постель.



Рис. 7-17. Инфильтративная форма микроспории гладкой кожи лица (*M. canis*) (наблюдение доц. Богуша П.Г.).

Для трихофитии гладкой кожи более характерно расположение очагов на открытых участках кожи, конечностях и вообще областях, подверженных трению и травматизации. Свежие очаги типичны для *tinea circinata*, при хроническом течении четкость границ очага часто утрачивается, преобладает шелушение.

Трихофития и микроспория гладкой кожи нередко сочетаются с поражением волосистой части головы.

Руброфития гладкой кожи — основная современная форма *tinea corporis*. Для нее закономерно сочетание поражения гладкой кожи с микозом стоп,

онихомикозом, реже – с микозом крупных складок и ладоней. Очаги на гладкой коже могут располагаться где угодно, но часто распространяются из области крупных складок, с подошв и ладоней. Характерны периферический рост и слияние очагов с образованием сплошной области умеренной эритемы и шелушения с общей фестончатой границей (рис. 7-19).

Клиническими вариантами *tinea corporis* чаще всего бывают трихофитийная гранулема Майокки и *tinea faciei*, а также *tinea incognito*.

Трихофитийная гранулема Майокки чаще всего оказывается фолликулярной формой руброфитии гладкой кожи. Она, как правило, наблюдается у женщин. Очаги – группы перифолликулярных папул – обычно располагаются на голенях. Это связывают с внесением возбудителя в волосяные фолликулы при эпиляции.

Tinea faciei – локализация очагов на лице. Встречается и при руброфитии, и при микроспории, и при трихофитии (в последних случаях – при распространении с волосистой части головы). Для очагов *tinea faciei* характерны менее резкие границы, особенно в связи с использованием косметических средств. Данную форму выделяют в связи с тем, что в 70% случаев ее диагноз ставится не сразу. Заболевание принимают за СКВ, реже – за другие типичные для данной локализации дерматозы. Отличить от других дерматозов *tinea faciei* помогают пузырьки, шелушение в очаге асимметрия, т.е. локализация очага только на одной стороне лица.



Рис. 7-18. Микроспория гладкой кожи, вызванная *M. ferrugineum* (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).



Рис. 7-19. Рубромикоз гладкой кожи (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Tinea incognito — дерматофития гладкой кожи, своевременно не распознанная и леченная местными глюкокортикоидами. Характерно расположение очагов на лице, тыле кистей, в паховых складках (в данном случае *tinea incognito* относится столько же к дерматофитии гладкой кожи, сколько к микозу паховых складок). В очагах *tinea incognito* типичная картина с периферическим валиком и шелушением стирается, формируются глубокие узелковые элементы. Впоследствии в связи с частым применением глюкокортикоидов, дающих лишь кратковременный эффект, к клинической картине добавляются атрофия кожи, гиперпигментация и телеангиэктазии.

Довольно редкой клинической формой бывает глубокая инфильтративно-нагноительная дерматофития, вызванная зоофильными и геофильными видами.

Черепитчатый микоз

Заболевание с очень характерной клинической картиной. Для него типичны распространенные кольцевидные очаги шелушения. Вначале образуется коричневатое пятно, в центре которого возникает шелушение. По мере роста очага в его середине начинается новая волна шелушения, что со временем приводит к образованию мишеневидных концентрических колец. Новые волны шелушения находят на предыдущие, располагаясь наподобие кровельной черепицы (лат. *imbrex*), что объясняет название болезни (рис. 7-20).

Черепитчатый микоз поражает гладкую кожу туловища и конечностей. Распространение и слияние очагов приводит к поражению большей части кожного покрова. Больные выглядят как бы покрытыми чешуей со сложным рисунком («люди-рыбы»).

Сыпь сопровождается зудом, нередко приводящим к лихенификации. Наблюдается также депигментация очагов поражения.

Паховая дерматофития

Для заболевания типичны эритематозные шелушащиеся пятна (бляшки) в области паховых складок. Очаг распространяется на внутреннюю поверхность бедра, низ живота и ягодицы. Высыпания зачастую симметричны. При этом, как правило, мошонка не выглядит измененной. Тем не менее кожа мошонки, как правило, инфицируется, причем нередки инфекции только этой локализации с минимальными проявлениями.



Рис. 7-20. Черепитчатый микоз (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).



Рис. 7-21. Эпидермофития паховая (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).



Рис. 7-22. Руброфития паховая (наблюдение доц. Васеновой В.Ю.).

Очаги *tinea cruris* четко очерчены, по краям наблюдается общий для дерматофитий гладкой кожи воспалительный валик, нередко состоящий из пузырьков (*eczema marginatum*). Общий умеренно эритематозный фон впоследствии, начиная с центра очага, сменяется буроватым (гиперпигментация после воспаления) (рис. 7-21).

Шелушение при *tinea cruris* умеренное и малозаметно при длительном течении и у ранее леченых пациентов (рис. 7-22).

Высыпания часто сопровождаются зудом. У больных с атопической предрасположенностью возможно развитие лихенификации. Зуд приводит также к образованию элементов-отсевов по периферии очага, сливающихся с ним впоследствии.

Возможно распространение инфекции на другие крупные складки и гладкую кожу, особенно при руброфитии. Кроме того, при руброфитии нередко уже есть очаг *tinea pedis* и/или онихомикоза.

Лабораторная диагностика

Основной принцип лабораторной диагностики дерматофитии — обнаружение мицелия возбудителя в патологическом материале. Этого достаточно для подтверждения диагноза и начала лечения. Выделение культуры и определение вида гриба проводят редко: в эпидемиологических целях или при лечении препаратами с узким или неоднородным спектром действия (гризеофульвин, тербинафин).

Патологический материал (чешуйки кожи, волосы, фрагменты ногтевой пластинки) перед микроскопированием подвергают «просветлению», т.е. обработке раствором щелочи. При этом роговые структуры растворяются и в поле зрения остаются только массы гриба. Диагноз подтверждается, если в препарате видны нити мицелия или цепочки артроконидиев (рис. 7-23). В лабораторной диагностике дерматофитии волосистой части головы учитывают также расположение элементов гриба относительно стержня волоса. Если споры расположены снаружи (характерно для видов *Microsporum*), то такой тип поражения называют эктотрикс, а если внутри (характерно для видов *Trichophyton*) — эндотрикс. Окончательную идентификацию дерматофитов проводят по морфологическим особенностям. При необходимости проводят дополнительные тесты (уреазная активность, образование пигмента на специальных средах, потребность в питательных добавках и др.). Для быстрой диагностики микроспории используют также люминесцентную лампу Вуда, в лучах которой элементы гриба в очагах микроспории дают светло-зеленое свечение.

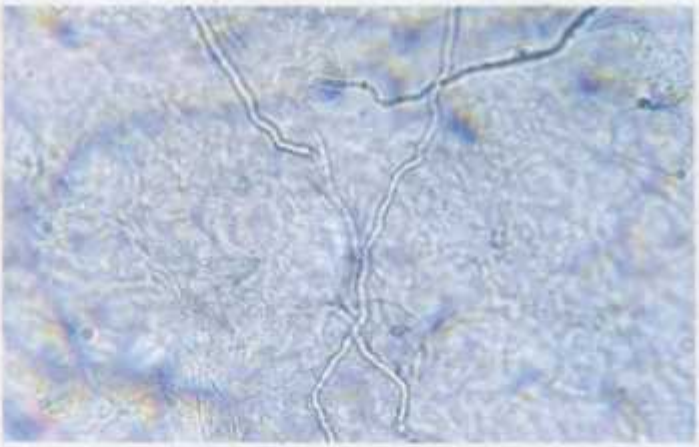

Рис. 7-23. Нити мицелия *Trichophyton rubrum* (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Лечение

ДЕРМАТОФИТИИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ И ОБЛАСТИ БОРОДЫ

Местное лечение большинства форм *tinea capitis* неэффективно. Именно поэтому до появления пероральных системных антимикотиков больных детей изолировали, чтобы не заразить остальных членов детского коллектива, а в лечении применяли различные методы эпиляции. Одно время эпиляцию проводили даже с помощью такого метода, как облучение рентгеновскими лучами (предлагается в руководстве под ред. С.Т. Павлова, 1961, с. 257–258). За рубежом госпитализацию больных и эпиляцию более не практикуют, однако в отечественной практике это один из основных методов лечения.

Основным методом воздействия при дерматофитии волосистой части головы служит системное лечение. При этом могут быть использованы гризеофульвин, тербинафин, итраконазол и флуконазол (табл. 7-2).

Таблица 7-2. Схемы системной терапии микроспории и трихофитии волосистой части головы

Препарат	Суточная доза	Продолжительность лечения, нед
Гризеофульвин	10–15 мг/кг**	6–12, 6–8**
Тербинафин	<20 кг — 62,5 мг*	–
Тербинафин	<40 кг — 125 мг*	–
Тербинафин	>40 кг — 250 мг*	6–4
Итраконазол	3–5 мг/кг	4–6
Флуконазол	3–6 мг/кг	4

* Дозы, используемые за рубежом.

** Есть данные об эффективности повышения дозы до 20 мг/кг.

Гризеофульвин остается стандартом лечения дерматофитий волосистой части головы. Дозы гризеофульвина, используемые отечественными и зарубежными врачами, различны. Это связано как с преобладанием *M. canis* в РФ и антропофильных *Trichophyton spp.* — на Западе, так и разным составом и качеством само-

го препарата. В частности, за рубежом применяют микронизированный (форте) и ультрамикронизированный гризеофульвин, суточные дозы которого меньше. *M. canis* менее чувствителен к гризеофульвину, чем *Trichophyton spp.* Возможно, играют роль и сроки лечения, ограниченные рамками госпитализации.

Стандартная суточная доза гризеофульвина для лечения микроспории — 22 мг/кг. Для улучшения всасывания и накопления препарата рекомендуют принимать его с растительным маслом, разделяя суточную дозу на 3–4 приема. Доза не должна превышать 1 г/сут. Стандартный курс лечения микроспории гризеофульвином — 1,5–2 мес. В детских стационарах, куда госпитализируются больные микроспорией, лечение, как правило, ведут до появления одного или двух отрицательных анализов микроскопии, после чего препарат назначают в той же дозе через день в течение 2 нед, а затем — еще 2 нед 2 раза в нед.

Маленьким детям гризеофульвин лучше назначать в виде суспензии (8 мл суспензии соответствуют одной таблетке 125 мг). При трихофитии рекомендуемая суточная доза гризеофульвина — 18 мг/кг, стандартная схема приема такая же.

За рубежом используют среднюю дозу 15 мг/кг в сут (ультрамикронизированного препарата — 10 мг/кг в сут). Взрослым назначают 500 мг/сут в течение 1–2 мес, при трихофитии — до отрицательных результатов микроскопии и посева. При микроспории предпочитают продление срока лечения. При лечении трихофитии изучали дозы 20 мг/кг в сут, а также лечение однократным назначением 1000 мг. Гризеофульвин используют более 40 лет, однако данных сравнительных исследований по его эффективности при трихофитии и микроспории недостаточно.

Тербинафин более эффективен, чем гризеофульвин, при лечении *tinea capitis* в целом, однако имеет тот же недостаток: меньшую активность против *M. canis*. Это вызывает расхождение отечественных и зарубежных рекомендаций, поскольку в Западной Европе и США под *tinea capitis* чаще подразумевают трихофитию, а в РФ — микроспорию. В частности, отечественными авторами отмечена необходимость повышения дозы при микроспории на 50% рекомендованной. По их наблюдениям, эффективные суточные дозы тербинафина (ламизила*) при микроспории: у детей с массой тела до 20 кг — 94 мг/сут (¾ таблетки 125 мг); до 40 кг — 187 мг/сут (1,5 таблетки 125 мг); более 40 кг — 250 мг/сут. Взрослым назначают дозы 7 мг/кг, не более 500 мг/сут. Продолжительность лечения — 6–12 нед.

За рубежом изучают более короткие схемы лечения: от 4 до 6–8 нед. Продление схемы рекомендуют при микроспории.

Итраконазол, по-видимому, одинаково эффективен против *Trichophyton* и *Microsporum spp.* У детей итраконазол (орунгал*) назначают в дозе 3–4 мг/кг в сут в течение 4–6 нед. Изучают эффективность пульс-терапии по 5 мг/кг в сут в течение 1 нед каждого месяца, всего 2–3 цикла. Детям с массой тела до 30 кг при пульс-терапии итраконазол назначают по 100 мг/сут; до 40 кг — через день по 100 и 200 мг (300 мг/2 сут); до 50 кг — 200 мг/сут; остальным — взрослую дозу. Оказалась эффективной схема с использованием итраконазола в дозе 100 мг/сут (взрослым — 200 мг/сут) в течение 4 нед, которая может послужить новым стандартом в лечении микроспории.

Опыт применения флуконазола (дифлюкана*) при дерматофитии волосистой части головы ограничен. Его назначали в дозах от 2 до 6 мг/кг в сут ежедневно в течение 4 нед или по 8 мг/кг в сут 1 раз в нед. Удобна для лечения детей суспензия флуконазола.

Применение местных средств в дополнение к системному лечению ненамного повышает ее эффективность. Местное воздействие может быть оправдано желанием быстрее очистить волосистую часть головы от возбудителя, чтобы обезопасить пациента для окружающих. Кроме того, наружные средства подходят для превентивного лечения контактировавших с больным и обработки носителей.

Современные противогрибковые шампуни (из них в РФ доступен 2% шампунь кетоконазола), на наш взгляд, предпочтительнее традиционных средств — настойки йода, салициловой кислоты + серы (серно-салициловая мазь*) и прочих, хотя стоят дороже и зачастую недоступны для лечения детей в стационарах. Шампунь с кетоконазолом может быть использован самостоятельно для лечения ранних стадий трихофитии волосистой части головы, однако убедительных доказательств этому нет. Для лечения контактировавших и носителей достаточно использовать шампунь 2 раза в нед.

В лечении инфильтративно-нагноительной дерматофитии остается ряд открытых вопросов. Так, не выяснена целесообразность назначения антибиотиков, а также местных и системных глюкокортикоидов для лечения присоединившейся бактериальной инфекции и купирования островоспалительных симптомов. Схему противогрибкового воздействия при нагноительных формах некоторые авторы советуют продлевать в 2–3 раза.

Мы полагаем, что для разрешения островоспалительных явлений при инфильтративно-нагноительной форме трихофитии хорошо подходят комбинированные препараты, содержащие глюкокортикоид, противогрибковое средство, а еще лучше — и антибиотик/антисептик, в частности, кремы бетаметазон + гентамицин + клотримазол (тридерм*), гидрокортизон + натамицин + неомицин (пимафукорт*), беклометазон + клотримазол (кандид Б*). Выраженное воспаление и дерматофитиды могут потребовать назначения системных глюкокортикоидов.

Для освобождения очагов от корок назначают компрессы, повязки, примочки и орошения с растворами антисептиков.

Лечение дерматофитии бороды и усов проводят так же, как и при *tinea capitis* у взрослых. Местное лечение неэффективно. Традиционным подходом служит назначение гризеофульвина в дозе 1–2 г/сут в течение 3–6 нед. Современные средства — итраконазол в дозе 200 мг/сут ежедневно в течение 4 нед или по 400 мг/сут двумя циклами пульс-воздействия и тербинафин в дозе 250 мг/сут в течение 4 нед — обещают высокую эффективность при данном заболевании, но изучены мало ввиду его нечастой встречаемости.

ДЕРМАТОФИТИИ НОГТЕЙ

Основой в выборе подхода к лечению служит клиническая оценка онихомикоза. Определяя степень поражения конкретного ногтя, врач делает заключение о том, адекватно ли будет в данном случае назначение системного или местного воздействия. При выборе подхода к лечению мы предлагаем применять индекс КИОТОС (табл. 7-3). В приближенном виде значение КИОТОС соответствует числу месяцев, в течение которых системный препарат должен находиться в ногте при концентрациях, превышающих минимальную подавляющую концентрацию для возбудителя.

Таблица 7-3. Подход к противогрибковому воздействию по КИОТОС

Индекс КИОТОС	Терапевтический подход
1–3	Показано местное лечение
3–6	Возможно местное или системное лечение по схемам для онихомикозов кистей
6–9	Показано системное лечение по схемам для онихомикозов кистей
9–12	Показано системное лечение по схемам для онихомикозов стоп
12–16	Показано системное лечение по схемам, превышающее продолжительность принятых для онихомикозов стоп
Более 16	Показано комбинированное лечение
Более 20	При комбинированном лечении желательно удаление ногтя

В определении КИОТОС при поражении нескольких ногтей следует исходить из максимальных значений. Например, если назначается системное лечение при поражении трех ногтей при КИОТОС 9, 12 и 18, следует рассчитывать сроки лечения для КИОТОС = 18 во избежание рецидива инфекции из неизлеченного ногтя. Альтернативный подход — местное воздействие по окончании системного (для ногтя с наибольшим КИОТОС, т.е. системное для 12, местное — для 18–12=6).

Местное противогрибковое монолечение можно назначать при КИОТОС в диапазоне 1–6. Этому соответствует поверхностная форма онихомикоза или дистальная форма при поражении не более $^1/_3$ длины ногтя. При значениях КИОТОС больше 3 (дистальная форма с поражением половины или не более $^2/_3$ длины ногтя) вероятность успешного лечения снижается, особенно на медленно растущих ногтях. Местное лечение целесообразно проводить и при поражении только одного или двух-трех ногтей. Редким показанием к местному воздействию служит устойчивость возбудителя онихомикоза ко всем системным препаратам.

Местное лечение онихомикозов обычно проводят в два этапа: сначала удаляют пораженные части ногтя (радикально — хирургическим путем или постепенно — механически или химически с помощью кератолитиков), а затем наносят противогрибковые препараты.

Среди последних следует отметить противогрибковые лаки для ногтей с аморолфином (лоцерил*) и циклопироксом (батрафен*). Существует комбинированный препарат, содержащий антимикотик и кератолитическое вещество (40% мочевина), — бифоназол + мочевина (микоспор*). При их отсутствии применяют другие антимикотики и антисептики, наносимые после первого (кератолитического) этапа, или в составе комбинированных препаратов экстемпорального приготовления — мочевинных или салициловых пластырей.

Местное противогрибковое лечение ведут до отрастания здоровой ногтевой пластинки.

Системное монолечение онихомикозов возможно при значениях индекса КИОТОС в диапазоне 3–16. Оно показано начиная с КИОТОС = 6, а вообще всегда — при проксимальной и дистальной форме онихомикоза с вовлечением больше $^1/_3$ ногтевой пластины. Тем не менее на выбор системного препарата могут оказывать влияние и другие факторы.

При дерматофитии ногтей может быть использован любой из системных антимикотиков, предназначенных для приема внутрь.

Таблица 7-4. Общепринятые схемы назначения системных противогрибковых препаратов

Препарат	Схема назначения	Суточная доза, мг	Продолжительность курса*, мес	
			ногти рук	ногти ног
Гризеофульвин	Стандартная (ежедневно)	1000	4–12	12–18
Тербинафин (ламизил*)	Укороченная (ежедневно)	250	1,5	От 3
Кетоконазол (низорал*)	Стандартная (ежедневно)	200	4–6	12–18
Итраконазол (орунгал*)	Пульс-терапия (1 нед/мес)	400	2	От 3
Флуконазол (дифлюкан*)	Пульс-терапия (1 сут/нед)	150	4–6	6–12

* Указана средняя продолжительность. Конкретную продолжительность курса определяют по КИОТОС.

Однако наиболее эффективны при онихомикозе современные антимикотики, применяемые по схемам укороченной и пульс-терапии. Преимуществом схем

короткого, прерывистого пульс-воздействия служит их безопасность в отношении побочных и токсических эффектов и удобство для пациента при сохранении высокой эффективности.

К ошибкам врача, неправильно назначающего потенциально высокоэффективные противогрибковые препараты, относят назначение препаратов без учета клинической картины и этиологии онихомикоза, использование неадекватных доз и сроков лечения, незнание индивидуальных особенностей пациента.

Несоблюдение больным предписанной схемы приема препарата — ошибка отчасти и врача, не разъяснившего ему значение строгого соблюдения схемы и не следящего за ее выполнением.

Бывают случаи, когда и при всесторонне обоснованном назначении, при соблюдении врачом и пациентом всех правил и рекомендаций не удается излечить онихомикоз и удалить гриб из пораженных ногтей. В этих случаях продлевают срок лечения, предпринимают замену одного препарата другим (например, тербинафина итраконазолом и наоборот), переходят к комбинированному лечению. Помимо назначения противогрибковых средств при лечении онихомикозов обязательно удаление пораженных частей ногтя различными способами (удалением ногтевой пластинки, кератолитиками, чисткой ногтевого ложа).

При комбинированном лечении онихомикозов стараются сочетать преимущества местного и системного воздействия, избегая недостатков каждого из этих методов. Комбинированное лечение необходимо при распространенном онихомикозе с выраженным гиперкератозом.

Мы выделяем две разновидности комбинированного этиотропного лечения: параллельную и последовательную. При параллельном комбинированном лечении оба препарата и системный, и местный — назначают одновременно. Продолжительность лечения ими может быть одинаковой или различной. В последнем случае системный препарат дают на ограниченное время, а местный назначают и после его отмены. Большинство изученных комбинированных схем (табл. 7-5) относятся именно к параллельному лечению.

Таблица 7-5. Параллельное комбинированное лечение онихомикоза

Системный препарат	Доза, мг/сут	Схема назначения	Местный препарат	Схема назначения
Флуконазол (дифлюкан*)	150	1 раз в нед в течение 3 мес	Аморолфин (лоцерил*)	1 раз в нед в течение 6 мес
Тербинафин (ламизил*)	250	10 дней с последующим 10-дневным интервалом в течение 4–5 мес	Аморолфин (лоцерил*)	1 раз в нед в течение 3 мес
Тербинафин (ламизил*)	250	10 дней с последующим 10-дневным интервалом в течение 3–5 мес	Циклопирокс (батрафен*)	1 раз в нед в течение 10 нед (3 мес)
Тербинафин (ламизил*)	250	Ежедневно в течение 1,5 или 3 мес	Аморолфин (лоцерил*)	1 раз в нед в течение 15 мес

С внедрением индекса КИОТОС стало возможным рассчитывать последовательные комбинации системных и местных препаратов. Сначала с помощью КИОТОС врач определяет необходимый принцип лечения. Если требуется комбинированное противогрибковое воздействие (КИОТОС от 12 до 20), то назначают системный противогрибковый препарат по стандартной схеме, например, 3 цикла пульс-воздействия итраконазолом или 3 мес укороченной схемы с тербинафином. Через 9–12 мес, в зависимости от значения КИОТОС, врач снова оценивает состояние ногтей. Если наступает клиническое улучшение и сохраняющиеся изменения

соответствуют КИОТОС менее 6, то назначают местное лечение до отрастания здоровой ногтевой пластинки.

В системе КИОТОС абсолютными показаниями к удалению пораженных частей ногтя относят значения выше 20. В этих случаях целесообразно сочетание кератолитического воздействия или удаления ногтя с коротким курсом системного лечения. Назначение стандартных схем в дополнение к удалению ногтевых пластин с помощью кератолитического пластыря и чисток ногтевого ложа оправдано лишь в тех случаях, когда поражено много ногтей, а удаляют ногтевые пластины лишь одного или нескольких (наиболее измененных или медленно растущих).

В остальных случаях достаточно назначения короткого курса системного антимикотика. Сочетание системного лечения с удалением ногтевых пластин проводят во избежание реинфекции в ноготь — проникновения возбудителя из других ногтей или окружающей кожи. Хирургическое удаление ногтевых пластин, на наш взгляд, имеет немного преимуществ перед кератолитиками как средство для удаления полостей, содержащих скопления гриба.

После удаления ногтевых пластин возможно лечение только местными противогрибковыми средствами до отрастания здорового ногтя, однако вероятность реинфекции в данном случае выше, чем при сочетании с системным лечением.

В качестве корригирующего воздействия при онихомикозе перспективны средства, способные ускорить отрастание ногтевой пластинки.

ДЕРМАТОФИТИИ КИСТЕЙ

Только наружное лечение очага дерматофитии кистей можно проводить, если:

- это единственный очаг на коже или очагов в других локализациях не более 2;
- не изменены ногти;
- очаг поражения ограничен, налицо начальная стадия инфекции;
- больной ранее не лечился.

Поскольку на практике подобное стечение обстоятельств бывает нечастым, приходится назначать системные препараты. Мы рекомендуем применять системное лечение во всех случаях дисгидротической и распространенной сквамозной формы, при зоонозной инфекции, всегда при одновременном вовлечении стоп.

Тем не менее если системные препараты недоступны, то можно назначить любой из современных местных антимикотиков в форме мази (например, с 1% клотримазолом), если нет мази — то кремы тербинафин, оксиконазол (мифунгар*), кетоконазол (низорал*), бифоназол + мочевина и др. Наружные препараты наносят после горячей ванны или под компресс. Можно также составить препарат с антимикотиком/антисептиком и умеренным содержанием кератолитического вещества, например, 3–5% салициловой кислоты. Подобные препараты целесообразно назначать вместе с системными. Распространенный очаг и плотная кожа ладоней заставляют наносить обычные препараты 2 раза в сут в течение не менее 4 нед.

При дисгидротической форме мази лучше не использовать, а применить кремы, в том числе комбинированные препараты типа бетаметазон + гентамицин + клотримазол, флуметазон + клиохинол (лоринден С*) и другие, содержащие глюкокортикоиды, до купирования субъективных симптомов и снижения воспалительных явлений. При выраженном зуде назначают антигистаминные препараты.

При системном лечении принципиально наличие других очагов дерматофитии. Если изменены ногти и необходимо системное лечение, ее общий срок рассчитывают по КИОТОС. Микоз кистей и стоп проходит во время лечения онихомикоза.

Если ногти не вовлечены, то назначают тербинафин в дозе 250 мг/сут в течение 2–6 нед или итраконазол одним циклом пульс-воздействия (по 200 мг 2 раза в сут в течение 1 нед).

ДЕРМАТОФИТИИ СТОП

Как и при микозе кистей, наружное лечение показано при изолированном поражении стоп и начальных стадиях инфекции.

Наружное лечение наиболее эффективно при межпальцевой форме микоза стоп. Применяют противогрибковые кремы и мази: тербинафин, кетоконазол, бифоназол + мочевина или любые другие. Стандартный срок наружного лечения — от 2 до 4 нед, однако лучше лечить до купирования всех клинических проявлений, а затем еще 1 нед. При выраженной мацерации, мокнутии и эрозиях показаны ножные ванны с растворами калия перманганата, примочки с растворами антисептиков. В последнее время появились высокоэффективные противогрибковые средства в форме аэрозолей, наиболее пригодные для интертригинозной формы. Из них в РФ доступны спреи миконазол (дактарин*) и тербинафин. При отсутствии современных противогрибковых средств назначают жидкость Кастеллани/фукорцин*, водные растворы анилиновых красителей.

При вторичной бактериальной инфекции (ее признаки — неприятный запах, болезненность), осложняющей межпальцевой микоз стоп, целесообразно применение местных имидазольных препаратов (клотримазола, миконазола, бифоназола + мочевины) или антисептиков.

В лечении сквамозной формы есть два подхода. Один из них — применение наружных противогрибковых средств вместе с кератолитиками, другой — системное лечение (при выраженном гиперкератозе также вместе с кератолитиками). При применении наружных антимикотиков начинают с кератолитического воздействия, назначая мази с 10–30% содержанием салициловой кислоты, под окклюзию (например, с помощью пластиковой пленки) или мазь бифоназол + мочевина (с 40% мочевиной). После удаления слоев гиперкератоза назначают противогрибковые мази. Лечение ведут не менее 4–6 нед.

Поскольку распространенный микоз стоп, как правило, сопровождается онихомикозом, системное лечение зачастую — средство выбора. Мы рекомендуем системное лечение также при поражении обеих стоп, при сквамозной форме, при всех случаях дисгидротической и острой формы, поражении кожи туловища или ладоней дерматофитами.

При поражении ногтей лечение ведут по схемам, принятым для онихомикоза стоп, ориентируясь по КИОТОС.

При поражении только кожи назначают тербинафин по 250 мг/сут в течение 2–4 нед, или итраконазол одним циклом пульс-воздействия (по 200 мг 2 раза в сут в течение 1 нед), или флуконазол в дозе 150 мг/сут в 1 раз в нед в течение 2–4 нед.

При дисгидротической форме целесообразно назначение антигистаминных средств. При выраженном обострении показано назначение глюкокортикоидов [бетаметазона (дипроспана*) одной инъекцией].

Ухудшение общего состояния, лимфаденит и лимфангит при острой форме требуют назначения системных антибиотиков широкого спектра действия.

ДЕРМАТОФИТИИ ГЛАДКОЙ КОЖИ

Наружное лечение показано при изолированном поражении гладкой кожи. При поражении пушковых волос, трихофитийной гранулеме Майокки, глубокой и инфильтративно-нагноительной дерматофитии, *tinea incognito* показано системное лечение. Мы рекомендуем его и при локализации очагов на лице, а также при распространенной руброфитии (хотя при ней, как правило, поражены и ногти).

Наружные противогрибковые препараты применяют в форме кремов или мазей, а также аэрозолей. Используют те же препараты, что и при лечении микоза стоп: тербинафин, кетоконазол, бифоназол + мочевина, спрей миконазола и др. Продолжительность наружного лечения составляет 2–4 нед или до исчезновения

клинических проявлений и еще 1 нед после того. Препараты следует наносить на очаг поражения и еще на 2–3 см кнаружи от его краев.

При одновременном поражении волосистой части головы или ногтей системное лечение ведут по соответствующим схемам (см. выше).

В остальных случаях при системном лечении назначают тербинафин по 250 мг/сут в течение 2–4 нед (в зависимости от возбудителя), и итраконазол одним циклом пульс-воздействия (по 200 мг 2 раза в сут в течение 1 нед), или флуконазол в дозе 300 мг 1 раз в нед в течение 2 нед.

ЧЕРЕПИТЧАТЫЙ МИКОЗ

Опыт лечения черепитчатого микоза современными препаратами ограничен. Ранее применяли гризеофульвин, причем были нередки рецидивы заболевания, а в традиционных общинах эндемичных очагов — и повторное заражение.

Рациональный подход к лечению завозных случаев *tinea imbricata* в РФ состоит, на наш взгляд, в назначении любого из современных системных антимикотиков по схемам, принятым в лечении микозов гладкой кожи. Это обеспечит эрадикацию возбудителя. В дополнение к системному лечению и 2–3 нед после нее желательна обработка противогрибковыми аэрозолями типа тербинафина.

ПАХОВАЯ ДЕРМАТОФИТИЯ

При отсутствии у пациента микоза стоп и онихомикоза эффективно местное противогрибковое лечение. Его проводят теми же препаратами и так же, как и при микозе гладкой кожи. Желательно назначение местных антимикотиков до клинического излечения, а потом еще в течение 1–2 нед.

В связи с возможным присоединением бактериальной инфекции желательно регулярно применять местные имидазольные антимикотики (например, 1–2% мазь клотримазола, крем или раствор бифоназол + мочевина, спрей миконазол и др.).

Системное лечение показано при безуспешном местном лечении, при обширности очага, наличии дерматофитидов, вовлечении фолликулов волос, островорспалительных явлениях. В тех случаях, когда нельзя исключить кандидоз в данной локализации, из системных средств предпочитают препараты широкого спектра, например, итраконазол по 100 мг/сут в течение 2 нед. При одновременном поражении ногтей или подошв лечение ведут по схемам, предусмотренным для этих локализаций.

Малассезиозы кожи

Название «*Malassezia*-инфекции» объединяет инфекционные заболевания, обусловленные грибами из рода *Malassezia*: разноцветный лишай, фолликулит и редкие диссеминированные инфекции. Поражения кожи, связанные с грибами рода *Malassezia*, включают не только перечисленные инфекции, но и, по мнению многих авторов, также и себорейный дерматит, и некоторые формы хронических дерматозов.

ЭТИОЛОГИЯ

От больных разноцветным лишаем выделялись разные виды *Malassezia: M. globosa* (считают возбудителем), а также *M. sympodialis и M. furfur*. Ранее возбудителем называли вид *Pityrosporum orbiculare* (рис. 7-24).



Рис. 7-24. Клетки *Malassezia*, электронная микроскопия (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Malassezia-фолликулит могут вызывать те же виды *Malassezia*, что и разноцветный лишай. Согласно новой номенклатуре рода *Malassezia*, точная видовая этиология фолликулита не изучена. Отдельные исследования указывают на роль *M. globosa*, а у больных на фоне иммунодефицита выделяли *M. furfur* и *M. pachydermatis*. Ранее считалось, что *Malassezia*-фолликулит вызывают овальные формы (*Pityrosporum ovale*).

ЭКОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Грибы *Malassezia* обитают на коже человека и теплокровных животных. Считается, что не менее 90% всего населения — носители *Malassezia*. На коже человека наибольшую плотность колонизации кожи отмечают в богатых сальными железами участках: в области волосистой части головы (особенно около ушей), на лице и посередине груди и спины, а также в области гениталий. Степень колонизации в этих участках составляет не менее 1104 КОЕ/мл. Интенсивность колонизации изменяется с возрастом: она крайне низка у новорожденных и затем постепенно повышается к пубертатному периоду по мере возрастающей активности сальных желез. На качественные и количественные характеристики колонизации могут влиять климатогеографические условия, чем объясняют большую вероятность носительства и развития разноцветного лишая в жарких странах. По данным отечественных, североамериканских и европейских авторов, на коже здоровых лиц преобладают *M. sympodialis* и *M. globosa*, в сообщениях японских авторов несколько чаще, чем в других, упомянуты *M. furfur* и *M. restricta*. Помимо возможной зависимости видовой структуры колонизации от географических или этнических факторов отмечают разное распределение видов *Malassezia* на различных участках тела. Так, на коже туловища (особенно спины) чаще выделяют *M. sympodialis*, на волосистой части головы — *M. restricta*, а *M. globosa* может почти с равной частотой обнаруживаться в любой локализации.

Среди представителей рода *M. pachydermatis* крайне редко находят у человека. Этот, а также и другие виды *Malassezia* могут быть компонентами микробиоты разных млекопитающих и птиц. Выделение *M. pachydermatis* от здоровых лиц считают случайным носительством.

Таким образом, *Malassezia*-инфекции кожи и *Malassezia*-ассоциированные дерматозы в целом можно считать оппортунистическими, обусловленными активацией эндогенного источника на фоне действия предрасполагающих факторов.

Разноцветный лишай распространен повсеместно, поражая до 10% населения. В жарких странах он встречается чаще. В средних широтах большинство случаев заболевания приходится на летний период. Болеют чаще взрослые и молодые люди; пик заболеваемости приходится на 20-летний возраст; у детей и пожилых заболевание бывает редко. Передача возбудителя от больного разноцветным лишаем или носителя возможна в принципе через общую постель, одежду, белье, однако в большинстве случаев источник инфекции эндогенный. Поэтому разноцветный лишай не считают контагиозным заболеванием. Предрасполагающими состояниями некоторые авторы считают ятрогенные иммунодефициты (при пересадке органов, назначении глюкокортикоидов), а среди возможных — беременность и гормональную контрацепцию. В отличие от себорейного дерматита, разноцветный лишай не считается ВИЧ-ассоциированной инфекцией.

Не исключена наследственная предрасположенность к заболеванию. Как профессиональное заболевание разноцветный лишай может чаще встречаться у лиц, занятых физическим трудом, сильно потеющих.

МОРФОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Родовое имя *Malassezia* впервые было предложено в 1889 г., но фактически до настоящего времени для возбудителя разноцветного лишая сохранялось назва-

ние, предложенное Sabouraud (1904), — *Pityrosporum*. Для микроорганизмов, выделенных с волосистой части головы, использовали термин «*Pityrosporum ovale*». Для возбудителя разноцветного лишая было предложено название «*Pityrosporum orbiculare*». Сейчас все эти термины вновь объединены в одно родовое имя — *Malassezia*. Этот род в настоящее время насчитывает 7 видов: *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. restricta* и *M. obtusa*. В последнее время выделяют новые виды *Malassezia* — *M. dermatis* и *M. equi*.

Род *Malassezia* объединяет несовершенные дрожжевые грибы — базидиомицеты. Одной из характеристик большинства видов *Malassezia* считают липофильность — потребность в источнике липидов для роста. Не требует содержания липидов в питательной среде только *M. pachydermatis*. Размножаются *Malassezia* путем почкования, дочерние клетки отпочковываются на одном полюсе материнской клетки, оставляя рубчик. *Malassezia* отличаются полиморфизмом, заключающимся в различной форме клетки (круглой или овальной) у представителей одного рода и даже вида, и в способности к образованию мицелиальных форм.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ К АНТИМИКОТИКАМ

В лечении *Malassezia*-инфекций уже длительное время используется кетоконазол. В последнее время назначают также современные триазольные антимикотики: итраконазол и гораздо реже — флуконазол. Несмотря на внедрение новых средств, кетоконазол продолжают считать наиболее активным препаратом в отношении *Malassezia*. Назначение указанных препаратов в последние годы обосновано с помощью определения чувствительности *in vitro*. Общие МПК *Malassezia* для кетоконазола составляют 0,02 мг/л, для итраконазола — 0,05 мг/л и для флуконазола — 0,09 мг/л. В сравнении с другими местными имидазольными производными (бифоназолом, клотримазолом) кетоконазол также обладает более высокой активностью по отношению к *Malassezia*. Сравнительное тестирование чувствительности разных видов *Malassezia* не выявило каких-либо четких различий. Невысокой чувствительностью *Malassezia* к тербинафину объясняют неэффективность системного лечения данным препаратом.

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ

Способность *Malassezia* к адгезии к клеткам эпидермиса в патогенезе инфекции не расценивают так высоко, как для *Candida spp*. В качестве одного из факторов патогенности рассматривали липофильность *Malassezia*, т.е. наличие у них липаз и других подобных ферментов. Тем не менее способность расщеплять липиды, необходимая для роста этих грибов, служит фактором патогенности лишь условно в той мере, в которой она обеспечивает рост колоний *Malassezia* на коже. Патогенные свойства *Malassezia* во многом связывают со способностью этих дрожжевых грибов переходить в мицелиальную форму (в частности, для *M. globosa* при разноцветном лишае). При разноцветном лишае *Malassezia*, по-видимому, разрушают клетки эпидермиса, а не просто проникают между ними.

ПАТОГЕНЕЗ И ИММУНИТЕТ

Многие аспекты патогенеза и патогенных свойств *Malassezia* до настоящего времени неясны. Оппортунистическая природа разноцветного лишая и других ассоциированных заболеваний предполагает наличие факторов макроорганизма, контролирующих содержание колоний *Malassezia* на коже и препятствующих развитию инфекции или иной реакции. В этом отношении следует заметить, что само существование *Malassezia*-ассоциированных воспалительных дерматозов (себорейного и атопического дерматита), нередко возникающих на фоне иммунодефицита, в известной степени противоречит концепции разноцветного лишая как сугубо поверхностной инфекции без какой-либо реакции макроорганизма.

Вероятно, следует признать, что определенная реакция макроорганизма на присутствие *Malassezia* на коже есть постоянно и у здоровых лиц, и у больных.

Тем не менее многие формы инфекции протекают на фоне относительно сохранного иммунного статуса и реакций на антиген *Malassezia*.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время к наиболее известному и общепризнанному заболеванию, вызываемому грибами *Malassezia*, относят разноцветный лишай. Другими распространенными заболеваниями, связанными с грибами *Malassezia*, считают *Malassezia*-фолликулит, себорейный дерматит и перхоть. Кроме того, есть еще ряд нозологий или клинических форм разных болезней, ассоциируемых с *Malassezia*. К их числу относят пустулез новорожденных, псориаз, атопический дерматит, розацеа и некоторые другие дерматозы. Взаимосвязь *Malassezia* с этими состояниями убедительно не доказана. Мы предлагаем следующую классификацию *Malassezia*-ассоциированных дерматозов.

- *Malassezia*-инфекции:
  - разноцветный лишай;
  - фолликулит;
  - неонатальный пустулез;
  - отит.
- *Malassezia*-ассоциированные дерматозы:
  - себорейный дерматит и перхоть;
  - болезнь Гужеро–Карто.
- Хронические дерматозы, при которых *Malassezia* может служить одним из провоцирующих факторов:
  - атопический дерматит;
  - псориаз.

В классификации МКБ-10 разноцветный лишай отнесен к разделу B36.0 «Другие поверхностные микозы». Остальные *Malassezia*-инфекции относят к разделу B36.8 «Другие уточненные поверхностные микозы».

Разноцветный лишай

Заболевание начинается с появления небольших, с четким краем пятен или слегка приподнятых над поверхностью кожи папул. Мелкие пятна часто располагаются вокруг волосяных фолликулов. Цвет пятен от желтовато-розового, «кофе с молоком», до коричневого разных оттенков. Пятна часто сливаются, образуя крупные очаги с фестончатыми краями. На поверхности пятен можно заметить нежное, «отрубевидное» шелушение, усиливающееся при поскабливании, — симптом стружки или «удара ногтем» Бенье. Цвет пятен отличается от цвета окружающей кожи: у людей со светлой кожей очаги поражения выглядят темнее, у смуглых или загорелых людей они светлее, депигментированы (псевдолейкодерма, *pityriasis versicolor alba*). У одного и того же пациента могут присутствовать как гиперпигментированные (рис. 7-25), так и гипопигментированные пятна. Цвет пятен в основном определяется воздействием ультрафиолетового облучения: в отличие от цвета окружающей кожи, он не меняется после



Рис. 7-25. Разноцветный (отрубевидный) лишай (наблюдение доц. Васеновой Ю.В.).

загара (рис. 7-26). В редких случаях встречаются воспалительные (с эритемой и небольшой инфильтрацией) очаги.

Типичная локализация поражений при разноцветном лишае — богатые сальными железами области тела: грудь, спина, шея, плечи. Реже вовлекаются подмышечные, паховые области, предплечья и голени. В тропическом климате чаще наблюдаются поражения лица, живота, волосистой части головы. Обратной (*tinea versicolor inversa*) формой называют поражение крупных, обычно паховых складок. Волосы и ногти не поражаются. Изменения на коже, как правило, не сопровождаются субъективными ощущениями. Для заболевания характерно многолетнее рецидивирующее течение.



Рис. 7-26. Депигментированные очаги разноцветного (отрубевидного) лишая (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Malassezia-фолликулит

На коже спины, шеи, плеч образуются перифолликулярные воспалительные папулы и пустулы, небольшие, до 2–3 мм в диаметре (рис. 7-27). Инсоляция провоцирует появление сыпи. Характерен зуд в месте появления высыпаний. Иногда у больного, особенно при обильной сыпи, наблюдают также себорейный дерматит. Поражение лица не характерно, однако описаны варианты заболевания с вовлечением или изолированным поражением самых разных локализаций, включая лицо и область гениталий.

Распространенный фолликулит при СПИДе часто сочетается с себорейным дерматитом. Очень редко фолликулит осложняется образованием абсцесса со свищевым ходом.



Рис. 7-27. *Malassezia*-фолликулит (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Неонатальный пустулез

Клиническая картина заболевания во многом соответствует диагнозу угревой сыпи новорожденных (*acne neonatorum*), который в настоящее время часто рассматривают как старое название *Malassezia*-пустулеза. *Acne neonatorum* чаще поражает мальчиков.

Сыпь располагается, как правило, на коже лица (щеках, лбу, подбородке), реже — шеи. Высыпания представлены пустулами, единичными или несколькими рассеянными.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Микроскопию патологического материала рекомендуют для подтверждения диагноза всех случаев разноцветного лишая. Материалом служат чешуйки кожи из очагов поражения. После просветления раствором щелочи препарат изучают под микроскопом.

Для возбудителя разноцветного лишая (ранее — *P. orbiculare*) типично наличие скоплений округлых почкующихся клеток размером 3–8 мкм и коротких изогнутых, редко ветвящихся гиф шириной 2–4 мкм. Такая картина получила название «спагетти с мясными шариками» (рис. 7-28).

Культивирование *Malassezia* при заболеваниях кожи проводят, как правило, только в исследовательских целях. Это обусловлено, с одной стороны, сложностями выделения культуры, а с другой — широким носительством *Malassezia* у населения. Кроме того, клинические и вспомогательные методы (проба Бальзера и др.) вполне достаточны для диагностики.

ЛЕЧЕНИЕ

Большинство случаев разноцветного лишая поддаются лечению наружными средствами. Традиционные методы лечения, такие как обработка по Демьяновичу, в настоящее время не применяют, а антисептики вроде 3% спиртового раствора йода или салициловой кислоты раствора спиртового применяют наряду с современными антимикотиками.

Среди последних следует отметить кетоконазол в форме 2% шампуня. Использование наружных форм, позволяющих охватывать значительную поверхность тела, имеет немалое значение при лечении разноцветного лишая. Даже при поражении, «представленном» отдельными небольшими очагами, рекомендуют обработать все области, где обычно развивается разноцветный лишай. Шампунь используют 1 раз в сут в течение 5 сут.

Другие имидазольные антимикотики в форме кремов применяют 2 раза в сут в течение не менее 2 нед. Перспективно использование современных противогрибковых аэрозолей.



Рис. 7-28. Прямая микроскопия из очага разноцветного лишая, окраска метиленовым синим. Видны гифы и дрожжевые клетки *Malassezia* (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Для разноцветного лишая характерны рецидивы после лечения. Как правило, через год после излечения рецидив бывает у каждого второго пациента, а в течение 2 лет — почти у всех. Для снижения вероятности рецидивов рекомендуют более продолжительное лечение и обработку бóльших поверхностей. При частых рецидивах назначают системные антимикотики, производные азолов.

Кетоконазол назначают по 200 мг/сут, итраконазол также по 200 мг/сут в течение 1 нед. Есть сведения об эффективности флуконазола, назначаемого однократно по 400 мг/сут. Эти же препараты при однократном или кратковременном применении можно назначать для профилактики рецидивов.

При ограниченном (неосложненном) *Malassezia*-фолликулите, протекающем не на фоне иммунодефицита, эффективно местное лечение. Назначают местные формы (крем) имидазольных антимикотиков, например 2% крем кетоконазола. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 3 нед. После лечения возможны рецидивы фолликулита, в связи с чем рекомендуют поддерживающее местное лечение (1–2 раза в нед).

Назначение системных антимикотиков предпочтительно при распространенном поражении, частых рецидивах, безуспешном местном лечении и при иммунодефиците.

Кетоконазол или итраконазол назначают в тех же дозах, что и при разноцветном лишае: 200 мг/сут в течение 1–2 нед.

При неонатальном пустулезе эффективно местное воздействие имидазольными антимикотиками, например 2% кремом кетоконазола в течение 1 нед.

Кандидоз кожи и слизистых оболочек

Кандидоз кожи и слизистых оболочек, или поверхностный кандидоз, включает группу инфекций кожи, ее придатков и видимых слизистых оболочек (полость рта, половые органы), обусловленных грибами рода *Candida*.

ЭТИОЛОГИЯ

Из полторы сотни известных видов *Candida* около 20 могут быть возбудителями кандидоза. Из них наиболее часто от больных выделяют 8 видов, среди которых лидируют 4 (табл. 7-6): *C. albicans* (рис. 7-29), *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. glabrata*.

Таблица 7-6. Возбудители кандидоза

Основные возбудители	Редкие возбудители	Единичные случаи
C. albicans	*C. krusei*	*C. catenulata*
C. tropicalis	*C. kefyr*	*C. ciferrii*
C. parapsilosis	*C. guilliermondii*	*C. famata*
C. glabrata	*C. lusitaniae*	*C. haemulonii*
–	*C. inconspicua*	–
–	*C. lambica*	–
–	*C. lipolytica*	–
–	*C. norvegensis*	–
–	*C. pelliculosa*	–
–	*C. rugosa*	–
–	*C. utilis*	–
–	*C. viswanathii*	–
–	*C. zeylanoides*	–



Рис. 7-29. *C. albicans* (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

КАНДИДОЗ ПОЛОСТИ РТА

В большинстве случаев заболевание вызывает *C. albicans*. Этот вид диагностируют в полости рта у около 60% здоровых взрослых, с большей частотой у женщин и курящих мужчин. Другие виды *Candida* по числу выделений от здоровых лиц значительно уступают *C. albicans*, составляя от 10 до 20% всех случаев орального кандидоносительства. На втором месте после *C. albicans* обычно находится *C. glabrata* (особенно у пожилых пациентов), реже — *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* (в последнем случае — почти у 50% грудных детей-кандидоносителей). Иногда эти виды выходят на первое место. При кандидозе полости рта у ВИЧ-инфицированных в числе возбудителей чаще бывают редкие виды *Candida* — *C. sake*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. lipolytica* и *C. guilliermondii*. Было сообщение также о выделении от больных сахарным диабетом *C. rugosa*, от онкологических больных — *C. inconspicua* и других дрожжей.

Лечение системными антимикотиками и антибиотиками может повышать долю устойчивых к ним видов: *C. glabrata* и *C. krusei*, а также *C. kefyr*, в том числе выделенных одновременно с *C. albicans* и устойчивыми бактериями, а также устойчивых штаммов *C. albicans*.

ВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

Основной возбудитель вагинального кандидоза — *C. albicans*. По данным зарубежных авторов, в 90-х гг. XX в. этот вид выделяли в 45–70% случаев заболевания. По нашим данным и данным других отечественных авторов, *C. albicans* в РФ выделяют не менее чем в 80% случаев. При сохранении ведущей роли *C. albicans* в этиологии вагинального кандидоза внутри этого вида отмечают тенденцию к увеличению числа устойчивых к антимикотикам штаммов (до 10%). Другие виды *Candida* выделяют в 15–30% случаев вагинального кандидоза, по данным иностранных исследователей, а в РФ, как правило, с меньшей частотой. Вторым по распространенности возбудителем (после *C. albicans*), выделяемом при вагинальном кандидозе, оказался *C. glabrata*. Частота обнаружения этого вида составляет 15–30%. *C. glabrata* значительно чаще выделяют при вагинальном кандидозе на фоне сахарного диабета. Носительство и заболеваемость инфекцией, вызванной этим видом, ассоциируют также с ВИЧ-инфекцией. Вагинальный кандидоз, вызванный *C. glabrata*, нередко протекает в хронической рецидивирующей форме.

В 7% случаев возбудители устойчивы к имидазольным антимикотикам. При лечении ими смешанной (*C. albicans* вместе с *C. glabrata*) инфекции происходит селекция *C. glabrata*. Третье место в исследованиях занимают разные виды *Candida* — обычно *C. tropicalis*, но иногда — *C. krusei*, *C. parapsilosis* и другие дрожжевые грибы, в частности *Saccharomyces cerevisiae*. Менее часто при вагинальном кандидозе выделяют *C. kefyr* и *C. guilliermondii*, очень редко — другие виды *Candida*.

КАНДИДОЗ КОЖИ

Главный возбудитель кандидоза кожи — *C. albicans*. Виды *Candida*, комменсалы человека, обитающие на коже, такие как *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* или *C. kefyr*, вызывают кандидоз кожи довольно редко. *C. parapsilosis* чаще других видов вызывает кандидозный фолликулит.

КАНДИДОЗ НОГТЕЙ И КАНДИДНАЯ ПАРОНИХИЯ

Главным возбудителем кандидной паронихии и онихомикоза служит *C. albicans*. Второй по частоте выделения вид — *C. parapsilosis*, хотя иногда он бывает первым. Другие виды *Candida* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*) выделяют довольно редко, в том числе при смешанных инфекциях, вызванных сразу несколькими видами *Candida*. Описаны случаи онихомикоза, вызванные *C. catenulata*, *C. famata*, *C. zeylanoides*, *C. ciferrii* (последние наблюдались на стопах).

Среди возбудителей онихомикозов на руках *Candida spp.* лидируют, встречаясь с равной или превосходящей дерматофиты частотой. При паронихии, как правило, вместе с *Candida spp.* выделяют и бактерии, в среднем по 2,6 вида микробов на образец материала. Из бактерий чаще встречается *Staphylococcus spp.*, соотношение остальных видов изменчиво. Частота выделения *Candida spp.* при паронихии составляет около 15%.

ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КАНДИДОЗА

Candida spp. растут быстро, в среднем за 48 ч, и дают типичные гладкие дрожжевые колонии светлой окраски.

При изучении первичной культуры под микроскопом установить выделенный вид трудно. Все виды *Candida* — это дрожжевые грибы, существующие преимущественно в форме почкующихся клеток. При этом многие виды образуют псевдомицелий — вытянутые, а не округлые видоизмененные дрожжевые клетки. От настоящего мицелия они отличаются тем, что не имеют истинных перегородок — септ. В месте перегородки псевдогифы сужены, здесь же обычно наблюдают скопления почкующихся клеток. *C. albicans* — единственный в роде *Candida* вид, способный к образованию истинного мицелия и хламидоконидий, для чего культуру пересевают на рисовый или картофельно-морковный агар. Часть видов *Candida* не образует и псевдомицелия, а представлено только почкующимися клетками (например, *C. glabrata*).

По ряду физиологических и биохимических признаков *Candida spp.* отличаются от других распространенных дрожжевых грибов-базидиомицетов. *Candida spp.* не образуют каротиноидных пигментов и меланина, поэтому их колонии белые или кремовые, не имеют розовых или красных оттенков. За исключением некоторых штаммов *C. krusei*, *Candida spp.* не имеют и уреазной активности. Особенности метаболизма разных видов *Candida* широко используют в диагностике кандидоза. Виды идентифицируют по спектру усваиваемых (ауксанограмма) и сбраживаемых (зимограмма) сахаров.

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ *CANDIDA*

C. albicans — наиболее изученный в плане патогенных свойств возбудитель микозов. По наличию факторов патогенности *C. albicans* превосходит все прочие виды *Candida*. Факторы патогенности *C. albicans* можно условно разделить

на 3 группы: изменчивость и значительную лабильность морфофизиологических свойств клетки, рецепторы адгезии и литические ферменты. Изменчивость *C. albicans* обеспечивается многими генетическими и регуляторными механизмами и позволяет выживать в разных условиях (температура, кислотность, содержание кислорода, питательных веществ). *C. albicans* – единственный в своем роде и вообще среди возбудителей микозов вид, существующий в диплоидном состоянии. В зависимости от условий среды, *C. albicans* переходит от дрожжевой формы к плесневой и обратно (полиморфизм), меняет общий фенотип (феномен переключения) или структуру поверхности (т.е. рецепторы и антигены).

Среди рецепторов *C. albicans* существуют факторы адгезии к фибриногену, ламинину, фибронектину, факторам системы комплемента. Это обеспечивает, во-первых, возможность быстрого прикрепления, а затем и инвазии, а во-вторых, «антигенную мимикрию», т.е. предоставление этих рецепторов факторам иммунитета человека.

Описано не менее девяти протеиназ *C. albicans* (есть и у других видов), способных разрушать кератин, белки эндотелия и соединительной ткани, факторы плазмы крови, комплемента и фрагменты иммуноглобулинов. *C. albicans* содержит также фосфолипазы, разрушающие фосфолипиды клеточных мембран, гиалуронидазу и гемолитический фактор.

В последнее время среди факторов патогенности выделяют и такие свойства, как устойчивость к противогрибковым средствам: способность к их ускоренному выведению, изменению или амплификации внутриклеточной мишени.

ЗНАЧЕНИЕ ВИДОВОГО РАЗНООБРАЗИЯ ПРИ КАНДИДОЗЕ

Вариабельность чувствительности разных видов *Candida* к современным антимикотикам – главная причина, которая заставляет нас обращать внимание на этиологическую неоднородность кандидоза. Именно ограниченность спектра каждого из применяемых в конце 90-х гг. XX в. системных противогрибковых препаратов обусловливает необходимость идентификации *Candida spp.* до уровня вида. Если бы все *Candida spp.* имели одинаковую чувствительность или антимикотики – универсально широкий спектр, то определение вида проводили бы только в эпидемиологических или сугубо научных целях. Проблема настоящего времени заключается в том, что часть видов *Candida* проявляют устойчивость к флуконазолу – современной основе системного лечения кандидоза – и некоторым другим противогрибковым препаратам. Говоря об устойчивости, мы подразумеваем здесь исходную устойчивость, существующую до начала лечения.

Устойчивость *in vitro* предопределяет неэффективное лечение кандидоза. При угрожающей жизни кандидной инфекции назначение средства, к которому выработана устойчивость, означает плачевный исход. Это заставляет проводить видовую или хотя бы ориентировочную идентификацию до начала лечения.

Часть видов *Candida* (включая 3 самых распространенных возбудителя кандидоза) чувствительны к флуконазолу, амфотерицину В и другим антимикотикам. При этом чувствительность неодинакова, и во многих случаях для лечения инфекции могут быть необходимы в несколько раз большие дозы или сочетание разных препаратов. Часть видов *Candida* устойчива к одному или нескольким антимикотикам. В этих случаях при лечении инфекции выбирают те немногие препараты, устойчивость к которым не описана. Здесь следует заметить, что устойчивость и чувствительность – свойства, не обязательно присущие всем штаммам одного вида. Если для какого-то вида описана устойчивость, то при его выделении от больного следует проверить чувствительность полученного штамма. Особенно важным это представляется при выделении вида, для которого описана устойчивость ко многим или всем антимикотикам.

Наконец, для части редких видов *Candida spp.* вообще нет данных о чувствительности к антимикотикам. Здесь приходится проводить тесты на определение чувствительности, а при невозможности делать это — назначать стандартные схемы лечения. Ниже приведены данные по чувствительности разных видов *Candida spp.* к основным антимикотикам (табл. 7-7).

Таблица 7-7. Устойчивость возбудителей кандидоза к противогрибковым препаратам

Устойчивы к флуконазолу	Устойчивы к амфотерицину В	Устойчивы к кетоконазолу/итраконазолу	Нет данных
C. glabrata	*C. lipolytica*	*C. norvegensis*	*C. catenulata*
C. krusei	*C. lusitaniae*	–	*C. famata*
C. ciferrii (часть штаммов)	–	–	*C. haemulonii*
C. inconspicua	–	–	*C. lambica*
C. lipolytica	–	–	*C. utilis*
C. norvegensis	–	–	*C. viswanathii*

ЭКОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание распространено повсеместно. Кандидоз отличается от остальных оппортунистических микозов тем, что это преимущественно эндогенная инфекция. Главный возбудитель кандидоза — *C. albicans* и многие другие болезнетворные виды *Candida* постоянно или временно обитают на слизистых оболочках или коже человека, наиболее часто — в кишечнике. Экзогенное инфицирование встречается реже. Некоторые виды *Candida* загрязняют пищевые продукты. В последнее время участились случаи ятрогенного заражения: при загрязнении систем переливания крови, через хирургические инструменты, руки медперсонала и т.д.

Источник инфекции может быть эндогенным, когда повреждения слизистой оболочки вызывают грибы *Candida*, уже обитающие там, или внешним, экзогенным. Экзогенный путь инфицирования у взрослых людей бывает алиментарным, когда в полость рта грибы попадают вместе с загрязненной ими пищей, или бытовым, когда, например, в рот попадают грибы *Candida*, обитающие в зоне гипонихия, или просто временные комменсалы кожи. Экзогенное инфицирование у здоровых людей, как правило, не приводит к колонизации полости рта.

Внешним источником при инфекциях полости рта у новорожденных служат их матери. В этих случаях инфицирование микроорганизмами, заселяющими слизистые оболочки родовых путей матери (особенно у больных кандидозом влагалища), может происходить в процессе родов, но чаще обусловлено передачей через руки матерей и обслуживающего медперсонала. Основным источником возбудителя при молочнице новорожденных бывает полость рта матерей и медицинских сестер роддомов. Горизонтальная передача *Candida spp.* больным СПИДом через руки медицинских работников не играет сколько-нибудь значительной роли по сравнению с эндогенным путем заражения.

Кандидоз полости рта встречается у 5% новорожденных и почти у 10% детей грудного возраста. У здоровых взрослых людей это довольно редкое заболевание, встречающееся почти исключительно у лиц с предрасположенностью. У пожилых людей распространенность кандидоза полости рта в силу разных причин опять приближается к 10%, а у постоянных носителей зубных протезов — до 60%.

К кандидной колонизации предрасположены лица с заболеваниями полости рта, расстройствами саливации или другими нарушениями оральной экосистемы. Прежде всего это кариес и пародонтиты. При ВИЧ-инфекции носительство имеет персистирующий характер.

Процент колонизации существенно возрастает у пожилых пациентов, носящих зубные протезы (около 60%), причем наиболее часто грибы выделяют с поверхности протеза. Колонизация с большей вероятностью происходит у лиц, не соблюдающих правила гигиены полости рта, оставляющих протезы во рту на ночь и не стерилизующих их. Лечение антибиотиками, особенно препаратами широкого спектра действия и их комбинациями, приводит к повышению кандидной колонизации в среднем на 20% и рассматривается как фактор, в наибольшей степени способствующий развитию кандидоза полости рта у взрослых. Антибиотикотерапия в немалой степени обусловливает включение кандидоза полости рта в число внутрибольничных инфекций. Носительство отмечено у 88% госпитализированных пожилых пациентов.

Кандидоз полости рта встречается у трети ВИЧ-инфицированных и более чем у 90% больных СПИДом. Ксеростомию от применения ряда препаратов считают не менее значимым, чем сниженное количество $CD4^+$-лимфоцитов, фактором, предрасполагающим к кандидозу при СПИДе.

Кандидоз полости рта относят к ВИЧ-ассоциированным заболеваниям, в классификации ВИЧ-инфекции кандидоз полости рта (в том числе ранее леченный) принадлежит к категории B, а в предыдущей классификации персистирующий более 2 мес кандидоз полости рта рассматривался в категории D (вторичные инфекции).

ВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

Заболеваемость вагинальным кандидозом за последние 20 лет резко возросла. В настоящее время кандидоз стоит на втором месте после бактериального вагиноза (БВ) среди всех инфекций влагалища (по другим данным, на первом месте с частотой около 20%) и служит одной из наиболее распространенных причин обращения к гинекологу.

Распространенность вагинального кандидоза неодинакова в разных возрастных группах. У 20-летних отмечается резкий рост распространенности, но пик ее приходится на следующие 20 лет. В популяции распространенность вагинального кандидоза считается более высокой, чем регистрируемая, что подтверждают анонимные опросники. Согласно их данным, у 75% женщин детородного возраста в США был по крайней мере один эпизод вагинального кандидоза, а у 50% — повторный эпизод. По данным, полученным при диспансеризациях и отчетах гинекологических клиник, распространенность вагинального кандидоза и носительства составляет около 10–20%.

Основными факторами риска по вагинальному кандидозу считают беременность, использование средств контрацепции, лечение антибактериальными антибиотиками и сахарный диабет, однако у большинства женщин не удается выявить четкий предрасполагающий фактор. В большинстве случаев вагинальный кандидоз оказывается эндогенной инфекцией, последствием влагалищного кандидоносительства. Источником его могут быть *Candida spp.*, обитающие или временно обитавшие в кишечнике, полости рта, на коже или во внешней среде. Экзогенное инфицирование *Saccharomyces cerevisiae* отмечено у женщин, работающих с пекарскими или пивными дрожжами.

КАНДИДОЗ КОЖИ

Носительство грибов *Candida* на коже наблюдается у 30–50% населения. Сюда относят случаи постоянной или транзиторной колонизации. Последние, по-видимому, обеспечивают большую часть случаев кандидоза кожи. Транзиторная колонизация происходит чаще всего за счет *C. albicans*, а также за счет других представителей кишечной микрофлоры. Именно этими видами, а не постоянными обитателями кожи обусловлено подавляющее большинство слу-

чаев кожного кандидоза. Кроме того, кандидоз кожи часто возникает в крупных складках, близких к выходным отверстиям кишечника и влагалища. Таким образом, источник инфекции при кандидозе кожи, как и при глубоком кандидозе, как правило, эндогенный — обычно им служит кишечная популяция *Candida spp.*

Исключением из этого правила можно считать кандидоз межпальцевых складок, который нередко бывает профессиональным заболеванием и встречается у лиц, занятых на производстве, использующем *Candida spp.* в промышленных целях, или на таком, где высока вероятность загрязнения ими (кондитерском, консервном и др.).

Заболеваемость кандидозом кожи у взрослых невелика по сравнению с кандидозом слизистых оболочек. Заболеваемость выше у пожилых людей и стационарных больных; в группу риска входят больные ожирением и сахарным диабетом.

Кандидный баланит и баланопостит, как правило, возникают у партнеров женщин с влагалищной кандидной колонизацией (супружеский, или конъюгальный, кандидоз). Он отмечен у около 20% мужчин-партнеров, больных вульвовагинальным кандидозом.

КАНДИДОЗ НОГТЕЙ И КАНДИДНАЯ ПАРОНИХИЯ

Более высокая заболеваемость паронихией и онихомикозом женщин может быть объяснена тем, что именно им чаще приходится выполнять работу, связанную с повреждением кожного барьера, предрасполагающим к паронихии и онихомикозу. Домохозяйки часто страдают кандидозом ногтей. Кандидный онихомикоз и паронихия у мужчин раньше всегда считались профессионально зависимыми. Помимо перечисленных профессий в группы риска по кандидной паронихии входят прачки, посудомойки, официанты, раздатчики пищи и др.

ПАТОГЕНЕЗ И ИММУНИТЕТ

В отличие от глубоких форм кандидоза, имеющих в патогенезе очень много общего, формы поверхностного кандидоза патогенетически заметно отличаются друг от друга. Так, при кандидозе полости рта четко прослеживается влияние неспецифических и иммунологических защитных факторов, обусловливающих включение этой нозологической единицы в группу ВИЧ-ассоциированных инфекций. При вагинальном кандидозе патогенез определяется комплексом факторов без преобладания какого-либо одного из них и при отсутствии общего иммунодефицита. При кандидозе кожи и ногтей основным в патогенезе оказывается нарушение барьерной функции кожи.

Принципиальное патогенетическое отличие поверхностных форм кандидоза от глубоких состоит в уровне иммунологической защиты от инфекции и, соответственно, в уровне ее повреждения во время инфекции. Этот уровень обусловлен, прежде всего, локализацией возбудителя. При поверхностном кандидозе возбудителю противостоят иммунокомпетентные клетки — стражи кожных и слизистых барьеров: макрофаги и другие представляющие антиген клетки, периферические Т-лимфоциты, а также секретируемые гуморальные факторы. При глубоком кандидозе основным звеном защиты служат нейтрофилы, отсутствующие в эпителиальной ткани, и циркулирующие антитела. Дефекты иммунитета, обусловливающие поверхностные формы кандидоза, сами по себе почти никогда не приводят к глубокому кандидозу. Крайне редко отмечают развитие глубокого кандидоза из поверхностного у больных без нейтропении.

Как и большинство глубоких (не считая диссеминированных) форм кандидоза, поверхностные формы относят к эндогенным инфекциям с источником возбудителя в организме самого больного. Внутрибольничной и ВИЧ-ассоциированной инфекцией бывает, как правило, только кандидоз полости рта.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В системе МКБ-10 поверхностные формы кандидоза помещены в раздел B37 (кандидоз). Сюда входят кандидоз полости рта (кандидозный стоматит — B37.0), кандидоз кожи и ногтей (B37.2), кандидоз вульвы и вагинальный (B37.3) и кандидоз других урогенитальных локализаций (B37.4).

Предлагаемая здесь классификация менее полная, но в большей степени соответствует клиническим нуждам. Все нозологические формы данной классификации требуют обращения к дерматологу (гинекологу), в то же время классификационный принцип учитывает существенную разницу в эпидемиологии и патогенезе. Так, патогенез у кандидоза полости рта и влагалища различный, но внутри этих разделов (вагинит и цервицит или глоссит и стоматит) разница несущественна.

- Локализованные формы.
  - ✧ Кандидоз слизистых оболочек:
    - ⊗ полости рта;
    - ⊗ вагинальный.
  - ✧ кожи и ее придатков:
    - ⊗ собственно кожи:
      - — кожи складок;
      - — кожи вне складок.
    - ⊗ придатков кожи:
      - — кандидная паронихия и онихомикоз;
      - — кандидный фолликулит.
- 2. Генерализованные формы.
  - ✧ Врожденный кандидоз кожи.

Традиционно выделяют также такую форму инфекции, как хронический кожно-слизистый кандидоз.

КАНДИДОЗ ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ

Существует несколько классификаций клинических проявлений орофарингеального кандидоза. По течению выделяют острые и хронические (последние — рецидивирующие и персистирующие). По локализации делят на фарингиты, тонзиллиты, стоматиты, гингивиты, глосситы, хейлиты, ангулярные стоматиты/хейлиты (заеды). По клинико-морфологической картине — на псевдомембранозные, эритематозные (атрофические), гиперпластические (гипертрофические, или кандидная лейкоплакия), эрозивно-язвенные. Термины «псевдомембранозный» и «десквамативный» трактуют по-разному. Распространенные за рубежом клинические классификации обычно сочетают разные принципы деления, чаще всего — по течению и клинико-морфологической картине. Особо выделяют заеды, срединный ромбовидный глоссит, хронический кандидоз от зубных протезов. Эти формы иногда предлагают рассматривать не как кандидоз полости рта, а как *Candida*-ассоциированные стоматиты, поскольку предполагается и другая их этиология.

Острая псевдомембранозная форма

Это самая распространенная, «классическая» форма орофарингеального кандидоза, известная как молочница. Она может поражать любой отдел полости рта и глотки, чаще всего — щеки, менее часто — небо, язык, затем остальные отделы (рис. 7-30).

Вначале появляются точечные налеты, крупинки белого цвета, затем пленки, напоминающие свернувшееся молоко, имеющие творожистый вид. Налет легко снимается при поскабливании шпателем, после чего можно видеть его ярко-красное основание, иногда с кровоточащей поверхностью. Пятна налета могут сливаться с образованием белесоватых бляшек, распространяться на всю слизистую оболочку полости рта, глотки, образуя сплошную пленку. Возможно также



Рис. 7-30. Хронический кандидоз языка и губ у больной синдромом APECED (наблюдение проф. Сергеева А.Ю.).

существование пленки в виде островков разной величины на фоне сплошной гиперемии. Наибольшее скопление налета отмечают в ретенционных зонах.

Поражения, как правило, безболезненны, хотя вторично при травматизации, присоединении бактериальной флоры могут возникать эрозии и изъязвления. При наличии эрозий налет может приобретать коричневато-бурый оттенок.

Хроническая псевдомембранозная форма

Эта форма чаще встречается у больных ВИЧ-инфекцией, СПИДом и другими формами иммунодефицита. Характерны длительное, персистирующее течение, устойчивость к лечению.

Клинические особенности: частое вовлечение всех отделов рта, иногда более трудноотделяемые пленки с эрозивным, кровоточащим основанием.

Острая атрофическая форма

Острая атрофическая форма называется также острой эритематозной, иногда — десквамативной. Наиболее часто поражает язык, но может страдать любой отдел полости рта.

Острая атрофическая форма может возникать после острой псевдомембранозной формы или самостоятельно. Нередко она бывает осложнением лечения антибактериальными антибиотиками, но может также быть следствием применения местных, в том числе ингаляционных или пероральных системных глюкокортикоидов.

При самостоятельном возникновении заболевания может отмечаться кратковременная десквамация эпителия спинки языка, появление пленок.

Очаги поражения представлены пятнами эритемы с гладкой, как бы лакированной поверхностью. При вовлечении языка (атрофический глоссит, «резиновый язык») слизистая оболочка его спинки становится темно-красной, гладкой и блестящей, сосочки сглаживаются.

Острая атрофическая форма сопровождается сильной болезненностью, жжением и сухостью в полости рта. При глоссите движения языка становятся ограниченными, в результате травматизации его боковых поверхностей зубами развивается отек. Слизистая оболочка становится очень чувствительной к тактильным, химическим и температурным раздражителям, что делает болезненным прием грубой пищи, холодных и горячих жидкостей.

Острый стоматит от зубных протезов также относят к острой эритематозной (десквамативной) форме. Под протезом обнаруживают четко ограниченную область яркой эритемы и отека.

Хроническая атрофическая форма

Эту форму кандидоза полости рта чаще встречают у пожилых людей, носящих зубные протезы, в связи с чем ее синоним — стоматит от зубных протезов (англ. *denture stomatitis*). Такое определение не совсем правильно, поскольку с ношением зубных протезов связаны как острый стоматит, обусловленный *Candida spp.*, так и хроническая гиперпластическая форма.

Хроническая атрофическая форма отличается весьма скудной симптоматикой, так что обычно обнаруживается только при смене протезов. Нередко она сочетается с кандидной заедой.

Характерно наличие хронической эритемы и отека участка слизистой оболочки, прилегающего к протезу. Протезы нижней челюсти, как правило, не вызывают стоматита.

СРЕДИННЫЙ РОМБОВИДНЫЙ ГЛОССИТ

Хроническую атрофию сосочков спинки языка выделяют в отдельную форму кандидоза полости рта — срединный ромбовидный глоссит (*glossitis mediana rhombica*). Ранее это заболевание считали аномалией развития бронхиальных ветвей и непарного бугорка (*tuberculum impar*) или подвергали сомнению роль *Candida spp.* В настоящее время срединный ромбовидный глоссит рассматривают как приобретенное заболевание, ассоциируемое с кандидной колонизацией и кандидозом полости рта, что доказано сравнительными микробиологическими и гистологическими исследованиями, и нередко встречающееся при СПИДе. В то же время не исключают развитие этого заболевания, обусловленное другими приобретенными факторами.

Для срединного ромбовидного глоссита характерно появление ромбовидного или овального очага сосочковой атрофии в середине спинки языка. Очаг имеет четкие границы, поверхность его гладкая при гладкой форме, при других формах — соответственно бугристая или папилломатозная.

Как правило, заболевание не сопровождают субъективные ощущения, но иногда больные отмечают жжение, пощипывание, появляющиеся или усиливающиеся во время приема пищи.

Хроническая гиперпластическая форма

Хроническую гиперпластическую форму (гипертрофическую, бляшечную, или кандидную лейкоплакию) чаще диагностируют у курильщиков, иногда — у пользующихся зубными протезами.

На слизистой оболочке щек, реже на языке образуются белые пятна и бляшки разной величины. От поражений при псевдомембранозном кандидозе они отличаются тем, что с трудом отделяются от подлежащего эпителия. Вокруг бляшки иногда наблюдают венчик гиперемии. Субъективными ощущениями высыпания, как правило, не сопровождаются.

Хроническая гиперпластическая форма кандидоза полости рта требует особого внимания в связи с тем, что в 15–20% случаев происходит ее малигнизация. Особое внимание следует обращать на те очаги поражения, где сочетаются элементы эритемы и лейкоплакии, поскольку там высока вероятность уже произошедшей малигнизации. До сих пор неясно, происходит ли малигнизация вследствие кандидной инфекции или же это вторичное инфицирование уже измененного эпителия.

Гиперпластическую форму необходимо дифференцировать с лейкоплакией и красным плоским лишаем.

Хроническая гранулематозная форма

Хроническая гранулематозная, или узелковая, форма кандидоза полости рта встречается редко и выделена не во всех классификациях. Поражения локализованы чаще на спинке языка.

На слизистой оболочке возникают небольшие узелки, так что она иногда становится похожей на мостовую, вымощенную булыжником.

Эрозивно-язвенная форма

Эрозивно-язвенная, или локально инвазивная, форма кандидоза полости рта встречается очень редко.

Эрозивно-язвенные формы кандидоза полости рта были описаны при диабетическом кетоацидозе и наблюдались нами при хроническом кандидозе на фоне аутоиммунной полиэндокринопатии. Эти формы следует различать с вторичной кандидной колонизацией или инфекцией существующих эрозивных и язвенных поражений (например, от травматизации протезом).

КАНДИДОЗ УГЛОВ РТА

Кандидоз углов рта (угловой, или ангулярный, стоматит, угловой хейлит, кандидная заеда, *perleche*) может сопутствовать любой из перечисленных форм кандидоза полости рта или развиваться самостоятельно. Заболевание можно встретить у лиц, имеющих глубокие складки в углах рта, которые обычно возникают при заниженном прикусе, у пожилых людей, теряющих зубы с возрастом, при использовании съемных зубных протезов.

У детей с кандидной заедой нередко отмечают привычку сосать большой палец, частое облизывание углов губ, пристрастие к жевательной резинке. Другими причинами заеды могут быть бактерии (особенно у детей), авитаминоз, дефицит железа.

Угловой стоматит можно считать особой формой кандидного интертриго, поражающей переходную складку каймы губ.

Обычно заеда бывает в обеих складках углов рта. Клиническая картина представлена эритемой и трещинами в углах рта, можно заметить легкоснимающийся белесоватый налет (слой мацерированного эпителия). Поражения могут быть болезненными при раскрывании рта и движении губ.

Заболевание склонно к хроническому рецидивирующему или персистирующему течению. Со временем вокруг трещины развивается инфильтрация, сама трещина углубляется, ее края утолщаются. На коже углов рта отмечают отечность, гиперемию, затем инфильтрацию, шелушение, иногда, возможно, за счет вторичного инфицирования бактериями, тонкие желтоватые корки.

Кандидные заеды дифференцируют с бактериальной (стафилококковой) заедой, для которой более характерны насыщенно-яркая распространенная гиперемия, щелевидная эрозия в центре, экзематозные поражения кожи, корки. Похожие состояния можно наблюдать также при авитаминозах (недостаточности рибофлавина, железа), вторичном сифилисе.

КАНДИДНЫЙ ХЕЙЛИТ

Кандидный хейлит — хроническая форма кандидоза полости рта, встречающаяся довольно редко (например, у больных сахарным диабетом). Эксфолиативный *Candida*-ассоциированный хейлит рассматривают как форму орофарингеального кандидоза при ВИЧ-инфекции. Хейлит обычно сочетается с кандидной заедой и другими формами кандидоза полости рта, чаще всего со стоматитом от зубных протезов.

Поражения локализуются на красной кайме губ, как правило, только на нижней губе. Вначале наблюдают мацерацию эпителия и поверхностное шелушение,

нередко на фоне умеренного отека и эритемы. Далее на месте шелушения образуются вначале легкоснимающиеся пленки, а затем плотно сидящие пластинки с приподнятыми краями, под которыми обнаруживается эрозия. Характерно хроническое рецидивирующее течение. Губа покрывается радиарными трещинами и бороздками, корками. Высыпания сопровождаются чувством жжения, сухости, болезненностью в местах трещин.

КАНДИДОЗ ГЛОТКИ И МИНДАЛИН

В этих локализациях наблюдают псевдомембранозную форму кандидоза. Как правило, высыпания не сопровождаются какими-либо дополнительными субъективными ощущениями. Изолированные кандидные поражения миндалин и глотки встречаются очень редко, обычно встречается сочетание с кандидозом полости рта.

ВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

Наиболее приемлемым названием заболевания считают вульвовагинальный кандидоз (кандидный вульвовагинит), поскольку поражение вульвы, как правило, обусловливает большую часть клинической картины. Соответственно локализации выделяют, помимо вагинита и вульвита, кандидные цервициты, кольпиты, уретриты, бартолиниты.

Соответственно течению заболевания выделяют острую (свежую, спорадическую) и хроническую формы. Острая форма протекает не долее 2 мес. Для вульвовагинального кандидоза характерны рецидивы. Тем не менее рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз рассматривают как особый вариант течения хронической формы заболевания. В этом случае под рецидивированием понимают не просто повторное появление симптомов, но довольно частое (4 и более эпизодов в течение 1 года) их возникновение, чередующееся с неманифестными периодами, в течение которых во влагалище могут обнаруживаться *Candida spp.* (или не обнаруживаться в ближайшие после проведенного курса лечения сроки). Другой, более тяжелый вариант течения хронической формы — персистирующий вульвовагинальный кандидоз. При нем симптомы заболевания сохраняются постоянно с той или иной степенью выраженности, обычно стихая после проведенного лечения.

По особенностям клинической картины выделяют псевдомембранозную (молочницу) и эритематозную/атрофическую формы заболевания.

Кроме того, в зарубежной литературе нередко употребляют термины «осложненный» и «вторичный» вагинальный кандидоз. К осложненному кандидозу относят как хронические формы, так и нетипичную этиологию, выраженные клинические проявления, течение на фоне тяжелых предрасполагающих состояний (сахарного диабета, иммунодефицита), т.е. случаи кандидоза, плохо поддающегося лечению. К вторичному вульвовагинальному кандидозу обычно относят случаи возникновения инфекции на фоне существующего неинфекционного поражения половых органов при красном плоском лишае, болезни Бехчета, пемфигоиде.

Основными симптомами кандидного вульвовагинита служат зуд и жжение. Эти симптомы бывают постоянными или усиливаются во второй половине дня, вечером, ночью, при нахождении в теплой постели, ванной, после длительной ходьбы, а у пациентов с атопической предрасположенностью — под действием множества разных факторов. В области вульвы и половых губ зуд, как правило, интенсивный, сопровождается расчесами. Сильный постоянный зуд нередко ведет к бессоннице, неврозам. Чувство зуда и жжения, боли, особенно в области расчесов, препятствуют мочеиспусканию и могут приводить к задержке мочи. Болезненность и чувство жжения во влагалище усиливаются во время коитуса и приводят к появлению страха перед половым сношением, расстройству половой жизни, что также способствует формированию невротических расстройств.

Следующий симптом заболевания – наличие влагалищных выделений. Типичные выделения (бели, лейкорея) необильны, белого цвета, густые (сливкообразные) или хлопьевидные, творожистые, пленчатые, имеют нерезкий кисловатый запах. Редко они бывают водянистыми с творожисто-крошковатыми вкраплениями. Выделения могут отсутствовать.

Как правило, симптомы развиваются быстро, за неделю до менструации, несколько стихают во время менструации. При хронической рецидивирующей форме заболевания симптомы возобновляются перед следующей менструацией, при персистирующей форме нарастает их интенсивность.

При дифференциальной диагностики с такими симптомами следует, прежде всего, думать о наиболее частой инфекции влагалища – БВ. Многие симптомы (зуд, жжение, дизурия) – общие для кандидоза, вагиноза и других инфекций влагалища.

Симптомы БВ, как правило, возникают в первую неделю менструального цикла, самостоятельно проходят в середине цикла. При хроническом БВ симптомы возникают во время менструации. Рецидив БВ иногда следует за рецидивом вагинального кандидоза. Регресс БВ часто происходит после полового сношения. Субъективные ощущения при вагинозе менее выражены. Выделения при БВ более обильные, имеют жидкую консистенцию и сопровождаются неприятным запахом. Для острого вагинального трихомониаза характерны зуд и более выраженное жжение. Выделения, как правило, более обильные, жидкие, пенистые.

В острой стадии заболевания при осмотре выявляют гиперемию и отечность вульвы, клитора, половых губ. Между малыми половыми губами могут располагаться легкоснимаемые белые творожистые пленки. На границе слизистой оболочки и кожи у входа во влагалище образуются трещины. Иногда на коже половых губ и перианальной области можно видеть также мелкие папулы, пузырьки и пустулы с вялой покрышкой, при вскрытии которых образуются небольшие эрозии, окаймленные полоской отслоившегося эпителия. Для хронических форм характерно наличие инфильтрации и трещин в области клитора, половых губ, промежности, перианальной зоны.

На слизистой оболочке влагалища, реже – шейки матки, располагаются небольшие, точечные или в виде бляшек диаметром до 0,5 см плотные белесоватые пленки налета, расположенные изолированно или сливающиеся друг с другом. В острой стадии налеты снимаются с трудом, слизистая оболочка под ними склонна к кровоточивости. Слизистая оболочка влагалища при острой форме и выраженных обострениях хронических форм диффузно гиперемирована; яркую гиперемию отмечают под налетом и по его периферии. Хронические стадии кандидоза отличаются меньшей распространенностью поражений, менее интенсивной гиперемией и отечностью, легкоотходящими немногочисленными пленками налета. При эритематозной/атрофической разновидности вагинального кандидоза налет отсутствует.

КАНДИДОЗ КОЖИ

Кандидоз крупных складок кожи

Кандидоз крупных складок, называемый также «кандидное интертриго» или «интертригинозный кандидоз», у взрослых поражает складки промежности, ягодичные, паховые и подмышечные, складки на животе и шее у тучных людей (рис. 7-31). У женщин часто встречают поражения вульвы и кожи под молочными железами (рис. 7-32, 7-33).

В начале заболевания в глубине складки возникает белесоватая полоска мацерированного рогового слоя. Здесь формируются поверхностные трещины и эрозии.



Рис. 7-31. Кандидоз паховых складок у больного сахарным диабетом (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).



Рис. 7-32. Кандидный вульвовагинит (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Сформировавшаяся эрозия имеет полициклические края, резко ограниченные от окружающей кожи и окаймленные белым ободком отслаивающегося эпидермиса. Поверхность крупных эрозий влажная, блестящая, цвет — синюшно-красный.

Бахромка слущенного эпидермиса, окружающая эрозию, отражает ее наклонность к периферическому росту.

Вокруг основного очага (эрозии) возникают высыпания — «отсевы», представленные мелкими поверхностными пузырьками и пустулами. Вскрываясь, эти элементы превращаются в эрозии, также склонные к росту и слиянию. В редких случаях эрозии трансформируются в язвы. Поражения сопровождаются значительным зудом.

Ту же локализацию, что и кандидоз крупных складок, имеют *tinea cruris* (паховая эпидермофития) и эритразма. Тем не менее при эритразме не образуются ни пустулы, ни пузырьки, ни эрозии. При паховой эпидермофитии отчетливо выражен периферический валик, мокнутия не бывает, а в центральной части очага можно видеть не эрозию, а начинающееся разрешение.

Себорейная экзема складок отличается отсутствием четкой мацери-



Рис. 7-33. Интертригинозный кандидоз грудных желез.

рованной границы очагов, мелких отсевных очажков, а также выраженностью мокнутия.

При псориазе складок выражена инфильтрация, четко отграничивающая края очага. При этом не образуется ни периферического мацерированного ободка, ни отсевных элементов, а типичные псориатические высыпания, как правило, обнаруживают на других участках кожи.

При ряде состояний, например, при сахарном диабете и иммунодефиците у взрослых, описаны случаи распространения поражений из паховой области на гладкую кожу, межпальцевые промежутки, ногти. На гладкой коже преобладают папулы и пустулы на фоне эритемы, в соскобе из которых обнаруживают псевдомицелий *Candida spp.*

Кандидоз межпальцевых складок

Эта форма кандидного интертриго поражает кожу в складках между пальцами, чаще на кистях. Синоним кандидоза межпальцевых складок — межпальцевая дрожжевая эрозия (*erosio blastomycetica interdigitalis*) (рис. 7-34).

Первые элементы сыпи возникают на коже боковых поверхностей проксимальных фаланг пальцев. Здесь на фоне легкой гиперемии возникают очень мелкие, едва заметные пузырьки. По мере роста очага, переходящего на переходную межпальцевую складку, гиперемия и отек становятся более заметными. В результате мацерации образуется белая полоска отторгающегося эпидермиса, а затем — эрозия, обычно расположенная линейно вдоль складки. Эрозия имеет насыщенно-красный цвет, влажную блестящую или матовую поверхность. Границы эрозии четкие и окаймлены нависающей белесоватой бахромкой мацерированной кожи. Очаг поражения обычно не выходит за пределы основной фаланги и не распространяется на тыл кисти. Ограниченностью очага поражения объясняется то, что при смыкании пальцев эрозия, как правило, становится незаметной.

Распространение очагов между соседними межпальцевыми складками идет по кожным бороздам на пястно-фаланговых сгибах. Эти борозды могут быть подчеркнуты за счет гиперкератоза, кожа здесь приобретает более темную окраску, шелушится.



Рис. 7-34. Кандидоз межпальцевых складок (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Наиболее часто межпальцевую эрозию наблюдают в самых узких третьей и четвертой межпальцевых складках. Как правило, преобладают двусторонние поражения или поражения правой кисти.

На стопах межпальцевая эрозия встречается очень редко, иногда — как осложнение эпидермофитии. Особенность поражения стоп состоит в относительно большом размере очага, выходящего за пределы проксимальной фаланги, и в вовлечении всех или многих межпальцевых складок.

Субъективные ощущения включают зуд и жжение, в запущенных и осложненных бактериальной инфекцией случаях — боль. При вторичной пиококковой инфекции встречают регионарные лимфадениты, лимфангит.

Заболевание склонно к хроническому рецидивирующему течению.

Различать дрожжевые межпальцевые эрозии следует, прежде всего, с дисгидротической экземой на кистях, а на стопах — с поражениями, вызванными дерматофитами. При экземе пузырьков больше, чем при кандидной эрозии, они более крупные и глубокие, расположены также на других участках кожи пальцев. Выражено мокнутие, очаги имеют расплывчатые, не окаймленные белой бахромкой границы.

Эпидермофития стоп встречается гораздо чаще, чем кандидные эрозии той же локализации. Только по внешнему виду эрозии различить эти заболевания трудно, хотя для эпидермофитии характерны меньшая отёчность и мацерация.

Для бактериального межпальцевого интертриго, также трудно дифференцируемого с кандидной эрозией, характерны более яркая эритема, выраженные отечность и экссудация, образование корок.

Кандидоз кожи вне складок

Кандидные поражения гладкой кожи могут быть следствием распространения процесса из области складок или самостоятельно возникать в любом месте под компрессами, влажными повязками, при длительном приеме ванн. У женщин, кормящих грудью младенцев с молочницей полости рта, очаги поражения бывают в околососковой области. В этих случаях клиническая картина поражений напоминает таковую при кандидном интертриго складок: мелкие пузырьки и эритематозные папулы в начале заболевания, образование точечных эрозий, рост и слияние очагов, крупные эрозии с белесой бахромкой по краю. Течение заболевания острое, очаги склонны к разрешению после устранения провоцирующих мацерацию факторов. Сыпь сопровождается зудом.

Дифференциальную диагностику таких поражений обычно проводят с микробной экземой. Для нее характерны мокнутие, образование корочек, отсутствие связи с провоцирующими факторами (окклюзивными повязками, у женщин — с кормлением грудью).

Кандидоз кожи ладоней может протекать в двух формах. Одна из них, везикулопустулезная, встречается у детей и напоминает дисгидротическую экзему. Она проявляется мелкими поверхностными пузырьками и пустулами на ладонях и ладонной поверхности пальцев, разрешается шелушением. Другая (гиперкератотическая форма) напоминает тилотическую экзему, проявляется умеренной гиперемией и подчеркнутым рисунком ладонных борозд, кожа которых приобретает бурый или коричневатый оттенок.

Течение заболевания хроническое, больных изредка беспокоит зуд. Как правило, у больных кандидозом ладоней есть и кандидная паронихия с онихомикозом или межпальцевые дрожжевые эрозии.

Для дерматофитного поражения ладоней (*tinea manuum*), с которым различают эту форму кандидоза, характерны не бурый, а белый цвет ладонных борозд и кольцевидное или пластинчатое шелушение, а также поражение ногтей кистей и стоп.

КАНДИДНЫЙ БАЛАНИТ И БАЛАНОПОСТИТ

Жжение и зуд в области головки полового члена могут наступить уже через несколько часов после полового сношения. В легких случаях они длятся не более 1–2 сут и проходят, возобновляясь после очередного сношения. Отмечаются умеренная гиперемия, легкое поверхностное шелушение. Выделения встречаются редко. На коже головки и крайней плоти могут возникать папулы, превращающиеся в поверхностные пустулы и пузырьки, а затем — в характерные округлые эрозии, окаймленные белой полоской мацерированного эпидермиса, при слиянии имеющие полициклические очертания (рис. 7-35). На поверхности этих элементов может быть беловатый налет. Образование эрозий происходит чаще всего на соприкасающихся участках кожи головки и внутреннего листка препуциального мешка. На внутреннем листке крайней плоти можно наблюдать белесоватый псевдомембранозный налет.

Со временем процесс может распространиться на кожу полового члена и паховых складок. В тяжелых случаях наблюдают стойкие, длительно сохраняющиеся эрозии, изъязвления, инфильтрацию и трещины крайней плоти, развитие фимоза. У больных сахарным диабетом описаны острые (молниеносные) формы кандидного баланопостита, протекающие с выраженным отеком головки, трещинами и изъязвлениями.

В отличие от кандидного баланопостита, банальный баланопостит сопровождается резкой гиперемией, мокнутием, отсутствием характерной границы поражения, нередко неприятным запахом.

КОЖНЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, АССОЦИИРУЕМЫЕ С КАНДИДОЗОМ

К так называемым *Candida*-микидам, кандидидам или левуридам, относят случаи кожной сыпи, обусловленной реакциями гиперчувствительности к антигенам *Candida spp.* В отличие от истинного кандидоза кожи в высыпаниях при *Candida*-микидах не обнаруживают элементов гриба. В связи с этим диагностические критерии *Candida*-микидов неясны, поскольку кандидная колонизация и даже кандидоз кожи или внутренних органов, наблюдаемый одновременно с микидами, не исключают возможности развития аллергических реакций к другим аллергенам. Надежным критерием можно считать разрешение сыпи при эрадикации *Candida spp.*, излечении кандидоза другой локализации.



Рис. 7-35. Кандидный баланит (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

К проявлениям кандидных микидов относят сыпи, напоминающие себорейную, микробную и дисгидротическую экзему, крапивницу, кольцевидную эритему, дерматиты.

Одной из форм аллергических реакций на кандидную колонизацию считают зуд в области рта, заднего прохода, влагалища).

Зуд в области заднего прохода (*pruritis ani*) при ассоциации с кандидной колонизацией кишечника может сочетаться с бессимптомным или манифестным кандидозом прямой кишки, трещинами и мацерацией у анального отверстия.

В настоящее время преимущественно кандидную этиологию *pruritis ani* оспаривают, некоторые авторы указывают на ассоциацию зуда и с другими микробами, в частности с дерматофитами.

КАНДИДНЫЙ ФОЛЛИКУЛИТ

Немногие зарегистрированные случаи кандидного фолликулита как разновидности поверхностного кандидоза включают описания пустул в области бороды и усов, а также распространенных пустул и папулопустул, приуроченных к волосяным фолликулам.

Дифференциальную диагностику проводят с дерматофитной *tinea barbae* (грибковым сикозом), а также бактериальным фолликулитом (стафилококковым импетиго).

КАНДИДОЗ НОГТЕЙ И ПАРОНИХИЯ

Кандидная паронихия

Для кандидной паронихии в целом характерны хроническое волнообразное течение, умеренные воспалительные явления, отсутствие боли или слабая болезненность. Описаны случаи острой кандидной паронихии, однако остается неясным, что чаще служит причиной острых явлений — *Candida spp.* или вторично присоединяющиеся бактерии.

Кандидной паронихией наиболее часто поражаются средний и безымянный пальцы правой руки и средний палец левой руки. Это объясняется большей длиной этих пальцев, обусловливающей частую травматизацию при работе всей кистью. Кроме того, средний и безымянный палец расположены наиболее близко друг к другу и складка между ними, где чаще встречается межпальцевая эрозия, наиболее узкая. С меньшей частотой поражаются мизинец и указательный палец, еще реже — большой. Вовлечение всех пальцев на руке или обеих руках встречается реже, а паронихия на ногах — крайне редко.

В начале заболевания кожа ногтевого валика или окружающая его краснеет, истончается, рисунок ее сглаживается. Валик припухает, край его становится закругленным или подрытым, ногтевая кожица исчезает. По краям валика можно наблюдать трещины, на внутренней (видно при удалении прилегающей ногтевой пластинки) или наружной его стороне — эрозии. Возникают болезненность или слабоинтенсивные боли пульсирующего характера. В борозде под ногтевым валиком образуется гнойничок, вызывающий болезненность при надавливании. Иногда гнойничок возникает только в боковых углах валика, когда центральная его часть изменяется мало и даже сохраняется кожица ногтя. Если нажать на валик, то можно выдавить из-под него скудное беловато-желтое гнойное отделяемое (рис. 7-36).

Со временем воспалительные явления стихают, пропадают боли, исчезают или становятся малозаметными припухлость и гиперемия. На коже валика наблюдают мелкопластинчатое шелушение, особенно выраженное по краям. Отсутствие ногтевой кожицы также указывает на заболевание, продолжающееся в хронической стадии.



Рис. 7-36. Кандидная паронихия и онихомикоз (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Обострение кандидной паронихии наступает обычно после воздействия факторов, изначально приведших к ней: например, новой большой стирки белья у прачек и домашних хозяек, обработки новой партии сырья на плодово-овощной фабрике и т.п.

О длительности и волнообразном характере течения паронихии свидетельствуют изменения поверхности ногтевой пластинки. Характерно появление чередующихся поперечных, параллельных луночке и свободному краю ногтя, борозд и возвышений, иногда называемых линиями Бо (Beau). Количество борозд и их глубина в общем соответствуют числу и интенсивности обострений паронихии. Зная среднее время отрастания ногтевой пластинки заново (4–6 мес для II–IV пальцев руки), можно с известным приближением назвать дату обострения. Например, если на среднем пальце с длиной ногтевой пластинки 1,2 см есть борозда, отстоящая от проксимального валика на 0,4 см, то можно предположить, что обострение паронихии произошло 1,5–2 мес назад. Или если на том же ногте соседние борозды отстоят друг от друга на 0,2 см, то между обострениями прошло около 3–4 нед. Иногда можно видеть продольные борозды и даже точечные наперстковидные вдавления. Выраженные изменения цвета ногтевой пластинки обусловлены, как правило, бактериями (например, *Pseudomonas spp.*). Для бактериальной паронихии характерны выраженные боли и обильное гнойное отделяемое.

Кандидный онихомикоз

Онихомикоз, вызванный *Candida spp.*, обычно представлен проксимальной формой, реже — дистальной.

Проксимальная форма кандидного онихомикоза как следствие паронихии начинается с потускнения и помутнения ногтевой пластинки у проксимального края, обычно у одного из ее углов. Вскоре ногтевая пластинка на этом участке становится ломкой, крошится, приобретает желтовато-коричневый или бурый цвет. По мере роста ногтя у его латерального края образуется полоска измененной ногтевой пластинки. Ноготь выглядит как бы обрезанным сбоку. Помимо проксимально-латерального типа поражения наблюдается и проксимальный тип с вовлечением пластинки по всей ширине. Описываемые явления онихолизиса могут быть дополнены видимым утолщением ногтевой пластинки за счет подногтевого гиперкератоза. При выраженных явлениях паронихии пластинка у проксимального края становится мягкой, слоится, прогибается при нажатии, иногда флюктуирует в гнойном отделяемом (рис. 7-37).

При дистальной форме кандидного онихомикоза наблюдают изменение цвета ногтевой пластинки у ее свободного края. Со временем пластинка становится ломкой, рыхлой, приподнимается за счет подногтевого гиперкератоза. Дистальную



Рис. 7-37. Кандидный онихомикоз, проксимальная форма (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

форму кандидного онихомикоза наблюдают чаще у больных с расстройствами периферического кровообращения, синдромом Рейно, существующими заболеваниями кожи (экземой, псориазом и др.).

Клиническая картина дистальной формы кандидоза ногтей напоминает таковую при более вероятном дерматофитном поражении. Последнее всегда необходимо исключать с помощью лабораторной диагностики. Для редкой проксимальной формы онихомикоза, вызванной дерматофитами, не характерна паронихия, но типично появление белых пятен под ногтевой пластинкой.

ИЗМЕНЕНИЯ НОГТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КАНДИДОЗЕ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

При этой разновидности кандидоза описаны различные типы онихомикоза. Наиболее часто встречается классическая кандидная паронихия, реже бывает дистальная форма онихомикоза.

Описанные ранее при хроническом кандидозе кожи тотальные дистрофические онихомикозы и паронихии с поражением всех пальцев, сопровождающиеся изменениями концевых фаланг в виде барабанных палочек, в наши дни встречают редко. По нашим наблюдениям, в современной картине поражений ногтей при хроническом кандидозе кожи преобладают паронихии I–III пальцев кисти, которым предшествует травма ногтя, а на ногах онихомикозы чаще всего вызываются дерматофитами.

ПОВЕРХНОСТНЫЙ КАНДИДОЗ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Хронические псевдомембранозная и атрофическая формы кандидоза полости рта служат одними из маркеров ВИЧ-инфекции. Кандидные заеды встречаются почти у 20% ВИЧ-инфицированных. Кандидоз полости рта при ВИЧ-инфекции и СПИДе отличается большей площадью поражения, вовлечением слизистой щек, неба, языка, красной каймы губ, нередко — глотки и миндалин. Кандидоз полости рта и жалобы на боли или жжение за грудиной при СПИДе считают достаточными для подозрения на кандидный эзофагит. Считают, что в половине случаев кандидоз полости рта при СПИДе служит предвестником саркомы Капоши или другой серьезной оппортунистической инфекции.

ВИЧ-ассоциированные периодонтит и гингивит могут способствовать кандидной колонизации и инфекции полости рта. ВИЧ-инфекция и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) способствуют селекции особо агрессивных штаммов *Candida spp.*, не только устойчивых к противогрибковым средствам, но и обладающих большей протеолитической активностью и способностью к адгезии. Тем не менее на ранних стадиях орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов выделяют менее агрессивные штаммы. Среди устой-

чивых видов при ВИЧ-ассоциированном кандидозе полости рта встречают разные виды *Candida*, но преимущественно резистентные штаммы *C. albicans*. Новый устойчивый вид, выделяемый почти исключительно при кандидозе полости рта на фоне ВИЧ-инфекции, — *C. dubliniensis*.

Кандидоз кожи и ногтей, а также кандидный вульвовагинит не ассоциируются с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, хотя могут возникать при резком снижении числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов.

ХРОНИЧЕСКИЙ КАНДИДОЗ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Это состояние, до недавнего времени называвшееся хроническим гранулематозным кандидозом, хроническим генерализованным кандидозом или кандидной гранулемой, привлекает внимание врачей и вызывает споры из-за многообразной и изменчивой клинической картины, особенностей патогенеза и трудностей лечения.

Классическая картина хронического гранулематозного кандидоза, включая ограниченную или распространенную кожную сыпь, представленную очагами эритемы, выраженной инфильтрации и гиперкератоза, вегетаций (так называемые гранулемы) с тенденцией к росту и группировке, в настоящее время встречают редко. Мы связываем это со своевременным распознаванием заболевания, предрасполагающих к нему состояний, лечением и наблюдением больных, особенно детей, а также с различиями в этиологии и патогенезе разных типов хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек (рис. 7-38).

В современной картине хронических кандидозов кожи и слизистых оболочек преобладают хронический кандидоз полости рта с кандидными заедами и паронихии. Кандидоз кожи встречают довольно редко и, как правило, он включает межпальцевые эрозии и изменения кожи ладоней.

Картина заболевания на современном этапе стертая, течение — хроническое и рецидивирующее.

Четких диагностических критериев хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек не существует. Обычно под этим заболеванием понимают кандидное поражение кожи или слизистых оболочек в одной или нескольких локализациях, существующее долгое время на фоне какого-либо хронического заболевания (не СПИДа) и/или вследствие генетической предрасположенности.

По нашим наблюдениям, у многих пациентов хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек протекает вместе с другими инфекциями кожи или слизистых оболочек, причем их симптомы могут наблюдаться в одно и то же время. Так, мы наблюдали больных с хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек и рецидивирующим герпесом, дерматофитной инфекцией кожи, волос и ногтей, хроническим гнойным отитом и сочетаниями сразу 3–6 инфекций.



Рис. 7-38. Хронический кандидоз кожи (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Лабораторная диагностика

В настоящее время лабораторная диагностика поверхностных форм кандидоза редко использует тот богатый арсенал средств для обнаружения и идентификации *Candida spp.*, который облегчает диагностику глубоких форм инфекции. Видовую идентификацию с определением чувствительности к антимикотикам применяют в основном только на фоне СПИДа или неэффективности лечения хронического вагинального кандидоза. Основа диагностики — обнаружение возбудителя в патологическом материале. При выделении культуры *Candida* со слизистых оболочек зачастую необходима количественная оценка.

ЛЕЧЕНИЕ

Кандидоз полости рта

Лечение кандидоза полости рта прежде всего этиотропное. Эрадикация возбудителя в полости рта — первое лечебное мероприятие, после которого можно переходить к профилактике рецидивов и коррекции местных и общих предрасполагающих факторов.

Этиотропное лечение может быть системным или местным. В большинстве случаев орофарингеального кандидоза назначают местное лечение.

Препараты для местного этиотропного лечения кандидоза делят на антисептики и антимикотики. Антимикотики (полиеновые антибиотики и имидазолы) назначают в форме растворов, аэрозолей, гелей, капель, обычных и жевательных таблеток. Ранее в нашей стране выпускали также карамели с деквалиния хлоридом (декамин*) 0,15 и защечные таблетки леворина 500 000 ЕД. За рубежом сейчас выпускают карамели с имидазольными производными.

К полиеновым антимикотикам местного действия, используемым в лечении орофарингеального кандидоза, относят нистатин, леворин, натамицин и амфотерицин В. К имидазольным производным — миконазол, эконазол, клотримазол и др. (табл. 7-8).

Таблица 7-8. Местные противогрибковые препараты для лечения кандидоза полости рта, зарегистрированные в России

Препарат	Лекарственная форма	Схема назначения
Нистатин	Водная суспензия	100 000 ЕД/мл (готовят экстемпорально)
	Таблетки	100 000, 250 000 и 500 000 ЕД
Леворин	Водная суспензия	20 000 ЕД/мл (готовят из порошка для суспензии, 4 000 000 ЕД на флакон)
	Таблетки	500 000 ЕД
	Раствор натриевой соли 20 000 ЕД/мл	(готовят из порошка 200 000 ЕД на флакон)
Натамицин (пимафуцин*)	Суспензия 2,5%	во флаконах по 20 мл
Амфотерицин В	Суспензия 100 000 ЕД (мг)/мл	(готовят экстемпорально)
Клотримазол (кандид*)	Раствор 1%	

Если в распоряжении врача имеются только препараты в формах, не приспособленных специально к использованию при кандидозе полости рта, то их следует адаптировать самостоятельно. В противном случае (например, если таблетки нистатина проглатывают) препарат расходуют напрасно.

Необходимо понять и объяснить больному, что любой препарат для местного лечения должен как можно дольше оставаться в полости рта. Таблетки нистати-

на следует разжевывать и долго держать кашицу во рту, но лучше приготовить из них суспензию. Неприятный вкус суспензии можно ослабить, добавив до 50% сахарозы*. Зарубежные авторы допускают использование вагинальных суппозиториев с нистатином или имидазольными препаратами в качестве пастилок.

Растворы и суспензии дольше задерживаются в полости рта, если назначать не орошения, а компрессы с пропитанной ими ватой.

Мы рекомендуем также использовать любые противогрибковые мази с предпочтением 2% содержания активного вещества, нанесенные между двумя слоями ваты и помещенные за щеку (сэндвич-аппликация по Сергееву Ю.В.).

Продолжительность лечения острых форм местными антимикотиками составляет обычно 2–3 нед, антисептиками — несколько дольше. Общей рекомендацией может служить лечение до исчезновения жалоб и клинических проявлений, а затем в течение еще 1 нед.

Антисептики с противогрибковым действием обычно назначают в форме смазываний или полосканий. Смазывания проводят 1–2% водными растворами бриллиантового зеленого или метилтиониния хлорида (метиленового синего*), нанося их на предварительно высушенную поверхность слизистой. Эти препараты широко распространены и доступны, однако по эффективности уступают антимикотикам, к ним быстро развивается устойчивость, а непрерывное использование ведет к раздражению слизистой. Лучшее действие оказывают разведенный в 2–3 раза раствор Люголя (Люголя раствор с глицерином*), 10–15% раствор натрия тетрабората (буры) в глицерине. Местные антисептики рекомендуется чередовать каждую неделю.

Полоскания растворами калия перманганата (1:5000), 1% борной кислоты, йодной воды (5–10 капель йодной настойки на стакан) назначают обычно для профилактики рецидивов после проведенного системного или местного лечения или одновременно с назначением системных препаратов. Полоскания рекомендуется проводить 2–3 раза в день или после каждого приема пищи.

Более эффективно использование современных антисептиков — 0,12% хлоргексидина (хлоргексидин биглюконат*) или 0,1% раствора гексэтидина (гексорал*), который выпускают также в форме аэрозоля. Полоскание возможно любым из этих растворов 10–15 мл в течение 30–60 с после приема пищи 2 раза в сут. Аэрозоль наносят в течение 1–2 с. В отличие от полосканий с антимикотиками растворы антисептиков нельзя проглатывать.

Предпочтение антисептикам отдают также при хронических формах кандидоза, стоматите от зубных протезов, заедах, поскольку при этих формах заболевания предполагается роль смешанной инфекции и микробных ассоциаций.

При кандидных заедах средством выбора служат мази, содержащие противогрибковое (а лучше еще и антибактериальное) средство и одновременно глюкокортикоиды. К ним относятся бетаметазон + гентамицин + клотримазол, флуметазон + клиохинол, гидрокортизон + натамицин + неомицин, мазипредон + миконазол (микозолон*), беклометазон + клотримазол.

Системное лечение назначают, как правило, только при определенных показаниях (табл. 7-9). Это связано с недостатками, которые, несмотря на наиболее высокую эффективность, имеет системное лечение, прежде всего возможность развития устойчивости и большие затраты на лечение. При дозах, обычно назначаемых при кандидозе полости рта, побочные и токсические эффекты отмечают редко, за исключением непрерывного длительного лечения хронических форм заболевания. Повторим, что за исключением флуконазола, итраконазола и кетоконазола все остальные пероральные антимикотики относят к местным средствам лечения кандидоза.

Таблица 7-9. Показания к системному лечению

Критерий	Показания
Клиническая форма	Хроническая гиперпластическая форма Хроническая гранулематозная форма Эрозивно-язвенная форма
Предрасполагающие состояния	Сахарный диабет Иммунодефицит (СПИД, опухоли)
Особенности течения	Хроническое многолетнее течение любой из форм Сочетание с кандидозом кожи или ногтей
Предшествующее лечение	Неэффективность местного лечения Частые рецидивы после местного лечения Предшествующее рациональное назначение системных препаратов

Средством выбора при системном лечении кандидоза полости рта считают флуконазол. Его назначают по 50–100 мг/сут: при кандидозе, не протекающем на фоне иммунодефицита — 100 мг в первые сутки, затем по 50 мг в течение 10 сут. Итраконазол назначают по 100–200 мг/сут в течение 7–10 сут, кетоконазол — по 200–400 мг/сут.

При иммунодефиците, особенно у больных СПИДом, при высокой частоте рецидивов и развитии устойчивости к лечению необходимо назначать более высокие дозы и продолжительные курсы лечения. Для лечения обострений хронического кандидоза на фоне иммунодефицита назначают флуконазол по 100–200 мг/сут, или итраконазол по 200–400 мг/сут, или кетоконазол по 200–400 мг/сут в течение 2 нед. При использовании двух последних препаратов следует помнить о частой ахлоргидрии у больных СПИДом, а также о возможном лекарственном взаимодействии с противотуберкулезными препаратами.

У более половины больных СПИДом через 3 мес после окончания лечения отмечают рецидив заболевания. В целом не рекомендуют проводить постоянное противорецидивное лечение небольшими дозами системных препаратов как из-за развития устойчивости, так и из-за лекарственных взаимодействий.

В настоящее время зарубежные авторы склонны к переоценке значения нистатина, вновь считая его средством выбора при устойчивых к азолам формах.

При развивающейся устойчивости *C. albicans* дозу системного препарата повышают, в случае флуконазола — до 400–800 мг/сут. В ряде случаев, в частности, при перекрестной устойчивости к азолам назначают парентерально амфотерицин В по 0,5–0,7 мг/кг в сут в течение 1 нед.

При частых рецидивах возможно назначение пульс-воздействия флуконазолом от 150 мг однократно в неделю. Интермиттирующие схемы позволяют снизить устойчивость или значительно отсрочить ее развитие.

Для профилактики рецидивов при любом из показаний к системному лечению можно применять разные антимикотики и антисептики, лучше в форме полосканий или пастилок/карамелей.

Вагинальный кандидоз

Приступая к лечению вульвовагинального кандидоза, следует помнить о том, что цель медикаментозного воздействия состоит, прежде всего, в эрадикации возбудителя. Наличие специфических симптомов наряду с лабораторным свидетельством кандидной колонизации и воспалительных явлений должно убеждать врача в том, что ему необходимо лечить в первую очередь не расстройство вагинального микроценоза и не предрасполагающие состояния, а инфекцию, вызванную *Candida spp.* Зачастую практикуемые комплексные подходы, учитывающие массу сопутствующих факторов и предполагающие одновременное воздействие на них,

нередко приводят к необоснованной полипрагмазии, излишнему усложнению схемы лечения как для врача, так и для пациента, а иногда способствуют торпидному течению заболевания.

Большинство случаев вульвовагинального кандидоза поддается лечению местными противогрибковыми средствами и антисептиками.

Преимущества местных средств: безопасность, высокие концентрации антимикотиков, создаваемые на поверхности слизистой оболочки, и меньшая вероятность развития устойчивости. Кроме того, многие антимикотики местного действия быстрее обеспечивают отмену симптомов, в основном за счет мазевой основы. При выраженных симптомах заболевания местные средства предпочитают системным.

Местные противогрибковые средства выпускают в специальных формах — вагинальных суппозиториях и таблетках, кремах, растворах для спринцеваний (табл. 7-10).

Таблица 7-10. Местные антимикотики для лечения вульвовагинального кандидоза

Антимикотик	Вагинальные формы	Схема применения*
Изоконазол	Суппозитории 600 мг	Однократно
Клотримазол (канестен*) (кандид-В6*) (канди-бене*)	Таблетки 100 мг Таблетки 200, 500 мг Крем 2%	По 1 в течение 7 сут или по 2 в течение 3 сут По 1 в течение 3 сут
Миконазол	Суппозитории 100 мг	По 1 в течение 7 сут
Эконазол	Суппозитории 150 мг	По 1 в течение 3 сут
Нистатин	Таблетки 100 000 ЕД Суппозитории: 250 000 ЕД 500 000 ЕД	По 2-3 в течение 14 сут По 1 в течение 14 сут По 1 в течение 7 сут
Натамицин (пимафуцин*)	Суппозитории 100 мг	По 1 в течение 6 сут
Циклопирокс	Суппозитории 100 мг Крем 1%	По 1 в течение 6 сут По 5 г в течение 6–12 сут

* При неосложненном кандидозе.

Из азольных антимикотиков в РФ зарегистрированы вагинальные формы изоконазола, клотримазола, миконазола и эконазола, из полиеновых антибиотиков используют натамицин, а также разные формы нистатина и леворина. За рубежом распространены также местные препараты бутоконазола, тиоконазола*, терконазола* и фентиконазола, отличающиеся более высокой активностью, чем традиционные азолы. Арсенал вагинальных форм антимикотиков в РФ постоянно изменяется, что иногда вводит врачей в заблуждение относительно доступных в настоящее время препаратов.

Вагинальные кремы рекомендуют при лечении вульвитов, таблетки и суппозитории — вагинитов. Препараты, как правило, вводят перед сном с помощью прилагаемых аппликаторов (кремы) или напальчников (суппозитории).

При лечении беременных местные азольные антимикотики использовать не рекомендуют, а при необходимости — запрещают только в I триместре. Натамицин (пимафуцин*) разрешают использовать при беременности.

Выпускают и комбинированные препараты, содержащие одновременно антимикотик и другое противомикробное средство. К таковым относятся «макмирор комплекс 500» (нифурател и нистатин), (полижинакс*) (неомицин, нистатин и полимиксин), метронидазол + миконазол (клион-д 100*). Несмотря на очевидное удобство подобных препаратов при лечении смешанных инфекций, зарубежные авторы не рекомендуют такой подход, мотивируя это ухудшением фармакоки-

нетики за счет конкуренции составляющих комбинированного препарата. При комбинированном лечении они рекомендуют не использовать два или более местных средства одновременно, а сочетать системное лечение с местным. Кроме того, безрецептурные комбинированные средства универсального действия, по мнению некоторых зарубежных исследователей, допускают неконтролируемое самолечение.

На наш взгляд, комбинированные препараты, включающие противогрибковое средство, антисептик и/или антибактериальный антибиотик, отличаются хорошей клинической эффективностью и их можно с успехом применять при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии. Один из таких препаратов — тержинан* (в его состав входят, помимо нистатина и неомицина сульфата, орнидазол — противомикробное, антипротозойное и противогрибковое средство — и преднизолон). Комбинированные местные препараты в ряде случаев позволяют избежать назначения пероральных антибиотиков, способствующих развитию вагинального кандидоза и вагинитов, обусловленных устойчивыми бактериями.

Местные антисептики включают традиционно используемые для лечения разных инфекций средства и их современные модификации. Широко распространены спринцевания, аппликации, промывания, ванночки с растворами соды, борной кислоты, калия перманганата, анилиновых красителей. Растворы калия перманганата применяют в разведениях 1:5000–1:3000, нитрата серебра — 1:3000–1:2000, анилиновых красителей — 1:5000–1:3000, раствора натрия тетрабората или соды — 2% для спринцеваний и промываний. Во влагалище также вводят тампоны, смоченные 10–20% раствором натрия тетрабората в глицерине. Водными 1–2% растворами анилиновых красок (метилтиониния хлорида, бриллиантового зеленого) смазывают слизистую оболочку через зеркало.

Сохраняющаяся ценность традиционных антимикотиков отчасти подтверждается тем, что в настоящее время внедряют их более совершенные формы. Так, борная кислота в капсулах по 600 мг/сут с успехом используется за рубежом при инфекции, вызванной устойчивыми к азолам *C. glabrata*. В РФ применяют препарат поливинилпирролидонового комплекса йода повидон-йод (бетадин*, вокадин*) в форме вагинальных суппозиториев и таблеток по 200 мг (по 1 на ночь в течение 14 дней). Рекомендуемая продолжительность лечения любым из местных антисептиков — не менее 2 нед.

При выраженном вульвите назначают теплые ванночки с содой, местные глюкокортикоидные кремы I–II классов (например, с гидрокортизоном, преднизолоном). Высокоактивные глюкокортикоидные мази III–IV классов могут привести к обострению, усилению симптомов. Патогенетическое лечение обострений включает также использование антигистаминных препаратов (совместимых с пероральными азольными антимикотиками) и кетотифена.

Преимущество системных противогрибковых препаратов кроется в распределении во многие органы и ткани и, следовательно, в воздействии на возбудителя при любой локализации без погрешностей, возможных при местном лечении. Тем не менее при системном лечении концентрации препаратов в пораженной слизистой оболочке меньше и ограничены максимальной безопасной дозой.

Одним из важных преимуществ системных препаратов служит удобство назначения по сравнению с вагинальными местными формами, что отмечено многими пациентами. Продолжительность системного лечения при неосложненном вульвовагинальном кандидозе минимальная.

Флуконазол назначают по 150 мг однократно, итраконазол — по 400 мг однократно (на 2 приема) или по 200 мг в течение 3 сут, кетоконазол — по 200 мг в течение 5 сут. Флуконазол считают препаратом выбора из-за наиболее высокой

активности против *C. albicans*, особенностей фармакокинетики и обусловленной этими факторами удобной схемы применения.

При беременности и лактации системные препараты не применяют.

Хронические формы заболевания, неоднократно леченные, протекающие на фоне сахарного диабета, хронических заболеваний и иммунодефицита, относят к категории осложненного вульвовагинального кандидоза, плохо поддающегося лечению.

Неудачи системного и местного лечения иногда бывают связаны с селекцией устойчивых штаммов грибов. Резистентность к антимикотиками встречается нечасто и в целом намного ниже, чем при орофарингеальном кандидозе. Также редко удается объяснить устойчивость к лечению сменой этиологии на редкие виды *Candida*. Тем не менее фиксируют случаи устойчивости возбудителя как к системным препаратам из группы азолов, так и к местным антимикотикам. Например, к клотримазолу может развиться контактный аллергический вульвовагинит.

Общей рекомендацией по лечению осложненных форм кандидного вульвовагинита может быть удлинение терапевтической схемы. При применении местных средств продолжительность лечения возрастает вдвое (10 сут вместо 5; 2 нед вместо 1, повторный прием той же дозы через неделю при однократном назначении и т.д.). Таким же образом продлевают схемы системного лечения.

Для хронических рецидивирующих и персистирующих форм вульвовагинального кандидоза зачастую характерно возобновление симптомов вскоре по окончании стандартного или удвоенного курса лечения. В этих случаях всегда рекомендуют провести начальный курс системного лечения, а затем профилактический курс для предотвращения рецидива. Системные препараты назначают в стандартных дозах в течение 14 дней — флуконазол по 50 мг ежедневно или по 150 мг дважды с интервалом 1 нед. Далее зарубежные авторы рекомендуют продолжать прием системных препаратов в меньших дозах в течение 6 мес: флуконазол — по 100 мг каждую неделю, итраконазол — по 50–100 мг/сут, кетоконазол — по 100 мг/сут. На наш взгляд, учитывая риск развития устойчивости при лечении низкими дозами азолов, возможность побочных эффектов, а также более высокую экономическую эффективность местных антимикотиков, следует отдавать предпочтение местному противорецидивному лечению. Эффективно, в частности, использование вагинальных суппозиториев с изоконазолом по 600 мг (гино-травоген овулум®), или клотримазолом по 500 мг (кандид-В1®), или омоконазолом (микогал®) по 900 мг однократно в течение первого дня каждой недели.

После проведенного курса лечения по этим схемам у большинства пациенток значительно сокращается частота рецидивов.

Тем не менее у части пациентов заболевание склонно к рецидивированию, несмотря на проведенные курсы длительного лечения. В этих случаях назначают длительное противорецидивное воздействие по наиболее удобным для пациента схемам. К таковым можно отнести из системных препаратов флуконазол по 150 мг однократно с интервалами от 1 мес до 1 нед, из местных — вагинальные суппозитории с 500 мг клотримазола, вводимые с интервалами 2–4 нед. Продолжительность лечения может достигать нескольких лет.

Следует помнить, что распространенные причины неудачного лечения — плохое соблюдение пациентками предписанной схемы, невыполнение рекомендаций врача, а также предшествовавшее обращению к врачу самостоятельное использование местных антимикотиков.

В лечении устойчивого к антимикотикам кандидоза есть два подхода. Согласно первому при неэффективном лечении проводят повторное подтверждение диагноза с посевом и выделением возбудителя, определением его вида и чувствительности к противогрибковым препаратам. Выбор системного или местного антимикотика и его дозы далее ведут соответственно результатам исследования. Согласно

второму подходу после повторного подтверждения диагноза переходят на местное лечение антимикотиками или антисептиками, назначаемыми в высоких дозах, часто длительными курсами.

Борьба с рецидивами вульвовагинального кандидоза включает коррекцию предрасполагающих к нему состояний: хронических инфекционных и прочих заболеваний, сахарного диабета, расстройства иммунитета. В связи с частой аллергизацией больных не рекомендуют назначение иммунокорректоров без предварительного исследования иммунологического статуса и типа гиперчувствительности.

Рекомендуют также применять поливитаминные комплексы, содержащие биотин.

Кандидоз кожи

В лечении кандидоза кожи можно выделить три основных направления. Первое и наиболее популярное — уничтожение возбудителей в очаге поражения. Об остальных двух направлениях, необходимых для излечения, врачи нередко забывают. Одно из них — уничтожение эндогенного источника возбудителя в кишечнике или мочеполовых путях. Другое — коррекция состояний, предрасполагающих к кандидному интертриго.

Первую задачу (элиминацию возбудителя в кожном очаге) достигают назначением местных средств — антимикотиков или антисептиков. Проверенные временем, простые и доступные средства — спиртовые или водные (последние лучше для крупных складок) растворы анилиновых красителей: метиленовая синь* (2–3%), бриллиантовый зеленый (1%), жидкость Кастеллани, мази и пасты, содержащие 10% борной кислоты. Применяют также 2% водный раствор резорцинола (резорцина*), 0,25% раствор серебра нитрата, 0,1% раствор эктакридина (риванола*). Из местных антимикотиков можно применять практически любые вне зависимости от класса соединения (в том числе морфолины и аллиламины) в форме 1–2% кремов, мазей, растворов. Как местные антисептики, так и некоторые антимикотики, в частности, производные имидазола, привлекательны широким спектром действия, включающим бактерии. Комбинированные средства, содержащие антимикотик вместе с антисептиком или антибактериальным антибиотиком и, как правило, глюкокортикоид следует использовать при воспалительных явлениях в очаге, часто обусловленных присоединением бактериальной флоры.

Наружные средства применяют до полного разрешения кожных очагов, а затем еще в течение 1 нед.

Вторую задачу (элиминацию кишечного или мочеполового резервуара *Candida spp.*) обычно достигают назначением специальных местных средств внутрь при кандидном дисбактериозе кишечника и в форме свечей или спринцеваний — при кандидозе влагалища. При дисбактериозе кишечника средствами выбора служат нистатин (в таблетках по 1–2 млн ЕД/сут) или натамицин (по 0,4 г/сут), детские дозы составляют половину от указанных. Продолжительность лечения — 1–2 нед.

Совместить первые две задачи можно, используя системный антимикотик: флуконазол, итраконазол или кетоконазол. Назначение этих средств приводит к повсеместному уничтожению возбудителя как в кожных очагах, так и во всех его резервуарах вне кожи.

Флуконазол назначают по 150 мг однократно или при торпидном течении по 150 мг/сут 1 раз в нед в течение 2–3 нед. Итраконазол назначают по 100 мг/сут в течение 2 нед или по 400 мг/сут в течение 7 дней. Кетоконазол назначают по 200 мг/сут в течение 1–2 нед. Целесообразность назначения системных антимикотиков определяется эффективностью предшествующего лечения, состоянием больного, включая сопутствующие заболевания, противопоказаниями к назначению конкретных средств и лекарственной совместимостью, мотивацией пациента,

желающего как можно скорее избавиться от проявлений болезни, а также доступностью препаратов. Начинать лечение кандидоза кожи в большинстве случаев приходится не с системных препаратов.

Третья задача (коррекция предрасполагающих состояний) заключается в лечении заболеваний (например, сахарного диабета), для которых кандидоз складок оказывается осложнением. Необходимо устранение местных факторов, провоцирующих интертриго: при межпальцевых эрозиях — защита кожи рук перчатками во время работы, при кандидозе крупных складок — гигиена складок тела с использованием подсушивающих присыпок, лосьонов, паст. Первую и третью задачи можно сочетать, добавляя к цинка оксиду (цинковой пасте*) любое противогрибковое средство в форме мази или крема или порошок нистатина (100 000 ЕД/г).

Кандидный баланит и баланопостит в целом можно лечить по таким же принципам, как и вульвовагинальный кандидоз.

Местное лечение баланопостита включает туалет головки и препуциального мешка, ванночки со слабыми растворами антисептиков: калия перманганата, 2% раствора соды, 1% раствора борной кислоты 1 раз в день. Местные антимикотики в форме крема применяют 1–2 раза в сут в течение 2 нед.

Из системных средств предпочтение следует отдавать однократному назначению флуконазола в дозе 150 мг, при хронических рецидивирующих и персистирующих формах рекомендуют повторные курсы системного лечения.

В лечении кандидного фолликулита зарубежные авторы применяли противогрибковые мази, в частности азолы, назначаемые длительно (до 6 мес.) в комбинации с системными препаратами (кетоконазолом). Необходимо назначение системных средств в тех же дозах, что и при кандидозе кожи, но желательно на большие сроки (до 1 мес).

Кандидоз ногтей и кандидная паронихия

Тактика лечения кандидной паронихии зависит от стадии течения процесса (острая или хроническая), выраженности воспалительных явлений, изменений ногтевой пластинки, наличия кандидоза кожи или слизистых оболочек, успеха предшествующего лечения.

Принципиален вопрос о назначении или неназначении системного лечения. Системные препараты (итраконазол, кетоконазол и флуконазол) рекомендуется назначать при онихомикозе, а именно при постоянных изменениях ногтя в виде онихолизиса и гиперкератоза. Поскольку при паронихии развивается проксимальная форма онихомикоза, то сочетание паронихии и онихомикоза всегда бывает показанием к системному лечению.

Необходимость назначения системных средств объясняется не только вовлечением ногтевой пластинки, так как *Candida spp.*, как правило, не способны к агрессивному росту в ней и самостоятельному поддержанию процесса. Сохраняющийся при росте пластинки онихомикоз свидетельствует о сохранности и стойкости очага инфекции под ногтевым валиком.

По этой же причине показанием к системному лечению можно считать и постоянные изменения пластинки в виде волнообразных поперечных борозд, которые говорят о хронической рецидивирующей форме заболевания независимо от онихомикоза. Сочетание паронихии с кандидозом кожи или слизистых оболочек является показанием к системному лечению. В этом случае только местное лечение будет трудоемким и не гарантирует ни клинического излечения, ни элиминации источника инфекции.

При свежей паронихии или ее обострении, наличии воспалительных явлений назначают местное лечение.

Горячие ванночки с содой, 3% раствором борной кислоты, калия перманганата помогают размягчить части ногтя для их последующего удаления и чисток, спо-

собствуют лучшему проведению антимикотиков, а входящие в их состав антисептики действуют на присоединяющуюся бактериальную флору.

После ванночек можно назначить любое противогрибковое средство. Зарубежные авторы предлагают длительное, до полугода, назначение местных антимикотиков (азольных средств, аллиламинов, циклопирокса или аморолфина). Следует предпочесть длительному местному лечению короткий курс системных антимикотиков. Флуконазол назначают по 150 мг 1 раз в нед в течение 2–6 нед. Итраконазол назначают по 200–400 мг/сут в течение 1 нед, или двумя трехдневными курсами по 200 мг/сут с интервалом 1 нед. Кетоконазол лучше назначить по 200 мг/сут в течение 2 нед. Системное воздействие можно сочетать с лечением местными антисептиками или противогрибковыми средствами.

Простые и доступные местные средства для лечения паронихии — растворы анилиновых красителей (наиболее широко применяется 1% бриллиантовый зеленый), жидкость Кастеллани, йодная настойка. При острой стадии паронихии растворами антисептиков ногтевые валики смазывают 2–3 раза в день в течение 1–3 нед.

При выраженных воспалительных явлениях можно назначить аппликации чистого ихтаммола (ихтиола*), глюкокортикоидные мази, желательно комбинированные с антисептиками или антимикотиками (например, флуметазон + клиохинол, бетаметазон + гентамицин + клотримазол). Кроме того, в отдельных случаях можно назначить внутрь нестероидные противовоспалительные препараты.

При паронихии, сочетающейся с онихомикозом, когда принято решение о назначении только местного лечения, после ванночек удаляют размягченные пораженные части ногтевой пластинки. С той же целью используют отслойку по методу Ариевича, уреапласт, комбинированный противогрибковый пластырь бифоназол, нанося их на ноготь на 2 сут, после чего выполняют чистку, обнажая ногтевое ложе.

При проксимальной форме онихомикоза системное лечение назначают с учетом скорости роста ногтя на время, необходимое для полного отрастания ногтевой пластинки. Расчет продолжительности лечения удобнее производить с помощью индекса КИОТОС, цифры которого указывают на необходимый срок поддержания фунгистатической концентрации в ногте. Преимущественная локализация кандидных онихомикозов на II–V пальцах руки, отрастающих за 4–6 мес (значения КИОТОС для проксимальной формы составят 4–6), определяет короткие по сравнению с дерматофитными онихомикозами сроки лечения.

Флуконазол при проксимальной форме назначают по 150 мг/сут в течение 4–6 мес. Итраконазол назначают по 400 мг/сут (на 2 приема) двумя однонедельными курсами пульс-воздействия с межкурсовым интервалом 3 нед. Кетоконазол назначают по 200 мг/сут в течение 2–4 мес.

При дистальной форме кандидного онихомикоза терапевтическое решение также принимают, ориентируясь по индексу КИОТОС. При значениях КИОТОС менее 3 выбирают местное лечение, включая удаление поврежденных частей ногтевой пластинки и назначение местных антимикотиков.

При значениях, превышающих указанные, назначают системное лечение. Его дозы соответствуют, а сроки обычно не превышают таковые для проксимальной формы.

Редкие поверхностные микозы

Редкие поверхностные микозы — грибковые инфекции кожи и ее придатков, вызванные возбудителями, не относящимися к дерматофитам, *Candida* или *Malassezia*.

Белая пьедра (трихоспороноз) — инфекционное заболевание волос, вызываемое грибами из рода *Trichosporon*.

Черная пьедра — инфекционное заболевание волос, вызываемое грибом *Piedraia hortae*.

Tinea nigra — инфекция кожи, вызываемая грибом *Hortaea werneckii*.

ЭТИОЛОГИЯ

Белая пьедра

Большинство из описанных случаев белой пьедры были, как правило, вызваны одним из 3 видов дрожжей *Trichosporon*: *T. cutaneum*, *T. ovoides* и *T. inkin*. Заболевание может быть вызвано и другими видами *Trichosporon*. Отмечают зависимость видовой этиологии от локализации поражений. В частности, для *T. cutaneum* характерно поражение волос подкрыльцовых складок, для *T. inkin* и *T. mucoides* — лобковых волос, *T. ovoides* — волос головы. *T. asahii*, *T. inkin*, *T. mucoides* и *T. ovoides* известны как возбудители глубоких и диссеминированных микозов, а *T. asahii* и *T. mucoides* — и как причинные факторы микогенной аллергии (гиперчувствительного пневмонита).

Черная пьедра

Единственный возбудитель заболевания — плесневой гриб *Piedraia hortae*.

Tinea nigra

Возбудитель — плесневой темнопигментированный гриб *Hortaea werneckii* (рис. 7-39).

Плесневые онихомикозы

Плесневые грибы-недерматофиты представлены разными видами. Большинство из них не относят к патогенным, т.е. способным самостоятельно вызывать онихомикозы. Несколько видов плесневых грибов признаны самостоятельными возбудителями. К ним относят *Scytalidium dimidiatum* (*Nattrassia magniferae*) и *Scytalidium hyalinum*, по патогенности не уступающие дерматофитам, а также вид *Onychocola canadensis*, не бывающий контаминантом или сапрофитом и выделяемый только из пораженных ногтей. Инфекции, вызванные этими грибами, встречаются чаще в странах с субтропическим и тропическим климатом.

Онихомикозы может вызывать *Scopulariopsis brevicaulis*, встречающийся во всех странах мира. По данным европейских исследований, до 3% всех случаев онихомикоза может быть вызвано этим грибом.

Следующими по частоте встречаемости при онихомикозе плесневыми грибами считают разные виды *Aspergillus spp.*, а также *Fusarium* и *Acremonium*.

Грибы из формального семейства *Dematiaceae*, которые могут вызывать темную пигментацию ногтей, представлены видами *Alternaria*, *Cladosporium*, *Curvularia*, реже другими. Онихомикозы, вызванные темноокрашенными грибами, встречаются редко и еще реже диагностируются.

До сих пор неясно, могут ли перечисленные грибы (за исключением *Scytalidium spp.*) вызывать онихомикозы сами или они инфицируют ногти вторично, после внедрения дерматофитов, или на фоне заболевания ногтей неин-

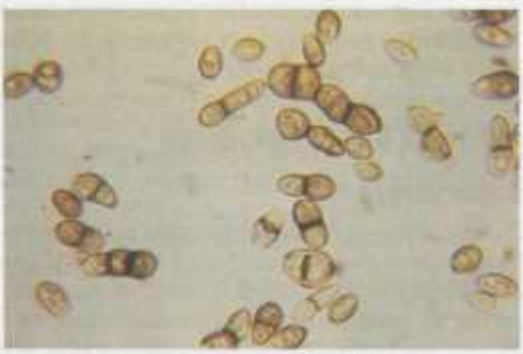

Рис. 7-39. Прямая микроскопия из очага *Tinea nigra* (неокрашенный препарат) (наблюдение проф. A. Bonifaz, Мексика).

фекционной природы. Сложные взаимоотношения между дерматофитами и другими плесневыми и дрожжевыми грибами при смешанных инфекциях также до конца не изучены.

Сведения о грибах — возбудителях онихомикоза — представлены в табл. 7-11.

Таблица 7-11. Этиология плесневых онихомикозов

Достоверные возбудители	Вероятные возбудители	Сомнительные возбудители
Onychocola canadensis	*Aphanoascus fulvescens*	*Acremonium spp.*
Scytalidium dimidiatum	*Aspergillus candidus*	*Alternaria spp*
Scytalidium hyalinum	*Aspergillus glaucus*	*Aspergillus spp.* (прочие виды)
–	*Aspergillus nidulans*	*Aureobasidium spp.*
–	*Aspergillus sydowii*	*Bipolaris spp.*
–	*Aspergillus terreus*	*Candida spp.*
–	*Aspergillus ustus*	*Chaetomium spp.*
–	*Aspergillus versicolor*	*Chrysosporium spp.*
–	*Cladophialophora carrionii*	*Cladosporium spp.*
–	*Fusarium oxysporum*	*Curvularia spp.*
–	*Fusarium solani*	*Exophiala spp.*
–	*Gymnascella dankaliensis*	*Fusarium spp.* (прочие виды)
–	*Lasiodiplodia theobromae*	*Microascus spp.*
–	*Pyrenochaeta unguis-hominis*	*Paecilomyces spp.*
–	*Scopulariopsis brevicaulis*	*Penicillium spp.*
–	–	*Pseudeurotium ovale*
–	–	*Scopulariopsis spp.* (прочие виды)
–	–	*Ulocladium spp.*

По нашим данным, недерматофитная этиология онихомикоза стоп в РФ характеризуется малым удельным весом дрожжевых грибов. В этих условиях плесневые грибы составляют более $^1/_5$ этиологии онихомикоза стоп в РФ. Среди отдельных видов и родов плесневых грибов *Aspergillus spp.* встречаются чаще (11,7 против 5,9%), а *Scopulariopsis brevicaulis* — реже (2 против 3%). Редкие, облигатно патогенные возбудители плесневого онихомикоза, такие как *Scytalidium spp.* и *Onychocola canadensis*, в нашей стране выделены не были. Нами также было впервые установлено значение редких видов *Aspergillus*: *A. ustus* и *A. clavatus* как самостоятельных возбудителей онихомикоза [Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., 2003].

ЭКОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Белая пьедра

Белая пьедра распространена повсеместно, но обычно встречается в странах с теплым и жарким климатом: в Южной и Центральной Африке, Америке и Японии, на Средиземноморье. В Европе и Америке значительная часть случаев приходится на иммигрантов из развивающихся стран. Заболевание малоконтагиозно. Передаче возбудителя могут способствовать общие предметы личной гигиены, косметика и традиционные способы ухода за волосами. Описаны случаи заболевания нескольких членов одной семьи. Неизвестно, можно ли передачу возбудителей при генитальной локализации рассматривать как половой путь заражения.

Белую пьедру в умеренном климате чаще выявляют у молодых мужчин. Грибы *Trichosporon* широко распространены в природе. Их обнаруживают в почве и водоемах, в воздухе и помещениях. Считают, что каждый из видов заселяет определенную причем ограниченную, экологическую нишу. Некоторые виды могут входить в состав микробиоты животных, в частности, рептилий, птиц и млекопитающих. Некоторые виды *Trichosporon* вызывают инфекции сельскохозяйственных животных (пьедру лошадей, мастит коров).

Виды-возбудители трихоспороноза, в частности *T. mucoides*, *T. asahii* и *T. inkin*, выделяются из полости рта, кишечника, кожи и ногтей здоровых лиц.

Черная пьедра

Черная пьедра встречается в странах с жарким и влажным климатом: в Южной Америке, Индии, Юго-Восточной Азии и Африке. Естественная среда обитания *P. hortae*, помимо волоса, не установлена. Жизненный цикл *P. hortae* полностью проходит в узелках черной пьедры на волосе.

В указанных регионах пьедра поражает также и обезьян (тот же возбудитель). Полагают, что приматы могут представлять постоянный резервуар инфекции. Заболевание малоконтагиозно.

У человека черная пьедра поражает преимущественно молодых людей обоего пола. В эндемичных зонах наблюдают вспышки заболевания. В некоторых индейских общинах черная пьедра может поражать более половины взрослого населения. Заболеванию отчасти способствуют особенности ухода за волосами — использование растительных масел, частое увлажнение волос. Возможна передача черной пьедры через средства ухода за волосами, например, гребни и расчески.

Tinea nigra

Tinea nigra распространена в странах с теплым климатом, особенно в Юго-Восточной Азии, в Африке, Южной и Центральной Америке. Болезнь считают неконтагиозной, хотя описаны случаи заболевания нескольких людей в одной семье. Возбудитель — сапрофит, обитающий в почве и компосте, на растениях.

Плесневые онихомикозы

В странах с тропическим и субтропическим климатом (в Африке, Центральной Америке, Юго-Восточной Азии и Индии) чаще наблюдают инфекции кожи и ногтей, вызванные распространенными там плесневыми грибами *Scytalidium spp.*

Многие плесневые грибы, выделенные из пораженных ногтей, обитают в почве, их споры можно встретить на многих окружающих нас предметах. Источник возбудителя при плесневых недерматофитных онихомикозах находится во внешней среде.

ПАТОГЕНЕЗ

Факторы патогенности и патогенез редких инфекций в целом малоизучены. Иногда пьедру рассматривают не как инфекцию, но как эпифитию (эпибиоз): существование микроорганизма на поверхности хозяина (субстрат) без внедрения в его ткани.

Некоторые возбудители плесневых онихомикозов по патогенности и способности разрушать ногти не уступают дерматофитам.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В классификации МКБ-10 *tinea nigra* имеет коды B36.1 — «Черный микоз», B36.2 — «Белая пьедра», B36.3 — «Черная пьедра». Плесневые поверхностные микозы кожи или стоп обозначают как B36.8 — «Другие уточненные поверхностные микозы» или B36.9 — «Поверхностный микоз неуточненный».

БЕЛАЯ ПЬЕДРА

Вдоль волоса, чаще в его средней трети, располагаются небольшие, размером от 1 до 1,5 мм плотные мягкие узелки, грязно-белые, с желтоватым (зеленоватым) оттенком (рис. 7-40). Они легко отделяются от стержня волоса. Иногда узелки сливаются, образуя подобие футляра для волоса до 1 см в длину. Сами волосы могут становиться ломкими. Если они обламываются в месте расположения узелка, то обломанный волос выглядит утолщенным на конце. Волосяные фолликулы и кожа не изменяются.

Белая пьедра поражает волосы лобковой области, а также бороды и усов, волосистой части головы, реже — подмышечной области. Пациенты могут долгое время не обращать внимания на эти изменения. В складках тела белая пьедра может присутствовать одновременно с интертригинозными явлениями.

ЧЕРНАЯ ПЬЕДРА

Черная пьедра, как правило, поражает волосы только на голове (рис. 7-41).

На волосе, обычно в дистальной трети, образуются плотно прилежащие к стержню волоса веретеновидные узелки размером от 1 до 2 мм. Цвет узелков коричневый или черный. Узелки плотные и твердые, окружают волос целиком или частично. Узелки плотно прилежат к волосу и с трудом отделяются от него. Вдоль волоса может быть расположено от четырех до восьми таких узелков. Пораженный волос выглядит тусклым, с зернистой поверхностью.

В месте расположения узелков волосы легко обламываются. Кожа и волосы, не содержащие узелков, не изменены.

TINEA NIGRA

На гладкой коже, обычно на ладони или ладонной поверхности пальцев, возникают неравномерно окрашенные, коричневые или черные пятна с четкими, иногда приподнятыми краями (рис. 7-42). Пятна, поначалу небольшие, могут расти и сливаться с образованием полициклических и неправильных, с фестончатыми очертаниями краев. Шелушение отсутствует или выражено слабо. Субъективными

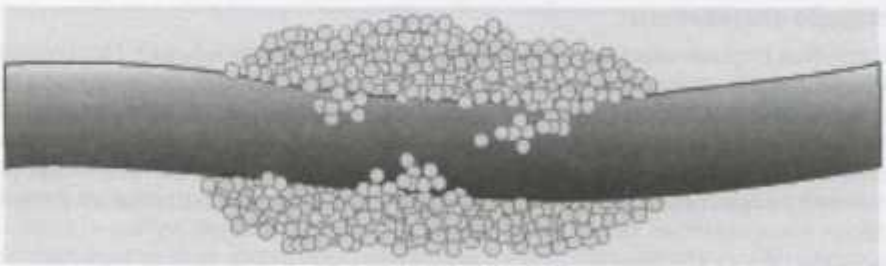

Рис. 7-40. Внешний вид поражения волос при белой пьедре (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

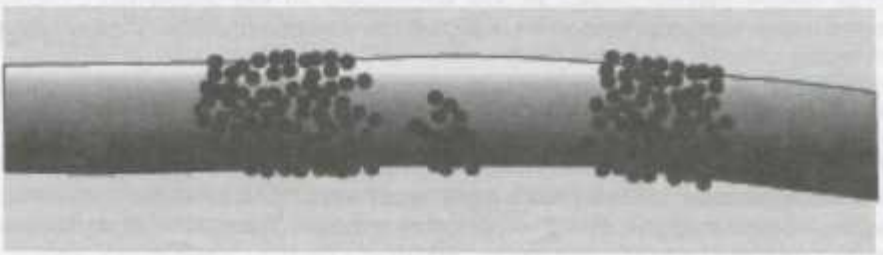

Рис. 7-41. Внешний вид поражения волос при черной пьедре (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).



Рис. 7-42. *Tinea nigra* (наблюдение проф. A. Bonifaz, Мексика).

ощущениями эти изменения не сопровождаются. Обычно поражается ладонь одной руки, реже бывают билатеральные поражения, вовлечение подошв, запястий, шеи и груди. Эти локализации повреждений объясняют самозаражением (аутоинокуляцией).

ПЛЕСНЕВЫЕ ОНИХОМИКОЗЫ

Любая клиническая форма онихомикоза может быть вызвана недерматофитными плесневыми грибами. Тем не менее наиболее часто обнаруживают дистальную форму онихомикоза стоп, развивающуюся на фоне существующего поражения ногтей грибковой или иной этиологии, как правило, у пожилых пациентов — так называемый вторичный онихомикоз. Кроме того, в последнее время участились случаи поражения ногтей на руках у лиц, часто травмирующих кожу и ногти кистей на рабочем месте, загрязненном плесенями (маляров, строительных рабочих и т.п.).

Клинические проявления плесневой инфекции, как правило, не имеют каких-либо четких отличительных особенностей, позволяющих дифференцировать их от дерматофитной или кандидной инфекции. Кроме того, они часто развиваются как вторичная или смешанная инфекция в уже измененных ногтях.

При плесневых инфекциях ногтевая пластинка может быть окрашена в черный (обычно *Scytalidium spp.* и *Dematiaceae*), зеленый или серый (*Aspergillus spp., Scopulariopsis brevicaulis*) цвета (рис. 7-43).



Рис. 7-43. Недерматофитный плесневый онихомикоз (аспергиллез ногтей) (наблюдение проф. Сергеева Ю.В.).

Описаны случаи поверхностной формы онихомикоза, вызванные *Aspergillus terreus, Acremonium spp., Fusarium oxysporum* и некоторыми другими плесневыми грибами. При *Scytalidium*-инфекции пластинка может становиться не белой, а черной — так называемая поверхностная черная форма.

Проксимальную форму онихомикоза с паронихией или без нее иногда вызывают *Scopulariopsis brevicaulis, Aspergillus, Fusarium spp.* и некоторые другие плесневые грибы.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторную диагностику ведут так же, как и при дерматофитиях кожи, волос или ногтей. Основной метод — микроскопия патологического материала, однако выделение культуры при *tinea nigra* и плесневых онихомикозах обязательно.

ЛЕЧЕНИЕ

Белая пьедра

Лечение белой пьедры только наружное. Больным рекомендуют обрить пораженное место. После этого возможны рецидивы заболевания. Из наружных средств, применяемых при белой пьедре, антисептики [например, раствор ртути дихлорида* (сулема)] уступили место азольным антимикотикам. Используют лосьоны [например, 1% лосьон клотримазола (кандид*)] и шампуни (2% шампунь кетоконазола).

Лечение черной пьедры наружное. Традиционно используют сбривание волос, салициловую кислоту и имидазольные кремы. Возможны рецидивы заболевания. Есть сообщения об эффективности перорального тербинафина по 250 мг/сут в течение 6 нед. Перспективно использование противогрибковых шампуней и лосьонов.

Tinea nigra

Лечение *tinea nigra* наружное, в целом можно проводить, как и при дерматофитии кистей, любым из местных антимикотиков.

Плесневые онихомикозы

При онихомикозе, обусловленном плесневыми грибами, следует назначать средства соответствующего спектра действия согласно проведенным исследованиям чувствительности или известному опыту лечения конкретной этиологии. Предпочтение отдают системным антимикотикам широкого спектра действия (итраконазолу). Продолжительность лечения определяют так же, как и при дерматофитном онихомикозе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Кулагин В.И., Бурова С.А., Дзуцева Э.И. Современные подходы к патогенетическому лечению грибковой патологии у больных сахарным диабетом // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2002. — № 6. — С. 44–46.

Лещенко Г.М., Богуш П.Г. Орунгал в терапии онихомикозов у больных сахарным диабетом // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2001. — № 3. — С. 42–43.

Ломоносов К.М., Цыкин А.А. Роль неовира в терапии дерматомикозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2005. — № 5. — С. 49–50.

Рахматов А.Б., Абидова З.М. Современные проблемы онихомикозов // Новости дерматол. — 2001. — № 4. — С. 37–42.

Рахматов А.Б., Султанходжаева Г.А. Современные аспекты онихомикоза // Березень. — 2003. — № 1. — С. 33–36.

Рощенюк Л.В. Особенности комплексного лечения онихомикозов с использованием иммуномодулятора неовира у лиц, подвергшихся ионизирующему излучению в связи с аварией на ЧАЭС // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – № 2. – С. 56–59.

Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Проект «Горячая линия»: итоги и результаты // Успехи медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии, 2003. – Том 2. – С. 153–154.

Скурихина М.Е., Будумян Т.М., Ермолаев В.Л. Микозы стоп у больных хроническими сосудистыми заболеваниями нижних конечностей // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 3. – С. 38–42.

Таха Т.В. Монотерапия в лечении онихомикозов // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 16. – С. 1082–1086.

Федотов В.П., Горбунцов В.В. Грибы как осложняющий фактор дерматозов (патогенез, клинические особенности и терапия) // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2006. – № 1–2(9). – С. 5–8.

Цыбикжапова В.Д. Диагностика и терапия микотических и немикотических поражений кожи стоп и кистей // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 6. – С. 42–44.

Alley M.R., Baker S.J., Beutner K.R., Plattner J. Recent progress on the topical therapy of onychomycosis // Expert Opin Investig. Drugs. – 2007. – Vol. 16. – P. 157–167.

Antachopoulos C., Roilides E. Cytokines and fungal infections // Br. J. Haematol. – 2005. – Vol. 129. – P. 583–596.

Baran R., Gupta A.K., Pierard G.E. Pharmacotherapy of onychomycosis // Expert Opin Pharmacother. – 2005. – Vol. 6. – P. 609–624.

Baran R., Hay R., Perrin C. Superficial white onychomycosis revisited // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2004. – Vol. 18. – P. 569–571.

Baran R., Sigurgeirsson B., de Berker D. et al. A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 157. – P. 149–157.

Barber K., Claveau J., Thomas R. Review of treatment for onychomycosis: consideration for special populations // J. Cutan. Med. Surg. – 2006. – Vol. 10. – P. S48–53.

Baudraz-Rosselet F., Panizzon R.G., Monod M. Diagnostic and treatments of onychomycosis // Rev. Med. Suisse. – 2005. – Vol. 1. – P. 1069–1073.

Binstock J.M. Molecular biology techniques for identifying dermatophytes and their possible use in diagnosing onychomycosis in human toenail: a review // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. – 2007. – Vol. 97. – P. 134–144.

Boni E. Elewski Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management // Clinical. Microbiology Reviews. – 1998. – Vol. 11. – P. 415–429.

Burzykowski T., Molenberghs G., Abeck D. et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project // Mycoses. – 2003. – Vol. 46 (11–12). – P. 496–505.

Campos M.R., Russo M., Gomes E., Almeida S.R. Stimulation, inhibition and death of macrophages infected with Trichophyton rubrum // Microbes Infect. – 2006. – Vol. 8. – P. 372–379.

Chabasse D. Can we evaluate the frequency of onychomycosis? // Ann. Dermatol. Venereol. – 2003. – Vol. 130. – P. 1222–1230.

Глава 8

Гнойничковые заболевания кожи

Гнойничковые заболевания кожи — пиодермиты (от греч. *pyon* — «гной», *derma* — «кожа») — составляют обширную группу различных по клиническим формам, течению и прогнозу дерматозов с гнойным воспалением кожи и подкожной жировой клетчатки. Это наиболее распространенные инфекционные заболевания кожи, характеризующиеся разнообразием клинических проявлений, высоким уровнем заболеваемости, склонностью к частым рецидивам, хроническому и торпидному течению.

Пиодермиты — наиболее распространенные заболевания кожи как у взрослых, так и у детей начиная с периода новорожденности. Они включают как острые, так и хронические, как поверхностные, так и глубокие воспалительные процессы кожи, вызываемые стафилококками и стрептококками, реже — полимикроорганизменной ассоциацией с протеем, энтерококками, синегнойной и кишечной палочками, бактероидами и энтерококками. В развитии заболевания ведущая роль принадлежит стафилококкам (20–90%), что обусловлено их обширным распространением во внешней среде (пыли, воздухе, воде, поверхности окружающих предметов и т.п.), на коже и слизистых оболочках больных и здоровых людей.

Биоценоз микроорганизмов кожного покрова представляет уникальную открытую микробиологическую систему со сложной регуляцией. По данным А.А. Каламкаряна, А.М. Бухарович (1990), Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева (1999), А.В. Самцова и соавт. (2002), P. Drinka et al. (2000), приблизительно у 40% людей (так называемых постоянных носителях) *Staphylococcus aureus* обнаруживают на слизистых оболочках крыльев носа, на коже подмышечных впадин и промежности, тогда как у других людей его никогда не находят. Оставшуюся часть популяции относят к транзиторным носителям. В отличие от золотистого эпидермальные стафилококки колонизируют практически весь кожный покров человека и изначально лишены всех факторов вирулентности, за исключением его адгезивной способности.

Кожа представляет собой открытую биологическую систему, колонизированную значительным количеством резидентных (условнопатогенных) микроорганизмов (*Staphylococcus spp., Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Corynebacterium spp., Pityrosporum ovale* и др.), и обсемененность ими зависит от

возраста, индивидуальных особенностей кожных покровов, условий жизни человека и т.д. [Зубков М.Н., 2002; Масюкова С.А. и др., 2004]. Микроорганизмы располагают комплексом средств защиты и агрессии, что позволяет им, с одной стороны, преодолевать защитные барьеры кожи и слизистых оболочек, закрепляться в них и успешно размножаться, а с другой — при определенных условиях подавлять рост и размножение патогенных микроорганизмов [Бухарин О.В., 1999 и 2000]. В первую очередь это можно объяснить их структурным сходством с основными морфологическими элементами кожи, в частности, наличием гетероантигенов, что значительно ослабляет иммунологические реакции в коже. Стафилококки и стрептококки способны продуцировать ряд токсинов и ферментов (адгезины, α-, β-, γ-, δ-гемолизины — токсины, протеин А, гиалуронидазу, экзо- и эндотоксины, лейкоцидин, суперантигены, экзоферменты и др.). Эти соединения повреждают ткани, сдвигают pH в щелочную сторону, изменяют проницаемость эпидермиса, химический состав кожного сала, фагоцитарную активность лейкоцитов, снижая барьерные и защитные функции. Стафилококки обладают способностью к адгезии к кожным покровам, инвазивностью в тканях, препятствуют фагоцитозу и выживают внутри фагоцитов (незавершенный фагоцитоз). Тем не менее инвазивным способностям стафилококка противостоят бактерицидные свойства кожи, во многом обусловленные циркулирующими макрофагами, лимфоцитами, а также клетками Лангерганса (антигенпрезентирующими клетками), осуществляющими иммунологический надзор в коже [Карташова О.Л. и др., 2002; Bhushman B. et al., 2002]. Таким образом, микроорганизмы находятся в симбиозе с макроорганизмом, образуя своеобразную устойчивую экосистему, и любые изменения иммунобиологических свойств возбудителей, а также нарушения противоинфекционной защиты (иммунные и неиммунные) способствуют развитию пиодермитов.

Инфицирование происходит при попадании на кожу возбудителей заболевания из внешней среды (экзогенно) или вследствие активации и внедрения резидентных микроорганизмов, обитающих на кожных покровах и слизистых оболочках. Количественный и качественный состав отдельных биотопов микроорганизмов постоянно меняется, что влияет на состояние биоценоза микроорганизмов кожи [Нобл У.К., 1986]. При исследовании нормальной микрофлоры кожи чаще всего выявляют стафилококки: белый и эпидермальный. При этом больше всего обсеменены кожа складок, подногтевых пространств, слизистые оболочки носа и зева, что может служить источником эндогенного инфицирования. У пациентов с гнойничковыми заболеваниями количественный и качественный состав биоценоза микроорганизмов кожи изменяется не только в пределах патологических очагов и в их непосредственной близости, но также и на отдаленных участках тела. Аутоинфекция нередко развивается, способствуя появлению новых очагов и инфицированию окружающих [Суворова К.Н. и др., 1996; Гайдаш И.С. и др., 1999; Хамаганова И.В., 2006].

Гнойничковые заболевания могут возникать первично и вторично — как осложнения других заболеваний кожи (чесотки, атопического дерматита, экземы, пузырчатки, простого герпеса, травматического поражения кожи и др.). Заболевания данной группы часто встречают врачи разных специальностей (хирурги, терапевты, педиатры, аллергологи, иммунологи и др.), поэтому от своевременной и правильной диагностики и этиопатогенетического лечения зависят эффективность предпринимаемых мер, прогноз заболевания и качество жизни пациента.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители пиодермитов — стафилококки и стрептококки; обеим группам присущи характерные ответные реакции кожи на внедрившуюся инфекцию. Стафилококки вызывают гнойное воспаление, стрептококки — серозное. Разнообразие клинических форм, особенности течения и прогноз заболевания

зависят от многих факторов: нарастания устойчивости стафилококков к антибиотикам и полирезистентности к ним за счет роста β-лактамазопродуцирующих штаммов, увеличения числа метициллинрезистентных стафилококков, изменения иммунобиологических свойств стафилококков (антигенных, вирулентных) и др. Хронические вялотекущие процессы нередко вызывают различные иммунологические нарушения (дисбаланс) неспецифических и специфических механизмов защиты. В результате многие резидентные микроорганизмы и считавшийся ранее непатогенный эпидермальный стафилококк приобрели способность вызывать различные формы пиодермитов, часто рецидивирующих, затрудняя этиопатогенетическое лечение.

При изучении биоценоза микроорганизмов у пациентов с хроническими пиодермиями стафилококк в монокультуре выделяют в 57,0–90,8%, эпидермальный стафилококк – в 10,0–12,2%, стрептококк – в 8,6–9,5% случаев. Наиболее частыми ассоциациями микроорганизмов были различные сочетания стафилококков с кишечной (2–4%), синегнойной палочкой (8–10%), вульгарным протеем, энтерококками и бактероидами (до 12%) [Каламкарян А.А., Балтабаев М.К., 1987; Волкова Е.Н. и др., 2004; Сорокина Е.В., 2006]. Дети (особенно раннего возраста) более предрасположены к стафилококковым и стрептококковым инфекциям, чем взрослые. Это обусловлено недостаточностью барьерной функции кожи (легкой ранимостью, низкой бактерицидностью), неспецифических факторов защиты, фагоцитоза и функции иммунокомпетентных клеток [Глухенький Б.Т. и др., 1983; Суворова К.Н. и др., 1996; Поршина О.В., 2007]. Весь перечисленный комплекс агрессии и защиты возбудителей пиодермии у взрослых и детей при раздельном или сочетанном действии формирует патологический очаг со всеми его особенностями.

Стафилококки впервые выделены Пастером в 1878 г. из гноя фурункула*.

Род *Staphylococcus* включает более 13 видов, из которых наиболее значимы для человека *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*. История классификации рода достаточно запутана. Впервые род *Staphylococcus* был разделен на два вида – *S. aureus* и *S. epidermidis* – в 1957 г. В 1974 г. микроорганизмы, ранее относящиеся к роду *Micrococcus*, перевели в род *Staphylococcus* и присвоили им видовое название *S. saprophyticus*. Поэтому в 8-м издании определителя бактерий Берджи род *Staphylococcus* был представлен видами *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*. Международным комитетом по таксономии номенклатура видов признана неудачной, так как в основу выделения вида положены разные принципы. При определении одного вида главным признаком служит цвет пигмента (*aureus* – «золотистый»), другого вида – экологический признак (*epidermidis*), так как его представители высеиваются с кожи здоровых людей. Стафилококки отличаются устойчивостью к факторам внешней среды: высушиванию, замораживанию, действию солнечного света и химических веществ. В высушенном состоянии они жизнеспособны более 6 мес, в пыли – 50–100 сут. В таком виде стафилококки могут переноситься с частицами пыли, недели и месяцы сохраняются в высохшем гное или мокроте. Области колонизации *S. aureus*: передние носовые ходы (до 80%), глотка, подмышечные области, промежность, паховые складки, кисти [Акатов А.А., Зуева В.С., 1983; Бухарин О.В., 1999; *Todar's Online Textbook of Bacteriology*, 2005].

Стафилококки представлены кокками шаровидной формы, примерно 1 мкм в диаметре, располагающиеся в виде неправильных скоплений (рис. 8-1), напоминающих гроздья винограда. Они имеют тенденцию объединяться в скопления, поскольку их деление происходит в двух взаимно перпендикулярных плоскостях

* Раздел по иммунобиологическим свойствам стафилококков подготовлен канд. мед. наук Н.Н. Кахишвили.

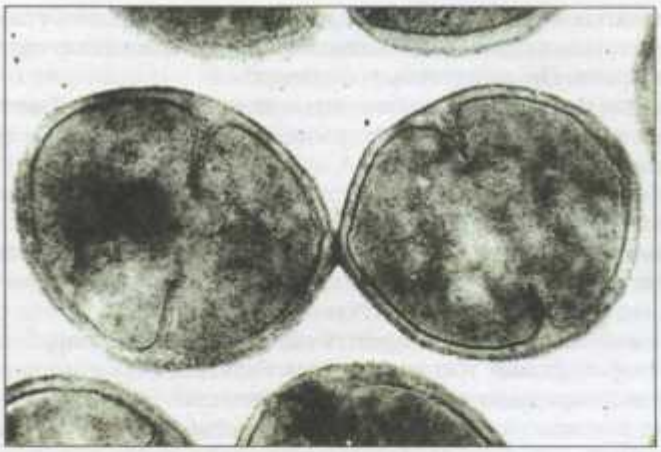

Рис. 8-1. Ультраструктура стафилококка *in vitro* (деление) (наблюдение Малярчука А.П.).

и дочерние клетки сохраняют своеобразное пространственное групповое взаиморасположение. При специальных условиях они могут располагаться поодиночке, попарно или в виде коротких цепочек. Форма кокков позволяет дифференцировать стафилококки от стрептококков, имеющих чуть удлиненную форму и расположенных в виде цепочки (деление в одной плоскости). Но наиболее важным маркером служит каталазный тест — добавление к среде 3% перекиси водорода приводит к образованию O_2, что заметно по моментальному появлению пузырьков у каталазо-позитивных культур (стафилококки).

Стафилококки грамположительны, неподвижны, спор не образуют, факультативные анаэробы, активно растут практически на всех искусственных средах. Оптимальные условия культивирования: pH 7.2–7.4 при температуре 37 °C (крайние диапазоны роста — 10–45 °C). Стафилококки в жидких питательных средах образуют равномерную муть и небольшой рыхлый осадок, а на мясо-пептонном агаре имеют вид непрозрачных гладких блестящих колоний золотистого или белого цвета. Цвет колонии зависит от пигментообразования.

Разграничение стафилококков на патогенные и непатогенные происходит на основании 2 тестов: наличия коагулазной активности и ферментации маннита в анаэробных условиях. Отличительные признаки видов *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* приведены в табл. 8-1.

Таблица 8-1. Отличительные признаки *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*

Признак	*S. aureus*	*S. epidermidis*	*S. saprophyticus*
Коагулаза	+	–	–
Анаэробный рост и ферментация глюкозы	+	+	–
Ферментация маннита в анаэробных условиях	+	–	–
Ферментация маннита в аэробных условиях	+	±	±
α-Токсин	+	–	–
Термоустойчивые эндонуклеазы	+	–	–
Протеин А	+	–	–
Рибитол	+	–	+
Глицерол	–	+	±

По степени патогенности Х. Гросс предложил классифицировать стафилококки:

- на безусловно-патогенные. Обладают большой степенью летальности для клеток крови. Представитель — *S. aureus*;
- условно патогенные. Способны вызвать незначительный воспалительный процесс в виде гиперемии (покраснения) и инфильтрации (уплотнения). Представитель — *S. epidermidis*;
- сапрофиты. Обитатели поверхности кожи и внешней среды, практически не вызывают поражения. Представитель — *S. saprophyticus*.

Данная классификация относительна, так как патогенные проявления стафилококков зависят не только от их биологических свойств, но и от состояния организма человека, его устойчивости и реактивности.

В процессе жизнедеятельности патогенные стафилококки вырабатывают много продуктов с выраженными токсическими свойствами. Вероятно, никакой другой микроорганизм не продуцирует их в таком количестве. Среди них:

- адгезины — поверхностные протеины, способствующие колонизации тканей хозяина;
- факторы инвазии, способствующие проникновению в ткани (киназы, гиалуронидаза);
- поверхностные структуры, препятствующие фагоцитозу (капсула, протеин А);
- токсины, повреждающие клеточные мембраны (гемолизины, лейкотоксин);
- экзотоксины;
- энтеротоксины;
- ферменты и др.

Все они в той или иной степени обусловливают патогенность и вирулентность микроорганизма.

Факторы, способствующие прикреплению к клеткам хозяина (адгезины)

Стафилококки связываются с различными белками сыворотки крови благодаря наличию группы поверхностно расположенных протеинов клеточной стенки (фибриноген-связывающий, витронектин-связывающий, ламинин-связывающий рецепторы и т.д., адсорбирующие названные субстраты по типу лиганд-рецепторного взаимодействия). Особое внимание стоит уделить фибринонектин-связывающему рецептору. Фибронектин обладает опсонизирующими свойствами в отношении золотистых стафилококков, его растворимая форма содержится в плазме крови. В очаге воспаления источником фибронектина служат нейтрофилы. Фибронектин, с одной стороны, необратимо связывается со специфическим рецептором на поверхности стафилококка, а с другой — со специфическими рецепторами на моноцитах и тканевых макрофагах. Фибронектин не является полноценным опсонином, так как сам по себе не индуцирует поглощение фагоцитами прикрепившихся бактерий, но усиливает их захват в присутствии небольших количеств IgG и C3b.

Факторы, направленные на альтерацию молекул и клеток организма

ТОКСИНЫ, ПОВРЕЖДАЮЩИЕ МЕМБРАНЫ КЛЕТОК

К токсинам, повреждающим мембраны клеток, относят гемолизины и лейкоцидин.

Гемолизины — токсины, обладающие различной гемолитической активностью в отношении эритроцитов разных видов животных и человека.

α-Токсин (α-гемолизин) — наиболее мощный из всех токсинов, повреждающих мембрану. Он выделяется во внешнюю среду при размножении стафилококков как *in vitro*, так и *in vivo*. У человека наиболее чувствительны к α-токсину тромбоциты и моноциты. В настоящее время известно 4 фракции α-токсина (изотоксины), различающиеся строением молекул.

Классические биологические действия α-токсина — гемолитическое, летальное, и дермо-некротическое.

β-Токсин, как и другие токсины, уступает по активности α-гемолизину. Большинство изолятов *S. aureus* человека его не продуцируют.

γ-Токсин лизирует эритроциты кролика, барана и человека. Отличается от других гемолизинов повышенной чувствительностью к температуре. Отмечена его цитотоксическая активность по отношению к некоторым культурам клеток.

δ-Токсин — очень маленький пептид, продуцируемый большинством изолятов *S. aureus* человека, а также эпидермальным стафилококком. Отмечена высокая связь между способностью стафилококков продуцировать δ-токсин и их патогенностью для человека.

Лейкоцидин. Описано по крайней мере четыре субстанции, разрушающие лейкоциты и эритроциты человека и различных видов животных, названных лейкоцидинами. Наличие у них лейкоцитолитической активности — один из важных критериев патогенности стафилококка и способности «ускользать» от фагоцитоза и факторов естественной защиты макроорганизма. Лейкоцидину принадлежит важнейшая роль в формировании обусловленных стафилококком патологических кожных процессов. Способность к продукции лейкоцидина выявляют всего у 2% штаммов *S. aureus*, в то время как образуют его 90% штаммов, высеянных из очагов поражения кожи.

ЭКЗОТОКСИНЫ

Стафилококки продуцируют различные белковые токсины, оказывающие системное действие на организм (α-токсин при системном воздействии может вызвать септический шок).

Эксфолиативный токсин (эксфолиатин) — белок с молекулярным весом 30 000. Его продукция обусловлена плазмидой. Он повреждает десмосомы (разрушает десмоглеин 1 и α-кадхерин) в *stratum granulosum* только эпидермиса, нарушая связь между клетками и образуя заполненную жидкостью щель, что клинически выражается образованием пузырей. Все изменения происходят в пределах эпидермиса и отсутствуют в дерме и в дермо-эпидермальном соединении. Эксфолиатин служит причиной стафилококкового ожогоподобного кожного синдрома — генерализованного эксфолиативного дерматита, обусловленного штаммами золотистого стафилококка, чаще всего относящихся к фаговой группе II типу 71. Заболевают преимущественно новорожденные (болезнь Риттера) и дети до 5 лет. У взрослых ожогоподобный кожный синдром нередко сочетается с токсическим эпидермальным некролизом (болезнь Лайелла).

СУПЕРАНТИГЕНЫ: ЭНТЕРОТОКСИНЫ И ТОКСИН СИНДРОМА ТОКСИЧЕСКОГО ШОКА

Патогенные стафилококки способны продуцировать два типа токсина с суперантигенной активностью: энтеротоксин (включает 6 подтипов, отличающихся антигенными свойствами) и токсин TSST-1, вызывающий синдром токсического шока. Суперантигены стимулируют Т-клетки неспецифически, без нормального антигенного распознавания. Связывание суперантигена с главным комплексом гистосовместимости II класса антигенпрезентирующих клеток происходит вне

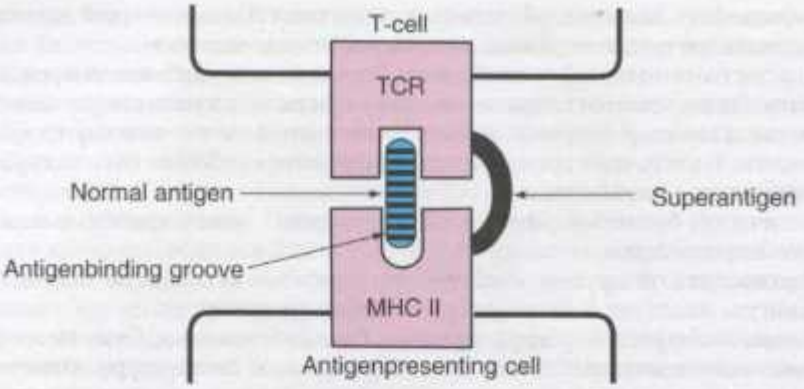

Рис. 8-2. Схема презентации антигенов Т-клетке (наблюдение Малярчука А.П.). T-cell — N-клетка; superantigen — суперантиген; antigenpresenting cell — антигенпрезентирующая клетка; antigenbinding groove — антигенсвязывающая впадина; normal antigen — нормальный антиген.

«антигенраспознающей зоны» (рис. 8-2). Такие комплексы связываются только Т-клетками, имеющими специфический Vb-домен Т-клеточного рецептора.

Это приводит к выраженной пролиферации соответствующих Т-клеток со специфическим Vb-элементом. Таким образом, активируется каждая пятая Т-клетка, тогда как при нормальной презентации антигена стимулируется только 1 из 10 000 Т-клеток. В результате Т-клетки продуцируют в больших количествах цитокины: ИЛ-2, 4 и 6, ФНО-α и γ-интерферон, приводящие к развитию токсического шока.

Энтеротоксин — внеклеточный токсин, который вырабатывают около 50% коагулазоположительных штаммов. Он вызывает симптомы пищевого отравления (понос, рвоту). Предполагают, что рвота, наиболее постоянный и характерный симптом стафилококковой интоксикации, возникает, главным образом, в результате воздействия энтеротоксина на периферическую нервную систему, а не на рвотный центр. Стафилококковые интоксикации и пищевые отравления с синдромом гастроэнтерита, обусловленные накоплением энтеротоксина в зараженной пище, — не «инфекция» в обычном понимании этого термина, это, скорее, «токсемия». Сами стафилококки в развитии отравления участия не принимают. Энтеротоксины могут стать причиной токсического шока. В 50% случаев синдром токсического шока не связан с менструальным синдромом, а обусловлен энтеротоксинами B и C.

TSST-1 — суперантиген, приводящий к развитию синдрома токсического шока, для которого характерны подъем температуры, покраснение кожи в виде солнечного ожога с последующим шелушением, снижение артериального давления и признаки общей интоксикации. Причиной синдрома токсического шока, связанного с менструацией, в 75% случаев служит TSST-1.

Синдром токсического шока может возникать вследствие любой стафилококковой инфекции (инфицированных ран, абсцессов, флегмон, эмпиемы, остеомиелита и т.п.) при отсутствии должной нейтрализации антителами энтеротоксина или TSST-1.

Факторы, способствующие инвазии

Гиалуронидаза

Гиалуронидаза — фермент, фактор проницаемости, расщепляет гиалуроновую кислоту межклеточного вещества соединительной ткани и тем самым повышает

проницаемость тканей для кокков и их токсических субстанций. Этот фактор вырабатывают более 90% патогенных стафилококков. Действие гиалуронидазы на гиалуроновую кислоту (полимер глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина) состоит в ее деполимеризации с образованием крупномолекулярных продуктов и последующим гидролизом, приводящим к расщеплению значительного числа связей и накоплению конечных продуктов — глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина.

Гиалуронидазная активность связана с другими патогенными свойствами микроорганизма. Гиалуронидаза выступает в роли антигена: антитела к ней обнаружены в сыворотке крови пациентов со стафилококковыми инфекциями.

Стафилокиназа

Стафилокиназа — активатор плазминогена. Комплекс, образованный ею и плазминогеном, инициирует плазминзависимую протеолитическую активность, приводящую к растворению сгустков фибрина. Механизм идентичен действию стрептокиназы, используемой в медицине при лечении больных коронарным тромбозом. Значимость стафилокиназы определяется способностью растворять сгустки фибрина, находящиеся вокруг первичного очага инфекции, и тем самым способствовать дальнейшему распространению микроорганизма (инфекции).

Экзоферменты

Стафилококки могут синтезировать протеазы, липазы, дезоксирибонуклеазы (ДНКазы) и фермент, модифицирующий жирные кислоты (*fatty acid modifying enzyme* — FAME). Основной ролью первых трех является обеспечение бактерии питательными веществами и их значение в патогенезе невелико. Тем не менее, ферменту, модифицирующему жирные кислоты, придают большое значение в формировании абсцессов, так как он способен изменять противобактериальные липиды и способствовать персистенции бактерии.

Липазы стафилококка — ферменты, разрушающие различные липиды, в том числе и клеточных структур. Стафилококки утилизируют метаболиты кожных структур и потому способны интенсивно колонизировать (заселять) поверхность кожи. Стафилококковые липазы, разлагая кожное сало, образуют ненасыщенные жирные кислоты, обладающие антибактериальнымы свойствами, и тем самым формируют неблагоприятные для роста ряда микроорганизмов и плесневых грибов условия.

Нуклеаза или дезоксирибонуклеаза расщепляет молекулы ДНК и РНК. Активность этого фермента может служить показателем патогенности: он есть у 90–96% штаммов *S. aureus*. Нуклеаза *S. aureus* термостабильна, нуклеаза коагулазоотрицательных стафилококков — термолабильна.

К поверхностным антигенам стафилококков относят в основном антигены клеточной стенки и цитоплазматической мембраны. В электронном микроскопе хорошо различают три слоя клеточной стенки *S. aureus*: наружный и внутренний имеют высокую, а средний — низкую электронную плотность. Толщина стенки молодых клеток составляет 15–20 нм, клеток старых культур — около 80 нм. Изнутри к клеточной стенке прилегает цитоплазматическая мембрана, также имеющая трехслойное строение.

Главная функция клеточной стенки — сохранение формы и целостности клетки микроорганизма, что возможно при наличии в составе стенки жесткой и в то же время достаточно эластичной структуры. Такой структурой, «скелетом» клеточной стенки служит пептидогликан (муреин, мукопептид, гликопептид). На долю этого сложного макромолекулярного соединения, свойственного только микроорганизмам, приходится до 60% сухой массы клеточной стенки. Второй важнейший

компонент клеточной стенки стафилококков — тейхоевая кислота — водорастворимый полимер, соединенный ковалентными связями с нерастворимым пептидогликаном. Как правило, на долю этих двух компонентов приходится почти вся сухая масса изолированных клеточных стенок. Помимо перечисленных компонентов представляют интерес типоспецифические агглютиногены, хлопьеобразующий фактор и капсульный материал. Последний относится не к компонентам клеточной стенки стафилококков, а представляет собой тесно связанную с клеткой микроорганизма внеклеточную структуру.

Пептидогликан может служить антигеном и обладает по меньшей мере четырьмя антигенными детерминантами. Именно поэтому петидогликан участвует в иммунологических реакциях и играет немаловажную роль в патогенезе стафилококковой инфекции:

- активирует комплемент как по классическому, так и по альтернативному пути (фиксация третьего компонента при отсутствии антител классов IgG и IgA). Антитела крови человека, преимущественно IgG, специфически связывают пептидогликан стафилококка. Следовательно, пептидогликан активно способствует опсонизации стафилококков;
- проявляет дозозависимую активность в отношении лимфоцитов. Он поликлонально стимулирует пролиферацию В-клеток и синтез ими IgM, IgG и IgA, а также проявляет митогенный эффект в отношении Т-лимфоцитов;
- в больших дозах резко тормозит миграцию лейкоцитов, причем для получения этого эффекта необходим непосредственный контакт муреина с клетками;
- обладает сенсибилизирующими свойствами — может вызывать реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа;
- вызывает лизис тромбоцитов, микротромбозы и сосудистые реакции;
- обладает пирогенным эффектом, может усугублять течение кожных воспалительных и некротических процессов.

Пептид, называемый в литературе «антиген, сенсибилизирующий тонизированные эритроциты», представляет собой участок пептидогликана.

На долю тейхоевой кислоты приходится 25–40% сухой массы клеточной стенки *S. aureus*. Эта кислота содержит почти весь органический фосфор, входящий в состав клеточной стенки. Ее биологическая активность заключается в способности активировать комплемент по классическому пути. По данным R. Aly et al. (1980), оседание золотистых стафилококков на слизистой оболочке носа зависит от взаимодействия тейхоевой кислоты с рецепторами носового эпителия.

Тейхоевым кислотам придают большое значение в процессах фенотипической изменчивости клеточной стенки в зависимости от условий внешней среды. Они определяют рецепторную зону для бактериофагов, электростатический заряд клетки и играют значительную роль в акте деления клетки.

Цитоплазматическая мембрана

Основным структурным элементом мембраны выступает липотейхоевая кислота. Она служит достаточно активным антигеном: антитела к липотейхоевой кислоте обнаружены среди иммуноглобулинов трех основных классов. Отрицательный заряд, обусловленный содержащимися в молекуле остатками фосфорной кислоты, позволяет ей неспецифически связываться с различными клетками.

Таким образом, пептидогликан, тейхоевая и липотейхоевая кислоты, обладая антигенными свойствами, оказываются чрезвычайными раздражителями иммунной системы, служат своего рода иммунологической мишенью для организма хозяина. В особенности это касается пептидогликана, антигенные детерминанты

которого по иммунологической активности далеко превосходят другие структурные компоненты бактериальной клетки. В этой связи совершенно очевидно, что для выживания в организме человека микроорганизму необходимо «замаскировать» эти структуры клеточной стенки, чтобы они не были опознаны иммунной системой. С помощью каких структурных элементов стафилококку удается подобный «камуфляж» пептидогликанового полимера? Благодаря так называемым экранировочным структурам, к которым относят поверхностные компоненты клеточной стенки (белок А, капсульный полисахарид) и компоненты секретируемой защиты, инактивирующие механизмы клеточной и гуморальной защиты организма. Экранировочные структуры создают вокруг микроорганизма дополнительные защитные слои, с одной стороны, препятствующие нормальному фагоцитозу, но с другой стороны, пептидогликановый полимер остается доступным для факторов иммунологической защиты организма, что делает возможным не только выживание микроорганизма в организме хозяина, но и его длительную персистенцию.

Факторы, способствующие инактивации защитных систем организма

Для выживания в условиях организма стафилококку необходимо «защитить» себя от воздействия иммунной системы. Удается это клетке микроорганизма за счет наличия разнообразных приспособительных механизмов, позволяющих инактивировать защитные системы организма. К таковым относят:

- ✧ лейкоцидин — токсин, разрушающий полиморфно-ядерные лейкоциты, мешая процессу нормального фагоцитоза;
- ✧ поверхностные структуры клеточной стенки (белок А, полисахаридную капсулу);
- ✧ различные секретируемые факторы (хлопьеобразующий фактор, коагулазу и некоторые другие ферменты).

Белок А способен вызывать бласттрансформацию Т- и В-лимфоцитов человека. Он также может вызвать развитие реакций гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типа. Есть данные о стимулировании белком А хемотаксиса нейтрофилов, хотя они противоречивы. Показано, что белок А *in situ* препятствует адсорбции фагов на поверхности клетки микроорганизма, маскируя, по-видимому, ее фаговые рецепторы.

Таким образом, создание иммуноглобулинового покрова, препятствие адсорбции фагов, инактивация комплемента и подавление фагоцитоза — именно такое прикрытие пептидогликана и других поверхностных структур золотистых стафилококков за счет белка А, а также его слабая антигенная активность могут служить объяснением, почему так легко возникает хроническая стафилококковая инфекция, а попытки создать иммунитет против стафилококковой инфекции до сих пор безуспешны.

КАПСУЛА (КАПСУЛЯРНЫЙ ПОЛИСАХАРИД)

Поверхностные структуры стафилококков могут быть экранированы не только белком А, но и капсульным материалом.

Большая часть клинических изолятов *S. aureus* имеют поверхностный полисахарид, называемый микрокапсулой (практически все публикации, касающиеся этого вопроса, посвящены капсулообразованию у штамов *S. aureus*, хотя оно есть и у стафилококков других видов) (рис. 8-3). Такое название полисахарид получил потому, что он наблюдаем только с помощью электронной микроскопии, в отличие от истинных капсул некоторых бактерий, наблюдаемых с помощью светового микроскопа.

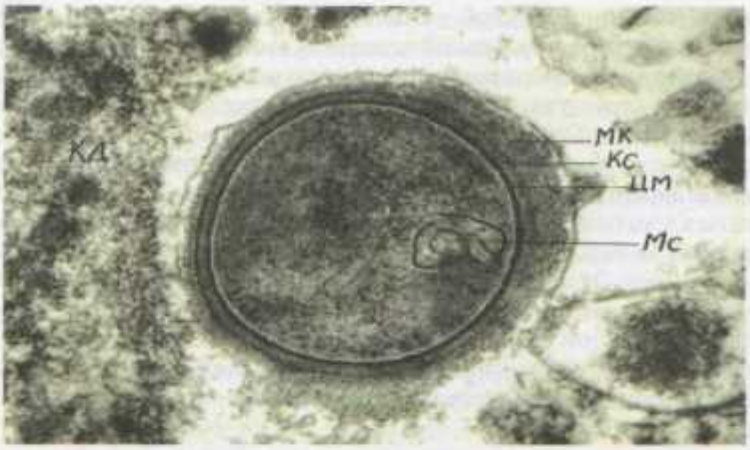

Рис. 8-3. Микрокапсула стафилококка *in vivo* (наблюдение Малярчука А.П.). КД — клеточный детрит; МК — микрокапсула; КС — клеточная стенка; ЦМ — цитоплазматическая мембрана; МС — мезосома.

Биологическая активность капсульных полисахаридов выражается, главным образом, в их антифагоцитарном действии, в основе которого — экранирование пептидогликана стафилококков от опсонинов. Капсула нарушает процесс опсонизации стафилококков иммуноглобулинами и компонентами системы комплемента. Не нарушая проникновение и взаимодействие IgG и C3- компонента комплемента с глубоколежащими структурами клеточной стенки, капсула препятствует контакту иммунных комплексов с рецепторами Fc и C3 на мембране нейтрофилов и макрофагов, угнетая процесс поглощения инкапсулированных микроорганизмов фагоцитами.

Кроме того, наличие капсулы защищает клетку микроорганизма от губительного воздействия лизоцима — одного из факторов естественной противоинфекционной резистентности организма. Известно, что клетки микроорганизма с поверхностно расположенным (неэкранированным) пептидогликаном высокочувствительны к лизоциму, тогда как клетки с экранированным с помощью липополисахаридного покрытия пептидогликаном устойчивы к литическому действию лизоцима.

Также установлено, что капсульный материал, выделенный в чистом виде у стафилококков, оказывает цитотоксическое действие в отношении нейтрофилов и макрофагов, значительно тормозя хемотаксис фагоцитов.

Секретируемые факторы

К секретируемым факторам относят некоторые ферменты, выделяемые стафилококком экзогенно, такие как коагулаза, хлопьеобразующий (клампинг) фактор и др. Все они выполняют функции «агрессии» и «защиты» клеток микроорганизмов, но каждый из них обладает своим, индивидуальным механизмом действия.

Среди вышеупомянутых ферментов особое внимание заслуживают коагулаза и клампинг-фактор, которые, проникая во внутреннюю среду организма хозяина, формируют так называемую «псевдокапсулу» из его собственных белковых структур. Она представляет собой осевший вокруг клетки фибриноген, превратившийся в фибрин, имеет фибриллярную структуру и состоит из кислых гликозаминогликанов. «Псевдокапсула» выполняет функцию, сходную с капсулой, может играть роль в персистенции стафилококков и обусловливать длительное или рецидивирующее течение стафилодермии.

Коагулаза — экзофермент, известно более 7 его антигенных разновидностей. Коагулазу образуют только некоторые стафилококки — коагулазоположительные.

В настоящее время общепризнано, что коагуляция плазмы служит наиболее важным и постоянным критерием отличия патогенных стафилококков от сапрофитных, это традиционный маркер для идентификации *S. aureus* в микробиологической лаборатории. В процессе изменчивости способность коагулировать плазму сохраняется довольно стойко, тогда как другие свойства, например, пигментообразование и гемолитические свойства, исчезают.

Коагулазе принадлежит одна из ведущих ролей в развитии патологического процесса. Образованный ею фибринозный чехол вокруг микроорганизмов (по вышеописанному механизму) надежно защищает микроорганизм от атаки фагоцитов. Это подавляет клеточный иммунитет — важнейшее звено естественной неспецифической резистентности организма — и ведет к отсутствию адекватного иммунного ответа, способствуя развитию инфекционного процесса.

Хлопьеобразующий (клампинг) фактор — фибриногенсвязывающий белок клеточной стенки.

Биологические свойства хлопьеобразующего фактора идентичны свойствам коагулазы.

Лецитовителлаза (лецитиназа) — нестабильный фермент, обладающий антигенными свойствами. Его еще называют «желточный фактор». Наличие у стафилококков лецитовителлазы связано с образованием α-гемолизина, коагулазы, гиалуронидазы и фибринолизина, т.е. с наличием патогенных факторов.

Роль лецитовителлазы в развитии патологического процесса велика. Она токсически влияет на фагоцитирующие клетки, подавляя один из важных механизмов естественной неспецифической резистентности организма — клеточный иммунитет, а также придает микроорганизму способность к инвазии здоровой кожи и подкожной клетчатки с формированием локальных абсцессов. Исследователи считают, что жирные кислоты, освободившиеся под действием стафилококкового фермента, нарушают окислительное фосфорилирование клеток и что фермент разрушает защитные лецитовителлиновые оболочки клеток. Тем не менее, несмотря на многочисленные исследования, до конца патогенетическая сущность лецитовителлазы не расшифрована.

Факторы, способствующие персистенции и бактерионосительству

БАКТЕРИОЦИНЫ

Бактериоцины — определенные вещества, продуцируемые стафилококками. Они подавляют рост других штаммов стафилококков, а также коринебактерий, листерий и бацилл различных видов. Бактериоциты, продуцируемые стафилококками, принято называть стафилококкцинами. Их синтез детерминирован внехромосомными генетическими элементами. Мишенью для стафилококковых бактериоцинов служит цитоплазматическая мембрана, которая быстро повреждается, по-видимому, от ферментативного воздействия, и содержимое цитоплазмы переходит в окружающую среду. Поэтому к действию бактериоцинов чувствительны и формы бактерий, лишенные клеточной стенки (L-формы, протопласты). Бактериоцины — основные регуляторы биоценозов микроорганизмов. Известно, что в формировании биоценозов микроорганизмов значительная роль придается антагонистическим взаимоотношениям бактерий. В основе антагонизма лежат различные механизмы как неспецифического (изменение pH среды, продукция перекиси водорода, кислот и других метаболитов, истощение питательной среды за счет интенсивного размножения микроорганизма-антагониста), так и специфического (продукция различных антибиотических веществ, бактериоцининов и др.) характера. Среди стафилококковых бактериоцинов наиболее известен лизоста-

фин. Он — результат функции трех активных компонентов, в том числе гексозаминидазы — фермента, близкого лизоциму.

Наличие бактериоцинов придает возбудителю селективные преимущества в условиях биоценоза микроорганизмов, обеспечивает их распространение и закрепление в экологической нише с формированием нового биоценоза.

Например, общеизвестно, что носительство золотистых стафилококков, а также воспалительные процессы в носоглотке стафилококковой этиологии предупреждают носительство дифтерийных бактерий, что связано с антагонистическим действием *S. aureus* на *Clostridium diphtheriae*.

Продукция бактериоцинов у патогенных микроорганизмов связана с наличием факторов вирулентности. Бактериоциногенные штаммы патологических стафилококков в 2 раза больше продуцируют плазмокоагулазу, гиалуронидазу, фибринолизин, лецитовителлазу и гемолизин, чем небактериоциногенные. Поэтому продукция бактериоцинов у патогенных микроорганизмов способствует селекции высоковирулентных штаммов и, таким образом, влияет как на длительность течения инфекционного процесса, так и на его тяжесть.

Однако у бактериоцинов есть и другая роль — защитная. Это касается бактериоцинов эндогенной нормальной микрофлоры хозяина.

Бактериоциногению нормальной микрофлоры расценивают как фактор колонизационной резистентности организма (экологическую нишу хозяина), определяющий возможность формирования бактерионосительства.

Таким образом, можно сказать, что бактериоциногения — существенное звено механизмов формирования биоценоза микроорганизмов как у здоровых людей (определяет стабильность нормальной микрофлоры), так и у больных (обеспечивает селекцию вирулентных либо персистирующих возбудителей и тем самым способствует развитию бактерионосительства или хронических форм инфекции).

ЛИЗОЦИМНАЯ АКТИВНОСТЬ

Стафилококки могут продуцировать три литических фермента: глюкозаминидазу, пептидазу и аминидазу; основное значение придают глюкозаминидазе.

Лизоцимной активностью обладают как штаммы *S. aureus*, так и *S. epidermidis*. Большинство лизоцимположительных штаммов стафилококков обладают многими признаками патогенности, тогда как лизоцимотрицательные имеют чаще всего 1–2 признака. Лизоцимная активность патологических стафилококков связана со способностью культур продуцировать коагулазу, лецитовителлазу и α-гемолизин. Роль лизоцима микроорганизмов в колонизации патогенов определяется не только его антагонистическим эффектом, но, возможно, и иммунодепрессивным действием. Лизоцимположительные стафилококки более резистентны к действию фагоцитоза, чем лизоцимотрицательные. Вместе с тем лизоцимная активность нормальной микрофлоры совместно с лизоцимом секрета слизистых оболочек способствует стабилизации эндогенной микрофлоры то есть служит фактором колонизационной резистентности экологической ниши хозяина. Способность продуцировать бактериоцины и лизоцим считают важнейшим звеном в персистенции патогена в патогенезе бактерионосительства. Способность стафилококков колонизировать большое количество экологических ниш, инициировать широкий спектр воспалительных процессов различной локализации, а также длительно переживать (персистировать) в организме хозяина оказывается результатом реализации различных сочетаний их фенотипических характеристик.

Стафилококки обладают различными факторами патогенности (гемолитической, фибринолитической и лецитовителлазной активностью), которые с некоторой долей условности можно отнести к факторам «нападения» и персистенции. Их можно рассматривать в качестве факторов «обороны», позволяющих микроорганизму стабилизировать свое состояние в избранной экологической нише.

Тем не менее если учесть, что одни и те же бактериальные факторы нередко могут служить как для агрессии, так и для защиты патогена (в зависимости от конкретной сложившейся ситуации), то станет ясно, что подчас отнести те или иные характеристики бактерий к факторам патогенности или персистенции крайне сложно.

В целях выживания в организме стафилококки в процессе длительной эволюции в системе «паразит–хозяин» с помощью дополнительных поверхностных структур пытаются экранировать свой уникальный полимер — пептидогликан, что в конечном счете способствует созданию условий персистирования бактерий в организме хозяина и формированию бактерионосительства.

Пути передачи стафилококков от основных источников разнообразны: непосредственно воздушно-капельное инфицирование, перенос стафилококков загрязненными руками, через обсемененные предметы, белье.

Стафилококки обладают высокой степенью выживаемости во внешней среде. Они хорошо переносят высыхание, сохраняются в пыли, распространяются с потоком воздуха. Выживаемость стафилококков в воздухе и на предметах при комнатной температуре составляет в среднем 35–50 дней.

Стрептококки (от греч. *streptos* — «цепочка» и *kokkos* — «зерно») впервые выделили при роже Бильрот и В. Лукомский (1874), при сепсисе и гнойных инфекциях — L. Pasteur (1879). При поверхностных поражениях кожи типа импетиго стрептококки впервые выделили Sabouraud (1899), Unna (1900), Jadassohn (1901) и др.

Различают следующие виды стрептококков:

- гемолитический (*S. hemolyticus*), патогенный. По предложению В.Д. Белякова, относится к группе облигатных возбудителей заболеваний человека;
- зеленящий (*S. viridans*);
- негемолитический.

Два последних редко вызывают кожные заболевания.

В отличие от стафилококков, стрептококки обладают выраженной антигенной активностью. По антигенным различиям полисахаридов R.C. Lancefield (1928–1941) стрептококки разделены на 20 групп, обозначаемых латинскими буквами от A до V. Представители групп различаются также по месту обитания, патогенности и биологическим свойствам.

Стрептококки группы A наиболее инвазивные и распространенные, вызывают первичные стрептодермии. До 40% школьников бывают носителями стрептококков группы A в носоглотке. Осложнения, связанные с ними:

- острый гломерулонефрит (развивается у кожных больных, латентный период — приблизительно 3 нед);
- острая ревматическая лихорадка (развивается на фоне ларингита, фарингита, но не встречается при поражении кожи);
- узловатая эритема.

Пути передачи стрептококков группы A: воздушный (от больных с инфекцией верхних дыхательных путей) и контактный (от кожных больных) — стрептококки группы A появляются на коже за 10 сут до развития импетиго.

Стрептококки групп B и D встречаются при смешанной инфекции с золотистым стафилококком. При вторичных пиодермиях их обычно обнаруживают на слизистой оболочке зева во время респираторных заболеваний. Носителями стрептококков группы L часто бывают свиньи и крупный рогатый скот, а у человека они вызывают импетиго и вторичные раневые инфекции. Стрептококки других групп патогенны для животных и редко встречаются у человека.

Клетки стрептококков шаровидной формы с диаметром 0,8–1,0 мкм, они образуют цепи различной длины. Большинство разновидностей стрептококков — факультативные анаэробы. По характеру роста на кровяном агаре их под-

разделяют на гемолитические, зеленящие и негемолитические [Schothmuller H., 1903], по характеру гемолиза — на 4 типа. Гемолитические стрептококки наиболее часто бывают возбудителями заболеваний у человека. По результатам реакции агглютинации с антистрептококковыми сыворотками они разделены на 51 серологический тип. Для выделения стрептококков используют бульоны: сахарный, кровяной, сывороточный, асцитический. На твердых питательных средах колонии стрептококков прозрачные и блестящие, реже матовые. Стрептококки вырабатывают экзотоксины, оказывающие цитотоксическое, иммуносупрессивное, пирогенное действия, обладают эритрогенной активностью, способны вызывать гибель животных, повреждать ткани, подавлять функции ретикулогистиоцитарной системы, влиять на проницаемость клеточных мембран, повышать чувствительность животных к эндотоксину. Из экзотоксина стрептококков выделены гемолизин, лейкоцидин, некротоксин, фибринолизин, токсин летальности, эритрогенный токсин, а из гемолизинов — стрептолизины S, O, G и др. Стрептолизины G, O можно определить в крови с помощью ревмотестов (антистрептолизин-О, антистрептогиалуронидаза). Стрептококки вырабатывают ферменты: дезоксирибонуклеазу (стимулирует выработку антител), гиалуронидазу (критерий патогенности стрептококков, обладает выраженными антигенными свойствами), стрептокиназу (растворяет сгусток плазмы), амилазу (вызывает гидролиз гликогена и крахмала), рибонуклеазу, протеиназу и другие ферменты, обеспечивающие оптимальные условия для питания, роста и размножения микроорганизмов.

Вопрос о различии и сходстве стрептококков, вызывающих разнообразные заболевания, до сих пор до конца не выяснен. В научной литературе широко освещены результаты разносторонних исследований биологических свойств стрептококков, выделенных при скарлатине, роже, раневых инфекциях, остеомиелите и др. В то же время совершенно недостаточно изучены стрептококки — возбудители заболеваний кожи. По биологическим свойствам кожные стрептококки характеризуются теми же признаками, что и стрептококки другого происхождения.

Патогенез

Патогенез гнойничковых заболеваний кожи, особенно хронических форм, сложен. В развитии болезни большое значение отводят вирулентности и патогенности микроорганизмов, снижению барьерной (защитной) и иммунной функций кожи (входные ворота для возбудителей), иммунологической защите и неспецифической резистентности организма, а также экзо- и эндогенным факторам.

К экзогенным факторам, способствующим развитию пиодермитов, относят:

- загрязнение кожи;
- нарушение целостности кожного покрова (создание входных ворот для инфекции);
- производственный и бытовой микротравматизм;
- сухость кожи;
- трещины;
- экскориации кожи при зудящих дерматозах (атопический дерматит, чесотку, вшивость и др.);
- действие на кожу обезжиривающих и раздражающих химических веществ (органические растворители, смазочные масла, содовые охлаждающие эмульсии и др.);
- мацерацию кожи;
- переохлаждение и перегревание (особенно у детей);
- экологическое состояние окружающей среды;
- другие причины, нарушающие барьерные функции кожи по отношению к резидентным микроорганизмам.

Из числа эндогенных факторов большое значение имеют все ситуации, приводящие к различным иммунодефицитным состояниям:

- ◇ генетическая предрасположенность;
- ◇ переутомление;
- ◇ неполноценное питание;
- ◇ голодание;
- ◇ дисбактериоз;
- ◇ гиповитаминоз;
- ◇ хронические интоксикации;
- ◇ диабет;
- ◇ заболевания пищеварительных органов (в том числе дисбиотические нарушения в кишечнике, очаги хронической гнойной инфекции, нарушения нейроэндокринной регуляции).

Пиодермиты нередко возникают при лечении глюкокортикоидами и цитостатиками, осложняют течение миелодиспластического синдрома, лейкоза, системных заболеваний. Неблагоприятные экзогенные факторы способствуют проникновению и активации пиококковой инфекции. Дальнейшее развитие и течение заболевания определяются взаимоотношениями макро- и микроорганизмов.

Факторами патогенности *S. aureus* служат микрокапсула, компоненты клеточной стенки, ферменты и токсические субстанции, позволяющие им при определенных условиях преодолевать защитные барьеры кожи и слизистых оболочек. Поэтому одно из наиболее важных условий, способствующих развитию пиодермий, заключается в нарушении нормального функционирования и взаимодействия различных звеньев иммунной системы [Неруш О.Г., 2000; Anderson C.L. et al., 1986; Gresham H.D. et al., 2000].

Экзотоксины суперантигены *S. aureus*, — энтеротоксины B и C, — способны вызывать синдром токсического шока, эксфолиативные токсины A — синдром «обожженной» кожи и буллезное импетиго. Суперантигены — это антигены, способные «обходить» обычную последовательность иммунного ответа. При обычном ответе активируется от 0,01 до 0,1% всех циркулирующих Т-клеток, а при суперантигенах — 5–30%, в результате чего происходит массивное выделение цитокинов — возникает токсический шок.

Благодаря особенностям строения (капсула, протеин А, тейхоевые кислоты и др.) стафилококки способны противостоять активности фагоцитов и специфических антител. Выделяемые ими ферменты выполняют функции «агрессии» и «защиты»: гиалуронидаза способствует инвазии, ДНКаза обеспечивает питательным материалом и препятствует чужеродной ДНК проникать внутрь клетки микроорганизмов, коагулаза вызывает образование тромбов и фибринозных «чехлов» вокруг стафилококков, фибринолизин разрушает сети фибрина, по которым фагоциты продвигаются к месту скопления микроорганизмов, и т.п.

При стрептококковой инфекции активно действует М-протеин, угнетающий хемотаксис нейтрофилов, стрептолизина, усиливающий гемолиз ДНКазы и гиалуронидазы, обеспечивающих проникновение стрептококков. Кроме того, экзотоксины, вырабатываемые стафило- и стрептококками (α, β, γ, δ), влияют на ход иммунологических реакций и выступают как активные антиген-специфические иммуномодуляторы. Иммуносупрессивными свойствами обладают протеин А стафилококка, экзотоксин, тейхоевые кислоты, а также ферменты — лизоцим и гиалуронидаза. Они вызывают стимуляцию субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD4^+$ и $CD8^+$) и угнетение гуморального иммунитета. Взаимодействие с лимфоцитами может быть опосредованным через F-рецепторы к иммуноглобулинам классов G и M, при этом высокие дозы токсина на 85–92% подавляют экспрессию F-рецепторов, а низкие — стимулируют Т-лимфоциты [Тец В.В., 1998; Тотолян А.П., 2000; Tenover F.C., 2001].

Серьезную проблему вызывает лекарственная устойчивость возбудителей пиодермий. Широкое и порой недостаточно обоснованное применение антибиотиков, нарушение рекомендаций по применению, назначение антибиотиков с профилактической целью, неэффективный контроль нозокомиальных инфекций, несвоевременное выявление стафилококков — все это привело к распространению штаммов, устойчивых к медикаментозному лечению [Зуева В.С. и др., 1988; Страчунский Л.С. и др., 2002; Aggraval A. et al., 2001; Levy S.V., 2001; Williams R.J., 2001].

Эта резистентность обусловлена плазмидами (внехромосомными генетическими структурами) микроорганизмов, способными к автономной репликации в цитоплазме. Плазмиды рассматривают как факторы быстрой адаптации бактерий к изменившимся условиям. Известны стафилококковые плазмиды, несущие гены устойчивости к метициллину®, бензилпенициллину, гентамицину, тетрациклину, линкомицину, сульфаниламидам, а также к антибиотикам нового поколения: фторхинолонам, цефалоспоринам II–III поколений, гликопептидам и др. У стафилококков передача резистентности происходит за счет конъюгации. Конъюгативный перенос плазмид происходит двумя путями: собственной конъюгацией и конъюгацией, опосредованной фагом. К другому типу резистентности также относят формирование микрокапсулы у стафилококков, капсулы иммуноглобулинового покрытия, появление β-лактамазопродуцирующих штаммов, L-трансформацию и др. Эти типы резистентности у стафилококков наблюдают при гнойничковых заболеваниях кожи. Персистентность микроорганизмов в коже при пиодермиях также затрудняет антибактериальное лечение и требует обязательной смены антибиотиков для предотвращения формирования устойчивости к последним. Пути ограничения распространения резистентности микроорганизмов:

- ✧ рациональное применение антибиотиков;
- ✧ периодический пересмотр препаратов эмпирического воздействия, доз и сроков лечения;
- ✧ повышение надежности результатов микробиологической диагностики;
- ✧ регулярный анализ полученных данных;
- ✧ ротация основных антибиотиков и применение комбинаций препаратов различных классов.

По данным многочисленных исследований и рекомендациям, стандартная схема лечения бактериальных инфекций кожи и подкожной клетчатки для госпитализированных пациентов состоит в комбинации «оксациллин + аминогликозид» [Страчунский Л.С. и др., 2003].

Клиническая картина и течение пиодермий в настоящее время приобрели некоторые особенности: отмечается увеличение хронических и глубоких форм, характеризуемых частыми рецидивами, торпидностью к проводимому лечению. Нередко бывает сочетание различных форм заболевания у одного и того же больного, участились случаи редких и тяжелых форм. Среди многообразия форм хронической пиодермии вычленяют часто и редко встречающиеся заболевания. К часто встречающимся относят хронический фолликулит, фурункулез [Сетдикова Н.К. и др., 2000; Волкова Е.Н., 2004; Сорокина Е.В., 2006]. Редко встречающиеся: хроническая язвенная пиодермия, язвенно-вегетирующая, гангренозная, абсцедирующий подрывающий фолликулит Гоффманна, шанкриформная пиодермия [Каламкарян А.А., Бухарович А.М., 1990; Тарасенко Г.Н., 1998; Лосева В.А. и др., 2000; Скрипкин Ю.К. и др., 2001; Потекаев Н.С. и др., 2001; Moulin G. et al., 1990; Bianci L. et al., 2001]. Глубокие формы, как правило, протекают тяжело и возникают у лиц с тяжелыми соматическими заболеваниями, поражениями ЦНС и желез внутренней секреции. Лечение пациентов с такими формами пиодермии необходимо проводить в стационарных условиях. Особенно тяжело и торпидно протекают стафилококковые инфекции у больных диабетом. Больные с хрони-

ческим течением диабета оказываются «инкубаторами» патогенных штаммов стафилококков, резервуаром их сохранения и диссеминации во внешнюю среду. Недостаточно полно изучены особенности фокальной гнойной инфекции, а также ее роль в развитии гнойных заболеваний у больных диабетом, роль эндогенной и экзогенной инфекции.

С учетом иммунологической реактивности организма выделены нормергические пиодермиты как заболевания с нормальной реактивностью и патергические пиодермиты, развивающиеся на фоне измененной реактивности организма с характерными аллергическими и гиперергическими реакциями. По-видимому, эта своеобразная реактивность организма и обусловливает иммунологический полиморфизм при пиодермиях. Нарушения иммунного статуса при пиодермиях носят, как правило, вторичный (приобретенный) характер. У больных пиодермиями выявлены три типа нарушений иммунологической реактивности [Уджуху В.Ю. и др., 1997; Короткий Н.Г., Емузова И.С., 1998; Волкова Е.Н., Бутов Ю.С., Морозов С.Г., 2004]:

- I — активация клеточного иммунитета с тенденцией к угнетению гуморального звена;
- II — супрессия клеточного иммунитета с тенденцией к активации гуморального звена;
- III — супрессия клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Иммунные нарушения связаны с характером клинического течения, тяжестью, распространенностью и длительностью заболевания. Электронно-микроскопические исследования также отражают иммунопатологические реакции в коже при пиодермиях. На субмикроскопическом уровне выявлены особенности клеточных реакций: формирование микроабсцессов из макрофагов и лимфоцитов, нередко с измененной ультраструктурой, а также их значительное участие в фагоцитозе, причем с преобладанием незавершенных реакций. Выявляют дегрануляцию — отсутствие цитоплазматических гранул в нейтрофильных лейкоцитах. При язвенных формах пиодермии обнаруживают зоны персистенции стафилококков, их ассоциацию с другими микроорганизмами в эпидермисе и дерме, наличие фиброза с формированием мононуклеарных и гистиоцитарных инфильтратов, среди которых встречаются плазматические и гигантские клетки, выраженные структурные изменения капилляров кожи, что обозначает необходимость включения ангиопротекторов при составлении программы лечения [Масюкова С.А., 1993; Масюкова С.А. и др., 2002].

При хронических пиодермиях выявляют нарушения иммунологической реактивности организма: угнетение неспецифических факторов защиты, функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов. В зависимости от тяжести течения пиодермии, например, при фурункулезе, выраженность и характер иммунологических нарушений меняются [Сетдикова Х.Н., Латышева Т.В., 2000]. При легком течении у 70% иммунологические показатели в норме, при среднетяжелом и тяжелом наблюдают снижение абсолютного числа лимфоцитов, лимфоцитов с маркерами CD3, CD4, CD21 на фоне повышения CD8 [Карсонова М.И. и др., 2002; Сорокина Е.В. и др., 2006; Ortega R.E. et al., 2001]. У пациентов с поверхностными формами и острым течением заболевания отмечают выраженную тенденцию активации гуморального звена в виде гиперпродукции иммуноглобулинов на фоне повышения CD21 и CD22. У пациентов с глубокими формами часто рецидивирующей пиодермии длительностью более 5 лет нарушения показателей клеточного иммунитета характеризуются снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, активностей щелочной фосфатазы и миелопероксидазы, уменьшением содержания катионных белков нейтрофилов. Угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов свидетельствует о внутриклеточных метаболических нарушениях, угнетении бактерицидных систем гранулоцитов, что указывает на несостоятельность фагоцитарно-

го звена иммунитета. Более глубокие нарушения клеточного (низкая фагоцитарная активность нейтрофилов, снижение субпопуляций CD8) и гуморального (высокий уровень специфических низкоаффинных антител к антигенам условно-патогенных микроорганизмов) показателей наблюдают у больных с хроническим и тяжелым течением независимо от клинической формы заболевания [Сетдикова Н.Х., 2002; Волкова Е.Н. и др., 2004; Сорокина Е.В., 2006]. Значительную роль в патогенезе пиодермии отводят нарушениям межклеточных взаимодействий, осуществляемым цитокинами (ФНО-α, IFN-α, IFN-γ, ИЛ-1, -6 и -8), выявлены различия цитокинового профиля в зависимости от этиологии пиодермии, установлена корреляционная взаимосвязь между снижением уровня ФНО-α и IFN-γ и характером клинического течения пиодермии. У больных пиодермиями уровень аутоиммунных антител в сыворотке крови также зависит от тяжести течения пиодермии и длительности стафилодермий [Волкова Е.Н., 2004].

Именно поэтому для оценки типа иммунных изменений у пациентов с различными клиническими формами пиодермии целесообразно изучать иммунный статус. По показаниям необходимо индивидуально подбирать и назначать иммунные препараты в целях восстановления иммунного гомеостаза и повышения эффективности лечения при пиодермиях.

Классификация

Наиболее удобна и часто применяема в РФ классификация пиодермитов, предложенная Jadasson (1949) в модификации А.А. Каламкаряна (1954).

Пиодермиты принято подразделять по возбудителю: стафилодермии, стрептодермии, смешанные.

По течению: острые и хронические.

По глубине поражения: поверхностные и глубокие.

По механизму возникновения: первичные, вторичные (осложнения ряда дерматозов, особенно зудящих), атипические формы.

В клинической практике применяют также классификацию пиодермий, предложенную С.Т. Павловым (1957), Л.Н. Машкиллейсоном, О.К. Шапошниковым (1992).

- Стафилококковые пиодермиты.
  - ✧ Остиофолликулит.
  - ✧ Сикоз.
  - ✧ Глубокий фолликулит.
  - ✧ Фурункул.
    - ⊗ Одиночный.
    - ⊗ Рецидивирующий одиночный.
  - ✧ Фурункулез.
    - ⊗ По течению:
      - – острый;
      - – хронический.
    - ⊗ По распространенности:
      - – общий;
      - – локализованный.
  - ✧ Карбункул.
  - ✧ Гидраденит.
  - ✧ Множественные абсцессы детей.
  - ✧ Пузырчатка новорожденных.
- Стрептококковые пиодермиты.
  - ✧ Импетиго.
  - ✧ Простой лишай.
  - ✧ Заеды.
  - ✧ Стрептококковая опрелость.

- ✧ Эктима.
- ✧ Хроническая диффузная стрептодермия.

• Атипические формы пиодермий.
- ✧ Хроническая язвенная вегетирующая.
- ✧ Хроническая язвенная.
- ✧ Хроническая вегетирующая.
- ✧ Хроническая абсцедирующая.

• Ранее относимые к хроническим пиодермиям формы.
- ✧ Гангренозная.
- ✧ Пиококковая гранулема.
- ✧ Шанкриформная.

Учитывают локализацию по отношению к структурным особенностям кожи (волосяные фолликулы, потовые железы, складки кожи, околоногтевые валики), глубину поражения (под роговым слоем, в толще эпидермиса, вокруг фолликула и др.), ограниченные, диссеминированные, диффузные поражения. За рубежом используют классификацию бактериальных инфекций кожи, в основу которой положен не этиологический, а клинико-топографический принцип, подразделяя на первичные и вторичные пиодермии (Fitzpatrick T.B., 1999).

СТАФИЛОДЕРМИИ

Остиофолликулит

Остиофолликулит — начальный элемент всех форм стафилодермий с поражением фолликулов, встречается как самостоятельная нозологическая форма. В устье фолликулов появляется пустула величиной от булавочной головки до чечевицы. Она полушаровидной формы, пронизана волосом. Пустула имеет плотную покрышку, внутри нее — гнойное содержимое. Вокруг пустулы заметен узкий венчик гиперемии. Гнойный экссудат ссыхается, образуя желтовато-бурую корочку. При нарушении целостности покрышки выделяется капля густого гноя и обнажается поверхностная эрозия (рис. 8-4).

Дно пустулы находится в верхних отделах наружного корневого влагалища фолликула волоса. Пустулы не склонны к периферическому росту и слиянию. Высыпания могут быть единичными и множественными, они чаще возникают в области лица, у мужчин — в области бороды и усов, реже — на коже других



Рис. 8-4. Стафилококковое импетиго (наблюдение Малярчука А.П.).

участков тела, где есть длинные и пушковые волосы. Процесс заканчивается на 3-и–4-е сут, не оставляя рубца.

Фолликулит

Фолликулит — острое гнойное воспаление фолликула волоса. Характеризуется возникновением ограниченного воспалительного инфильтрата в виде узелка (папулы) ярко-красного цвета, болезненного при пальпации. На 2-е–3-и сут формируется пустула, в центре которой видны волос или сероватая точка, обозначающая устье фолликула. Пустула вскрывается с выделением гноя и образованием эрозии или ссыхается в корочку. Дно эрозии воронкообразное. Иногда фолликулит начинается по типу остиофолликулита с последующим распространением процесса в глубь фолликула и на перифолликулярную ткань. Исход двоякий: после отпадения корочки остатки воспалительного инфильтрата постепенно рассасываются и временно остаются легкое шелушение и пигментация, или при гнойном расплавлении инфильтрата и выделении гноя формируется язвочка с исходом в точечный рубец, при этом разрушается и не восстанавливается сосочек волоса. Длительность течения фолликулита — 5–7 сут (рис. 8-5).

Фурункул

Фурункул — острое гнойно-некротическое поражение фолликула, сальной железы и окружающей подкожной жировой клетчатки, развивающееся из остиофолликулита или фолликулита при условиях, благоприятных для распространения инфекции вглубь. Иногда фурункул, как и фолликулит, в начальной стадии может иметь вид ограниченного инфильтрата, возникающего в глубине дермы, ярко-красного цвета, с резко выраженной болезненностью или болью. В дальнейшем в центре инфильтрата появляется пустула, одновременно нарастают воспаления: гиперемия, отек, размягчение инфильтрата. После вскрытия пустулы и отделения гноя отчетливо виден некротический стержень (рис. 8-6), отделяющийся постепенно вместе с гноем. На месте отделившегося некротического стержня формируется язва. По мере вскрытия и отделения некротического стержня снижается болезненность, стихает острое воспаление, рассасывается инфильтрация, язва выполняется грануляциями и зарубцовывается. Размеры инфильтрата при фурункуле зависят от реактивности тканей; особенно большие инфильтраты с глубоким и обширным некрозом бывают при диабете.

Значительная болезненность отмечается при локализации фурункулов в местах, где почти отсутствуют мягкие ткани (передняя поверхность голеней, тыльная поверхность пальцев, суставы, волосистая часть головы). При возникновении



Рис. 8-5. Фолликулит кожи ягодиц у пациента с ангиной (наблюдение Малярчука А.П.).



Рис. 8-6. Фурункул голени в стадии инфильтрации (наблюдение Малярчука А.П.).

фурункулов на туловище, конечностях нередко развиваются лимфангииты, лимфадениты, повышается температура тела, отмечают недомогание, лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В местах с хорошо развитой подкожной клетчаткой (на ягодицах, бедрах, плечах, спине) фурункулы могут достигать больших размеров за счет мощного околофолликулярного инфильтрата.

Особую опасность представляют фурункулы при локализации в области лица (на верхней губе, носогубной складке), где они нередко приобретают злокачественное течение. О злокачественном течении болезни свидетельствуют нарастающая боль, увеличивающееся напряжение и плотность отека, появление тяжей инфильтрата в направлении угла носогубной складки, внутреннего угла глаза, синюшно-багровый, темно-синий цвет кожи, повышение температуры тела до 40–41 °С, головная боль, сонливость, резкое ухудшение общего состояния. В таких случаях возникает опасность развития сепсиса или тромбоза поверхностных и глубоких вен мозга.

Фурункул в наружном слуховом проходе сопровождается резкой болью, усиливающейся в ночное время и при надавливании на козелок ушной раковины. Боль иррадиирует в сосцевидный отросток, череп, глазницу, носовую часть глотки. Отек стенок наружного слухового прохода, особенно при множественных фурункулах, может привести к полному закрытию его и потере слуха. Ушная раковина при этом гиперемирована, отечна. Выделяющиеся из вскрывшихся фурункулов некротические массы, содержащие вирулентные стафилококки, могут вызвать гнойное воспаление среднего уха. Возможно и обратное явление, когда воспаление среднего уха, сопровождающееся выделением гноя наружу, способствует развитию фолликулитов и фурункулов наружного слухового прохода.

Карбункул

Карбункул — конгломерат фурункулов, объединенных общим инфильтратом. Несколько фолликулов волос могут быть поражены одновременно (рис. 8-7) или вовлечены в процесс последовательно, располагаясь вокруг первоначально развившегося фурункула. Воспалительный инфильтрат увеличивается не только вследствие периферического роста и вовлечения в процесс новых фолликулов, но и в результате распространения его вглубь подлежащих тканей (мышцы, фасции, кости). Через 4–5 сут от начала развития карбункул представляет собой плотный, островоспалительного характера узел диаметром 5–10 см, нечетко отграниченный от окружающей здоровой ткани. Поверхность узла полусферическая,



Рис. 8-7. Карбункул (наблюдение Малярчука А.П.).

темно-красного или багрового цвета. При пальпации узел резко болезненный. Боль пульсирующая, «рвущая», почти постоянная, то усиливается, то несколько ослабевает. В дальнейшем вокруг фолликулов волос, расположенных в центральной части узла, возникает глубокий некроз кожи. Очаг поражения приобретает аспидно-синюю, черную окраску, расплавляется в одном или нескольких местах. Появляются множественные отверстия, из которых вытекает гнойно-кровянистая жидкость. Образовавшаяся язва с неровными краями вначале неглубокая, на дне ее видны зеленовато-желтые некротические стержни, которые отторгаются значительно медленнее, чем при одиночных фурункулах. Насильственное удаление некротических стержней затруднительно в связи с неравномерным и неодновременным абсцедированием ткани вокруг всех пораженных фолликулов волос и сохранением связи отдельных фолликулов волос с окружающими и подлежащими тканями. Через 2 нед после развития карбункула (иногда позже) некротические стержни отторгаются легче. Язва, образованная после отхождения некротических масс, глубокая, неправильной формы, с синюшными вялыми «подрытыми» краями, неровным дном, на котором виден слизисто-гнойный налет, легко кровоточит. Вокруг язвы длительное время может сохраняться инфильтрат. Постепенно язва очищается от налета, выполняется грануляциями и зарубцовывается в течение 2–4 нед. При тяжелом течении болезни бывают озноб, повышение температуры тела до 40–41 °С, разлитой плотный отек, лимфангиит, лимфаденит, сильная головная боль. Иногда наступают спутанность сознания, бред, менингеальные симптомы.

При локализации фурункула или карбункула по ходу позвоночника могут поражаться тела позвонков и спинной мозг, при расположении за ушной раковиной — сосцевидный отросток, в затылочной области — кости черепа и мозговые оболочки; при локализации в подбородочной области бывает остеомиелит нижней челюсти с перфорацией в полость рта, в промежности — парапроктит. Возможные осложнения: флебиты, тромбофлебиты и эмболии, тромбоз синусов головного мозга, септицемия, общее септическое состояние, метастазы в мозг, среднее ухо, легкие, в клапаны и мышцы сердца, печень, почки, околопочечную клетчатку и другие органы [Ашмарин Ю.Я., Крейнин В.М., 1974; Скрипкин Ю.К. и др., 1999 и 2001]. У больных, принимающих глюкокортикоиды и цитостатики, карбункулы сопровождаются обширным некрозом со слабовыраженной инфильтрацией вокруг в виде валика с множественными вновь возникающими пустулами и некротическими стержнями.

Фурункулез

Фурункулез — стафилодермия, характеризующаяся появлением множественных фурункулов на ограниченных участках (местный и локализованный фурункулез). Может носить диссеминированный характер (общий фурункулез), когда фурункулы появляются на различных участках кожи. Форму заболевания, при которой высыпания появляются одновременно, называют острой. Возможны рецидивы высыпаний на протяжении какого-то времени (от нескольких недель до нескольких лет) как на ограниченных участках, так и в виде общего фурункулеза. Поэтому различают хронический рецидивирующий местный и общий фурункулез [Павлов С.Т., 1957].

Течение типично, но при рецидивах наблюдается пестрая картина: «свежие» высыпания и рубцы разной давности. Развитию фурункулеза способствуют сенсибилизация к пиококкам, изменение общей и иммунологической реактивности, наличие соматической патологии (диабета, заболеваний печени, желудка, кишечника, фокальной инфекции). Большое значение имеют неблагоприятные условия труда и быта, циркуляция эпидемических штаммов стафилококков в семье и в рабочих коллективах, наличие зудящих дерматозов (чесотки, вшивости) и др.

Псевдофурункулез

Псевдофурункулез – множественные милиарные абсцессы у детей, представляющие воспаление экринных потовых желез. Возбудителем заболевания чаще всего бывает золотистый стафилококк, но могут присоединяться и другие микроорганизмы. Псевдофурункулез развивается у ослабленных, плохо ухоженных детей, а также у детей с повышенным потоотделением. Высыпания появляются преимущественно на волосистой части головы, спине, ягодицах, задней и латеральной поверхностях бедер. Пораженная потовая железа, окруженная воспалительным инфильтратом, пальпируется в виде болезненного узла, по размерам напоминающего чечевицу или вишневую косточку, иногда крупнее. В начале заболевания узел твердый, а при дальнейшем развитии процесса становится мягким, наблюдаются гнойное расплавление ткани железы и абсцедирование прилежащих тканей. Покрывающая узел кожа в начале заболевания не изменена, затем приобретает синюшно-багровый цвет.

В результате расплавления центральной части узла образуется свищ, из которого выделяется сливкообразный гной. Некротического стержня не образуется, течение процесса вялое. При увеличении свищевого отверстия может образоваться язва. Нередко отмечают увеличение регионарных лимфатических узлов, полиаденит. При улучшении ухода за ребенком под влиянием лечения инфильтраты рассасываются, свищи закрываются, язвы рубцуются. В случае ухудшения общего состояния ребенка появляются новые воспалительные узлы, абсцессы. Заболевание может осложниться флегмонами и сепсисом. При таком течении процесса прогноз для жизни неблагоприятный.

Гидраденит

Гидраденит – гнойное воспаление апокринной потовой железы. В настоящее время гидраденит относят к болезням сальных желез [Plevig A., Kligman G., 2000]. Полагают, что стафилококки из фолликулов волос через потовые протоки попадают в концевую часть апокринных потовых желез, распространяясь затем лимфогенно. Дети до периода полового созревания и старики не болеют гидраденитом, так как у них апокринные потовые железы не функционируют. Гидраденит чаще всего локализован в подмышечных ямках, вокруг сосков груди, пупка, половых органов и заднего прохода. Заболевание развивается медленно, иногда подостро и редко – остро. Возникает чувство неловкости в очаге поражения, иногда ощущаются нерезкий зуд, покалывания. В этот период в толще кожи можно пальпировать узел величиной с горошину, слегка болезненный. Покрывающая его кожа может сохранять обычную окраску. При дальнейшем нарастании воспаления диаметр узла увеличивается до 1–2 см. Поверхность кожи над узлом красная, синюшно-красная или синюшно-багровая, неровная в результате образования конгломератов из узлов, иногда сосочками выступает над уровнем окружающих здоровых участков («сучье вымя»). При вскрытии узлов возникает один или несколько свищевых ходов (рис. 8-8). Некротического стрежня не образуется. При регрессе заболевания формируются втянутые рубцы. Нередко после закрытия одного свища и образования рубца открывается рядом новый свищ. Кожа в подмышечной ямке отечна, болезненна, особенно при надавливании. Нередко



Рис. 8-8. Гидраденит (наблюдение Малярчука А.П.).

процесс, начавшись в одной подмышечной ямке, позднее становится двусторонним. Иногда заболевание начинается остро, одновременно в обеих подмышечных ямках, температура тела повышается до 38–40 °С. Гидраденит склонен к длительному рецидивирующему течению.

Пузырчатка новорожденных эпидемическая

Эпидемическая пузырчатка – заболевание новорожденных, возбудитель которого – золотистый стафилококк, реже – другие штаммы стафилококков, стрептококки и иные микроорганизмы. Заболевание возникает в первые дни жизни ребенка, в основном в период до 7–10 сут с момента рождения.

Патогенные стафилококки могут попадать на кожу новорожденного из плохо обработанного, инфицированного пупка воздушно-капельным путем при уходе за ребенком. Эпидемическая пузырчатка новорожденных часто начинается с появления полостных элементов на фоне гиперемии. Покрышка пузыря беловатого цвета, в первые часы заболевания вялая, дряблая, морщинистая вследствие незначительного количества экссудата, лишь слегка приподнимается над уровнем кожи. В дальнейшем полости пузырей увеличиваются в связи с выраженными явлениями акантолиза в шиповатом слое. Верхние слои эпидермиса легко отслаиваются даже при незначительном давлении скапливающегося экссудата. Содержимое пузырей вначале серозное, затем становится серозно-гнойным.

Тонкая покрышка пузырей легко разрывается, обнажая эрозивную поверхность, диаметр которой от 2–3 мм до нескольких сантиметров, края неровные, фестончатые, дно сочное, розово-красное или бледно-розовое (у ослабленных детей), отделяемое серозное, серозно-слизистое, мутное. Эрозии окаймлены бахромкой из отслаивающегося эпидермиса. При неблагоприятном течении эрозии сливаются между собой. Исключительно быстро, в течение нескольких суток, болезнь может поразить большую часть кожи новорожденного. Иногда после вскрытия пузырей содержимое изливается, в центре ссыхается в желтоватую корку, а по периферии вокруг корки образуются новые пузыри, повторяющие тот же цикл развития.

После эпителизации остаются вторичная временная пигментация и шелушение. Тяжелые поражения кожи могут сочетаться с импетигинозным поражением слизистых оболочек рта, глаз, половых органов, тяжелым общим состоянием ребенка. Тяжесть заболевания обычно пропорциональна площади вовлеченных в процесс кожи и слизистых оболочек, длительности заболевания и глубине поражений. При диссеминации процесса наблюдают повышение температуры тела, лейкоцитоз и увеличение СОЭ. Состояние ребенка становится тяжелым, могут развиться стафилококковые пневмонии, отиты, диспепсия, сепсис. В подобных случаях прогноз для жизни ребенка становится неблагоприятным.

Пиококковую пузырчатку новорожденных следует дифференцировать от сифилитической пузырчатки. При сифилитической пузырчатке сыпь полиморфная, пузыри локализованы преимущественно в области ладоней и подошв, хотя не исключается возможность появления их на коже других участков конечностей и туловища. Наряду с пустулами возникают папулы, папулезные инфильтраты и др. Пустулы развиваются на папулах, нередко оставляя свободным периферический венчик папулы.

Сифилитические пустулы полусферические, имеют «напряженную» толстую покрышку, гнойное густое содержимое, их размеры почти не увеличиваются, сохраняется фокусное расположение. Диагноз сифилитической пузырчатки подтверждает обнаружение бледных трепонем, содержащихся в большом количестве в пустулах и других сифилидах, а также серологическими исследованиями крови ребенка и матери.

Пиококковую пузырчатку новорожденных необходимо также дифференцировать от врожденной. При простой форме врожденной пузырчатки у новорож-

денных возникают пузыри с серозным, серозно-геморрагическим содержимым в области ладоней и пальцев кистей, на коже локтевых и коленных суставов, на подошвах, ягодицах, реже — на других участках, подвергающихся трению или давлению. Развитию пузырей могут предшествовать эритематозные высыпания и волдыри.

Дерматит эксфолиативный новорожденных

Синоним: болезнь Риттера.

Эксфолиативный дерматит — тяжелая форма эпидемической пузырчатки новорожденных, клинически близкая к синдрому Лайелла. Возбудитель — стафилококковая инфекция. Заболевание впервые описано в 1878 г. Риттером фон Риттерсгайном.

Характеризуется крайне тяжелым течением. Вначале на коже в области пупка и вокруг рта возникают пузыри с дряблой покрышкой. Они быстро увеличиваются, вскрываются, образуя эрозии, окаймленные отслоившимся эпидермисом. Появляется положительный симптом Никольского. В течение нескольких суток поражается вся кожа ребенка. Гиперемия, отек, отслойка эпидермиса, обширные эрозии с обрывками покрышек пузырей по краю их создают впечатление «обваренной кожи», как при синдроме Лайелла. Состояние ребенка тяжелое: высокая лихорадка, нередко понос, снижение массы тела, осложнения (пневмония, отиты, гнойный конъюнктивит, сепсис). Существует опасность для жизни. Выявляют лейкоцитоз, повышенную СОЭ, анемию, диспротеинемию. Бывает более мягкое течение с благоприятным прогнозом.

Везикулопустулез

Синоним: перипориты.

Везикулопустулез — гнойное воспаление устьев мерокринных потовых желез. Это наиболее часто встречающееся заболевание новорожденных, вызываемое стафилококком. Первичный элемент — пустулы величиной с булавочную головку, окружены венчиком гиперемии, с плотной покрышкой. Высыпания сначала единичные, нередко сгруппированные, быстро распространяются у ослабленных детей и при отсутствии своевременного лечения могут распространяться вглубь, образуя инфильтраты с возможным исходом в абсцессы и флегмоны. Нередко наблюдают лимфангиты, лимфадениты, сепсис. Наиболее часто везикулопустулез локализован на волосистой части головы и на складках кожи. Длительность заболевания при условии адекватного лечения и ухода составляет 7–10 сут.

Сикоз стафилококковый

Сикоз стафилококковый — хроническое рецидивирующее воспаление фолликулов в зоне роста коротких толстых волос (борода, усы, брови, лобок, подмышечные ямки), реже поражает фолликулы волосистой части головы. Возбудитель — золотистый стафилококк или ассоциации разных штаммов стафилококков. Заболевание характеризуется следующими особенностями:

- ✧ непрерывностью рецидивов в виде остиофолликулитов и фолликулитов, возникающих в одном и том же фолликуле;
- ✧ вовлечением в процесс почти всех фолликулов в пораженной области;
- ✧ торпидным вялым течением.

Клиническая картина формируется постепенно. Появляются остиофолликулиты и фолликулиты, число их нарастает. Фолликулы в основном появляются на уровне верхней трети. Возникают очаги с выраженной инфильтрацией кожи синюшно-бурого цвета, на которых видны пустулы, эрозии, серозно-гнойные корки. Волосы не выпадают, но легко выдергиваются. В корневой части выдернутых волос видны набухшие корневые влагалища, создающие впечатление стекло-



Рис. 8-9. Сикоз лица (наблюдение Малярчука А.П.).

видной «муфты». После разрешения остиофолликулитов и фолликулитов рубцов не образуется (рис. 8-9).

Гистологически в эпителии устья фолликула видны мелкие пустулы в разной стадии развития (по нескольку образований вокруг одного фолликула). В сосочковом, подсосочковом и ретикулярном слоях кожи — клеточный инфильтрат, представленный плазматическими, лимфоидными клетками. Встречают единичные клетки Лангерганса. Кровеносные сосуды расширены. Эндотелиальные клетки гипертрофированы. Иногда глубокие фолликулиты сопровождаются гнойным расплавлением инфильтрата и процесс заканчивается рубцом. Болеют, как правило, мужчины. Развитию заболевания могут способствовать раздражение и инфицирование кожи во время бритья, насморк, загрязнение кожи.

В патогенезе сикоза большое значение имеет наличие у больных очаговой инфекции (зубных гранулем, хронического тонзиллита, синусита, холецистита, простатита и т.п.), патология внутренних органов, нервной и эндокринной систем.

Прогноз для жизни благоприятный. Возможно спонтанное выздоровление или быстрое полное излечение при рациональном лечении. Нередко процесс имеет хроническое рецидивирующее течение, несмотря на интенсивное лечение, что неблагоприятно отражается на психике пациента, вызывая глубокую и длительную астению.

Диагноз стафилококкового сикоза в типичных случаях не вызывает затруднений. Заболевание необходимо дифференцировать от глубокой трихофитии (инфильтративной зоонозной формы, паразитарного сикоза). Особая форма вульгарного сикоза — люпоидный сикоз, также вызываемый стафилококками. В начале своего развития заболевание сходно с обыкновенным сикозом. Поражает, как правило, кожу щек. Развиваются одиночные остиофолликулиты и фолликулиты, затем формируется перифолликулярный инфильтрат, медленно распространяющийся по периферии и в глубину. Хронический воспалительный процесс приводит к гибели фолликулов волос, волосы выпадают, в центре формируется плоский рубец. Обычно он гладкий, округлый, с диаметром 1–2 см. Вокруг рубца периодически появляются фолликулярные пустулы, которые сливаются и развиваются так же, как и предыдущие. Заболевание протекает торпидно, трудно поддается лечению.

Стрептодермии

Стрептодермии характеризуются поверхностным поражением гладкой кожи, складок, в том числе крупных, подмышечных, молочных и паховых желез, а также

наклонностью к периферическому росту очагов поражения. Придатки кожи (фолликулы волос, потовые железы) не поражаются.

Импетиго стрептококковое

Синонимы: импетиго Тильбери Фокса, импетиго Фокса.

Болезнь отличается высокой контагиозностью, особенно в условиях детского коллектива.

Характерно высыпание на гиперемированном фоне поверхностных пузырьков (фликтенов) размером от чечевицы до 0,5–1,0 см в диаметре с прозрачным содержимым и тонкой дряблой покрышкой. Спустя короткое время содержимое фликтены мутнеет, ссыхается в соломенно-желтую тонкую и рыхлую корку с такими же размерами, как и пузырьки. После отпадения корки и восстановления эпителия временно сохраняются легкая гиперемия, шелушение или гемосидериновая пигментация. Эволюция фликтены занимает 3–4 сут. Очень редко заболевание ограничено появлением единичного элемента и отсутствием его периферического роста. Обычно количество элементов нарастает. Пузырьки сохраняются лишь по периферии очага или отсутствуют, особенно у детей и женщин. У лиц с толстым роговым слоем эпидермиса фликтены могут сохранять покрышку более длительное время и увеличиваются (рис. 8-10).

Иногда отделяемое из-под корок изливается на их поверхность и ссыхается, вследствие чего корки делаются слоистыми, бугристыми, крошковатыми, ломкими. Цвет их зависит от характера отделяемого, примеси пыли, крови, микроорганизмов. В первые часы и дни корки легко снимаются. При насильственном их удалении обнажается розовая или розово-красная эрозия, четко ограниченная от окружающей здоровой кожи, выделяющая прозрачный светлый опалесцирующий экссудат.

Возможна диссеминация процесса в результате переноса инфекции с одного участка на другой. Нередки осложнения в виде лимфангиита и лимфаденита.

Кроме кожи, стрептококковое импетиго может поражать красную кайму губ, слизистые оболочки рта, полости носа, бронхов, глаз. У некоторых пациен-



Рис. 8-10. Стрептококковое импетиго лица (наблюдение Малярчука А.П.).

тов стрептококковое импетиго слизистых оболочек предшествует появлению заболевания на коже [Попхристов П., 1962]. Поражение красной каймы губ сопровождается покраснением, отеком, трещинами, шелушением, образованием серозно-гнойных и геморрагических корок. Движение губами причиняет боль, способствует увеличению трещин и возникновению кровотечения.

Импетиго стрептококковое буллезное

Буллезное импетиго — это клиническая разновидность стрептококкового импетиго. Развивается на кистях, стопах, голенях. Возникают крупные пузыри диаметром 1 см и более с напряженной покрышкой. Их периферический рост происходит медленно, венчик эритемы у основания пузыря обнаруживается непостоянно. Характер заболевания определяет толщина рогового слоя в очагах поражения.

Импетиго сифилоподобное папулезное

Папулезное сифилоподобное импетиго является разновидностью стрептококкового импетиго у детей первого года жизни (редко возникает в более позднем возрасте). На коже ягодиц, реже бедер, голеней и других областей возникают ограниченные эритематозные пятна различной величины. Постепенно на их поверхности формируются папулы воспалительного характера, четко отграниченные от здоровой кожи, величиной от чечевицы до 1 см в диаметре, розового, красновато-розового или синюшного цвета. На их поверхности могут возникать фликтены, вскрываемые с образованием эрозий. Эрозия по своим размерам меньше, чем папула, кожа вокруг нее гиперемирована и инфильтрирована.

Папулезное сифилоподобное импетиго следует дифференцировать от сифилитических папул, для которых не характерны образование фликтен и эрозий, рост перифокального воспаления. Сифилитические папулы плотные, безболезненные. При сифилисе можно выявить специфическое поражение слизистых оболочек и кожи. Серологические реакции положительные, в отделяемом эрозий обнаруживают бледные трепонемы.

Заеда

Заеда — стрептококковое импетиго в углах рта. В ряде случаев заболевание сочетается с поражением других областей кожного покрова, но может быть и единственным проявлением стрептодермии. Заеда имеет характерную клиническую картину. Кожа углов рта отечная и гиперемированная, в глубине складки видна болезненная щелевидная эрозия с нависающим белесоватым венчиком отслоившегося эпителия, ободком гиперемии и инфильтрации. Формирующаяся на поверхности эрозии корочка и восстанавливающийся эпителий также легко разрываются при движении губ, чему способствуют смачивание слюной, облизывание языком (рис. 8-11). Заболевание контагиозно, склонно к хроническому течению и рецидивам. Аналогичные клинические проявления имеет стрептококковое импетиго при локализации у основания крыльев носа и в углах глаз. Дрожжевые поражения углов рта отличаются от заеды тем, что возникают обычно у взрослых, страдающих нарушениями углеводного обмена, и, как правило, сочетаются с дрожжевыми поражениями слизистых оболочек рта, паховых и межъягодичных складок, других областей. Заеды при дрожжевых поражениях обычно не образуют гнойных корок, а при микроскопическом исследовании соскоба легко обнаруживаются дрожжевые клетки.

Лишай простой

Простой лишай возникает чаще у детей на открытых участках кожи (лице, руках), реже — в закрытых одеждой местах. Иногда заболевают взрослые. Простой лишай чаще встречают в организованных коллективах детей в весеннее время. Вызывается малопатогенным стрептококком. На коже лица возникают округлые



Рис. 8-11. Заеда (наблюдение Малярчука А.П.).

пятна розового цвета, покрытые белесоватыми тонкими чешуйками. При большом количестве чешуек пятно кажется белым или серовато-белым. Заболевание отличается вялым течением, склонно к рецидивам. После излечения временно остается депигментированное пятно. Депигментация при сухом лишае отличается от витилиго наличием шелушения и менее четкой границей поражения.

Паронихия поверхностная

Паронихия поверхностная — поражение валика ногтя, встречающееся как у детей, так и у взрослых. Развитию заболевания способствует нарушение целостности эпидермиса при обкусывании ногтей, отрывании заусенцев. Кожа валика ногтя вначале краснеет, становится отечной и болезненной, затем на ней образуется пузырь с прозрачным, а позднее с мутным содержимым. Пузырь превращается в пустулу с напряженной покрышкой, которая может занимать часть воспаленного валика ногтя, иногда охватывая ноготь с трех сторон в виде подковы, окруженной гиперемией.

При хроническом течении кожа валика ногтя синюшно-розового цвета, инфильтрирована, по периферии расположена бахромка отслаивающегося эпидермиса. Из-под валика ногтя периодически выделяется капля гноя. Ногтевая пластинка становится деформированной, тусклой.

Стрептодермия острая диффузная

Стрептодермия острая диффузная — острое очаговое диффузное поражение кожи, чаще встречаемое у взрослых. Возбудитель заболевания — стрептококки. Процесс локализован на конечностях, чему способствуют частая травматизация кожи, нарушения трофики и др. Благодаря наличию более толстого рогового слоя на этих участках кожи фликтены имеют прочную покрышку, дольше сохраняются, увеличиваются и сливаются, образуя диффузные очаги поражения. Диффузную стрептодермию, возникающую вокруг инфицированных ран, свищей, ожогов и т.д., принято называть паратравматической, а возникающую в складках кожи у взрослых и детей — интертригинозной (стрептококковой опрелостью). Предрасполагающие причины заболевания: избыточная потливость, мацерация, раздражение кожи выделениями в области половых органов, диабет и др. В клинической характеристике этой формы наиболее типичные признаки — серозный характер воспаления и высыпание первичных везикулезных элементов (фликте-

нов), склонных к периферическому росту и слиянию с образованием сплошных поверхностных эрозий, окаймленных венчиком отслоившегося рогового слоя эпидермиса с фестончатыми очертаниями. Отмечают выраженные отек и гиперемию, обильное диффузное мокнутие и участки, покрытые серозными корками. Нередко по наружному краю отслоившегося рогового слоя возникают кольцевидные фликтены (до 1–2 см в диаметре), обусловливающие периферический рост очага поражения.

В отдельных случаях у пациентов ослабленных, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом и т.д., на очагах диффузной стрептодермии возникают поверхностные изъязвления, покрытые серозно-гнойным отделяемым с примесью серозно-гнойно-геморрагических корок. Даже единичные фликтены могут осложняться лимфангиитом и лимфаденитом. При острой диффузной стрептодермии такие осложнения бывают часто, что свидетельствует о генерализации инфекции вследствие большой гиалуронидазной активности экзотоксина стрептококка и замедленной его способности коагулировать плазму.

Стрептококки оказывают выраженное сенсибилизирующее действие, поэтому острая диффузная стрептодермия может быть осложнена аллергическими высыпаниями и сенсибилизацией.

СТРЕПТОСТАФИЛОДЕРМИИ

Импетиго стрептостафилококковое

Стрептостафилококковое импетиго — наиболее часто встречающаяся форма импетиго. Заболевание контагиозно, особенно у детей. В детских коллективах может принять характер эпидемической вспышки. Стрептостафилококковое импетиго встречается и у взрослых как самостоятельное заболевание или как осложнение при чесотке, вшивости и других зудящих дерматозах.

Наиболее часто поражает кожу лица и рук. На воспаленной гиперемированной коже возникает пузырек с серозным содержимым, в котором обычно обнаруживают стрептококки и стафилококки. Покрышка пузырька тонкая, вялая, реже — напряженная. У ее основания находится венчик эритемы. Содержимое пузырька в течение нескольких часов становится гнойным. Кожа в основании пустулы инфильтрируется, увеличивается венчик гиперемии. Через несколько часов покрышка вскрывается, образуя эрозию, отделяемое которой ссыхается в «медовые корки» (вначале тонкие, плоские, затем более грубые, комковатые, с примесью крови). На 5–7-й день корки отторгаются, под ними обнаруживается свежеэпителизированное эритематозное, слегка шелушащееся пятно, позднее бесследно исчезающее.

Очаги поражения могут расти до периферии (серпигинировать) и захватывать значительные поверхности кожи.

Эктима обыкновенная

Обыкновенная эктима — глубокое поражение тканей с изъязвлением на ограниченном участке. Возбудитель заболевания — смешанная стрептококковая и стафилококковая инфекция. Заболевание развивается у людей со сниженной сопротивляемостью организма (истощением, хроническими заболеваниями, авитаминозом, алкоголизмом). Может начинаться со стрептококковой фликтены, стафилококковой пустулы или смешанного импетиго с глубоким инфильтратом в основании с последующим формированием пузыря в его центре с гнойно-геморрагическим содержимым и распадом тканей. После вскрытия пузыря образуется округлая язва, края которой валикообразно возвышаются над окружающей кожей, а дно легко кровоточит, покрыто некротическим, гнойно-слизистым налетом. Отделяемое ссыхается в корку, которая может утолщаться и приобретать бурый цвет в результате подсыханий вновь образующихся некротических масс и



Рис. 8-12. Эктимы голени (наблюдение Малярчука А.П.).

примеси крови. Процесс иногда приостанавливается, язва выполняется грануляциями, заживает рубцом (рис. 8-12).

Обыкновенную эктиму следует дифференцировать от индуративной эритемы и сифилитической гуммы.

Стрептодермия хроническая диффузная

Синоним: пиодермия диффузная хроническая.

Заболевание развивается из очага острой диффузной стрептодермии (по истечении 3–6 мес) или из вялотекущего стрептостафилококкового импетиго. Выделена как самостоятельная нозологическая форма М.Г. Мгебровым на основании того, что при исследовании микрофлоры очагов поражения у больных в 100% случаев обнаруживали стафилококки, в 45% случаев — в ассоциации с гемолитическими стрептококками. Е.И. Архангельской предложено название «хроническая диффузная пиодермия».

В области очагов поражения наблюдают выраженную инфильтрацию кожи синюшно-буроватой окраски с поверхностными эрозиями, покрытыми полупрозрачными, слоистыми (напоминающими пластины слюды) желтовато-сероватыми корками. Контуры очагов поражения фестончатые, окаймлены венчиком отслоившегося рогового слоя. У ряда пациентов хроническая диффузная стрептодермия схожа с крупными псориатическими бляшками в тех случаях, когда на первый план выступает псориазиформное шелушение. В период обострения наблюдают усиление мокнутия, отек, гиперемию, появление свежих высыпаний, преимущественно в краевой зоне вокруг очагов поражения.

Как правило, диффузная стрептодермия приобретает хроническое течение при локализации процесса на коже голеней и стоп, особенно на фоне варикозного симптомокомплекса, перенесенного тромбофлебита, рубцовых изменений и др. При микробной экземе могут быть одновременно симптомы диффузной стрептодермии и точечные экзематозные «колодцы» с капельным мокнутием в виде росы.

Пиодермия хроническая

Наряду с хорошо известными «банальными» формами хронической пиодермии, в XX в. были описаны редкие разновидности. Тем не менее они представляют большой интерес вследствие длительности и упорности течения.

Пиодермия хроническая глубокая язвенно-вегетирующая

При посеве гноя из очагов хронической пиодермии обычно получают рост стафилококка, стрептококка, нередко протея, кишечной и синегнойной палочек и др. Стафилококки вследствие своей распространенности обнаруживают при самых разнообразных заболеваниях кожи, и само по себе это еще не свидетельствует об их этиологическом значении.

Анализ данных литературы и наши наблюдения показывают, что развитию хронических пиодермитов, утяжелению их течения, возникновению рецидивов способствуют все неблагоприятные факторы:

- ✧ нарушающие нормальное физиологическое состояние кожи;
- ✧ ослабляющие общее функциональное состояние организма;
- ✧ снижающие активность иммунобиологических реакций.

Для язвенно-вегетирующей пиодермии характерно развитие на месте пустул или фолликулитов изъязвленных бляшек синевато-красного цвета мягкой консистенции, резко отграниченных от окружающей здоровой кожи, приподнятых над ее поверхностью и имеющих неправильные округлые или овальные очертания. Поверхность бляшек полностью или частично изъязвлена и покрыта папилломатозными разрастаниями с веррукозными корковыми наслоениями. Бляшки окружены поясом застойной гиперемии. При сдавливании их из межсосочковых щелей и свищевых ходов выделяется гнойная или кровянисто-гнойная жидкость. Существует наклонность к серпигинированию. При регрессировании центральная часть бляшки западает, вегетации уплощаются и ороговевают, отделение гноя прекращается. Заживление происходит с образованием рубцов. Рубцы неровные, с эпителиальными сосочковидными возвышениями и мостиками, напоминают «лохматые» рубцы после скрофулодермы. Нередко в центре или на одной стороне очага поражения происходит рубцевание, а на другой очаг продолжает расти. Очаги язвенно-вегетирующей пиодермии могут быть единичными или множественными. В результате их роста и слияния могут образоваться большие пораженные участки, захватывающие всю голень.

Процесс локализуется где угодно, но есть излюбленные места: волосистая часть головы, верхние конечности, лобок, подмышечные и паховые области, голени (рис. 8-13).

Течение хронической язвенно-вегетирующей пиодермии очень длительное (месяцы и даже годы) с периодами улучшения и обострения процесса.



Рис. 8-13. Хроническая язвенная пиодермия (наблюдение Малярчука А.П.).

Язвенно-вегетирующая пиодермия иногда развивается у лиц, страдающих конглобатными угрями. Подробное описание поражения костей при хронической пиодермии (*osteopathia pyogenica*) приводит С.А. Глауберзон (1934). Он наблюдал 2 случая поражения костей типа остеопериостита, однако наиболее захваченной патологическим процессом оказалась надкостница.

Язвенно-вегетирующая пиодермия бывает у пациентов любого возраста, в том числе и у детей, но чаще — у лиц в возрасте от 40 до 60 лет.

При гистологическом исследовании выявляют дистрофические изменения в эпидермисе и хроническое воспаление в дерме с очагами гранулематозного строения, некроза и абсцедирования. Среди клеток инфильтрата преобладают лимфоциты, гистиоциты, фибробласты с примесью нейтрофилов, эозинофилов и плазматических клеток. Обнаруживают различной величины очаги некроза, абсцессы.

Дифференциальный диагноз проводят с колликвативным и бородавчатым туберкулезом кожи, глубокими микозами (бластомикозами, споротрихозами).

Пиодермия гангренозная

Синоним: дерматит язвенный, пиодермия гангренозная язвенно-вегетирующая.

Эту достаточно редкую форму пиодермии впервые описали L. Brunsting, W. Goeckerman и O'Leary (1930) у пяти больных, причем у трех из них наблюдался язвенный колит.

Длительное время считали, что главную роль в развитии гангренозной пиодермии играют особые свойства стафило- и стрептококков. Некоторые авторы и сейчас придерживаются этого мнения.

В последние годы в литературе распространено мнение о том, что в основе гангренозной пиодермии лежит аллергический васкулит, а различным микроорганизмам отводится роль сенсибилизирующего фактора. Во многих работах указано на связь гангренозной пиодермии с иммунными нарушениями.

Исследователи подчеркивают, что гангренозная пиодермия у 70–80% больных сочетается с различными системными заболеваниями и хроническими воспалительными инфекционными очагами (язвенным колитом, болезнью Крона, парапротеинемией, лейкозами, артритами, карциноидными опухолями, злокачественными лимфомами и др.), служащими первичным фактором, а кожа поражается вторично.

Заболевание обычно встречается у взрослых в период между 30 и 49 годами жизни или после 60 лет, дети болеют редко.

Изменения на коже начинаются с появления пустулы, фурункулоподобных высыпаний или пузырей с прозрачным или геморрагическим содержимым. Элементы быстро распадаются или вскрываются с образованием ширящихся по периферии язв. Язвы имеют округлые, неправильные или полициклические очертания, достигают размеров ладони и более. На высоте развития очаг поражения представляет собой обширную язвенную поверхность с неровными подрытыми краями лиловидно-розового цвета с нависающими обрывками эпидермиса, края приподняты в виде валика (ширина 1,0–1,5 см), окруженного зоной гиперемии. Дно язвы неровное, выполнено сочными и легко кровоточащими грануляциями. Отделяемое язв обильное, гнойно-кровянистого характера, с примесью распадающихся тканей и неприятным гнилостным запахом. Язвы увеличиваются путем эксцентрического роста или серпигинирования в одном направлении с одновременным рубцеванием в другом (рис. 8-14). У половины больных наблюдают только один очаг поражения, у остальных — множественные очаги, расположенные чаще всего на нижних конечностях, реже на туловище, верхних конечностях и лице. Содержимое начальных пустул может быть стерильным. В отделяемом язв обнаруживают разнообразную кокковую и бактериальную флору. Общее состояние страдает относительно мало. Может быть преходящая лихорадка. Течение



Рис. 8-14. Пиодермия гангренозная у больного сахарным диабетом (наблюдение Малярчука А.П.).

заболевания хроническое, склонное к рецидивам. Прогноз в значительной мере определяется часто имеющимися одновременно системными заболеваниями (язвенным колитом, лейкозом и др.).

Гистологически определяют отечность стенок сосудов вплоть до закрытия просвета, тромбоз сосудов в верхней части дермы, некроз в глубине кожи и подкожной клетчатке. Выявляют гранулематозные инфильтраты во всей толще дермы, состоящие из лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, плазматических клеток, фибробластов.

Дифференциальный диагноз при сформировавшейся картине болезни проводят с глубокими микозами, колликвативным туберкулезом кожи, третичным сифилисом, артефактами, йодо- и бромодермой, с хронической язвенно-вегетирующей пиодермией.

Вегетирующая пиодермия Аллопо

Впервые об этом заболевании сообщил Аллопо в 1889 г. и назвал его «*dermite pustulouse chronique en foyers a progression excentrique*». P. Gaucher (1905) назвал заболевание по имени первооткрывателя — «вегетирующая пиодермия Аллопо».

Л.В. Кожевников (1949) полагает, что под этим названием описывают как настоящие вегетирующие «тиохрониты», так и доброкачественные формы вегетирующей пузырчатки и болезнь Дюринга. Л.Н. Машкиллейсон (1960) считает вегетирующую пиодермию Аллопо самостоятельной нозологической единицей. А.А. Каламкарян, А.М. Бухарович (1990), как и H. Perry (1980), полагают, что это два различных заболевания. Они считают, что вегетирующая пиодермия развивается из пустулезных элементов и имеет доброкачественный характер, а вегетирующая пузырчатка начинается с пузырей и протекает с большей или меньшей злокачественностью.

При бактериологических исследованиях гноя из очагов поражения вегетирующей пиодермии постоянно высеивают золотистый стафилококк. Некоторые авторы рассматривают вегетирующую пиодермию Аллопо как стафилококковый пустулез с вторичной вегетацией.

Заболевание одинаково часто поражает мужчин и женщин. Как правило, хроническая вегетирующая пиодермия Аллопо возникает у взрослых (рис. 8-15), очень редко — у детей. Первичным элементом служат пустулы, число которых быстро увеличивается. После вскрытия на их месте постепенно развиваются бородавчатые вегетации, гнойное отделяемое из которых ссыхается в корки. Мелкие очаги растут по периферии и, сливаясь с соседними очагами, образуют крупные, довольно четко очерченные бляшки, окруженные эритематозным венчиком. Излюбленная локализация — волосистая часть головы, лоб, губы, подмышечные ямки, половые органы, слизистая оболочка щек и носа. Могут увеличиваться регионарные лимфатические узлы. Общее состояние не страдает.

Гистологически выявляют интраэпидермальные эозинофильные абсцессы и псевдоэпителиоматозную гиперплазию с папилломатозом в сочетании с хроническим гранулематозным воспалением в дерме. Воспалительный инфильтрат состоит из лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов и нейтрофилов.

Дифференциальную диагностику следует проводить с вегетирующей пузырчаткой, вторичным сифилисом, глубокими микозами, бородавчатым туберкулезом кожи.



Рис. 8-15. Вегетирующая пиодермия Аллопо (наблюдение Малярчука А.П.).

Прогноз в большинстве случаев благоприятный, при рациональном лечении вегетирующие очаги разрешаются в течение нескольких недель или месяцев.

Фолликулит рубцующийся

Синоним: фолликулит эпилирующий.

В патогенезе заболевания большое значение придают состоянию иммунного статуса больных.

Рубцующемуся фолликулиту характерно воспаление волосяного фолликула, ведущее к его деструкции и стойкой алопеции. В пустулах чаще всего обнаруживают стафилококки. Воспалительные явления клинически менее выражены, чем при других формах глубокой пиодермии. Заболевание отличается длительным вялым течением с периодическими обострениями. Встречается, как правило, у взрослых мужчин, но может возникать у юношей, детей и даже младенцев.

Очаги рубцовой алопеции различны по величине и форме, многочисленны. В ряде случаев они сливаются, образуя более крупные очаги (2–3 см в диаметре), имеющие четкие неправильные очертания. Локализация — волосистая часть головы (главным образом височные области и теменная по границе со лбом), в редких случаях — подмышечные ямки и лобок (рис. 8-16).

В ранней пустулезной фазе заболевания выявляют абсцессы в верхней части фолликула с инфильтратом в окружающей зоне. Перифолликулярный инфильтрат включает многочисленные нейтрофилы, гистиоциты, лимфоидные и плазматические клетки. В старых очагах гранулематозная ткань состоит из многочисленных плазматических и лимфоидных клеток, фибробластов.



Рис. 8-16. Рубцующийся фолликулит головы (наблюдение Малярчука А.П.).

Дифференциальный диагноз следует проводить с СКВ, склеродермией, псевдопеладой, красным плоским лишаем головы, синдромом Литтла–Лассюэра.

Дерматит голеней пустулезный и атрофический

Синонимы: сикоз голеней, фолликулит голеней пустулезный и атрофический.

Впервые термин «*dermatosis cruris pustulosa et atrophicans*» применил G. Clarke в 1952 г., описав это заболевание в Лагосе. В 1968 г. R. Harman подробно описал характерные клинические черты этого дерматоза. Частота заболевания связана с географическими особенностями. В Нигерии и Лагосе она составляет 0,5–4,8% всех дерматозов, но почти не встречается в Восточной и Южной Африке [Poster J., 1983]. В РФ описан единственный случай заболевания [Каламкарян А.А., Балтабаев М., 1987].

При бактериологическом исследовании почти постоянно выделяют золотистый, реже белый стафилококк. В патогенезе пустулезного дерматита существенно наличие на коже ворот инфекции, т.е. микротравм.

Клиническая характеристика пустулезного дерматита голеней неполная, нуждается в уточнении и накоплении материала. Мужчины и женщины заболевают одинаково часто. Возраст больных колеблется от 14 до 32 лет. Процесс начинается чаще всего с появления на голенях множественных сикозиформных фолликулярных узелков, пустул, окруженных узким воспалительным венчиком. Просуществовав несколько дней, а иногда недель, эти высыпания вскрываются и покрываются корками. Наблюдают слияние пустул, образование отека, незначительный зуд. В процессе дальнейшего течения через 3–4 нед на месте фолликулитов формируются атрофические рубцы. Общее состояние больных удовлетворительное, лимфатические узлы не вовлечены.

В эпидермисе выявляют акантоз, паракератоз, внутриклеточный отек, отек сосочков дермы, инфильтрацию лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами, полиморфно-ядерными лейкоцитами, гистиоцитами, иногда — гигантскими клетками.

Дифференциальный диагноз проводят с декальвирующим фолликулитом. Длительность заболевания — от 3 мес до 4 лет, у большинства больных — 12–20 мес. Прогноз обычно благоприятный, хотя в отдельных случаях возможно развитие элефантиаза.

Гоффманна абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит головы

E. Hoffmann (1907) предложил термин «абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит головы» и дал классическое описание этого редкого заболевания, связанного с формированием глубоких и поверхностных абсцессов, образующих такие рубцы, какие наблюдают при суппуративных гидраденитах (рис. 8-17).

Бактериологические исследования, как правило, позволяют обнаружить грамотрицательные и грамположительные стафилококки.

Заболевание чаще развивается у мужчин молодого возраста. На волосистой части головы, как правило, на темени и затылке, образуются припухлости округлой, продолговатой или почковидной формы желтовато-белого или синевато-красного цвета, мягкой или флюктуирующей консистенции. Кожа над ними лишена волос, натянута, истончена, местами изъязвлена. Очаги тесно скучены, иногда сливаются в более или менее длинные извилистые тяжи-валики, напоминающие мозговые извилины. При сдавливании такого образования из фистулезных отверстий появляется гной. Эти отверстия ведут в систему ходов и карманов, соединяющихся между собой и глубоко подрывающих кожу.

А.А. Каламкарян и А.М. Бухарович (1990) наблюдали у пациента 26 лет с активными очагами абсцедирующего перифолликулита головы рубцы на коже спины



Рис. 8-17. Абсцедирующий подрывающий перифолликулит Гоффманна (наблюдение Малярчука А.П.).

после конглобатных угрей, а также фолликулиты и фурункулы на лице, шее и затылке. Течение заболевания очень длительное, но заканчивается выздоровлением. По современным данным, эта клиническая форма отнесена к болезням сальных желез, и наиболее выраженный клинический эффект достигают системным назначением изотретиноина (роаккутана*) в дозе 0,5–1,0 мг/кг в течение 4–6 мес с соблюдением общей суммарной дозы (120 мг/кг) препарата [Потекаев Н.С. и др., 2001; Pievig A., Kligman G., 1993].

Гистологическая картина, по данным ряда авторов, не отличается от таковой при конглобатных угрях.

Заболевание следует дифференцировать от колликвативного и бородавчатого туберкулеза кожи, третичных сифилидов, глубоких микозов.

Пиодермия шанкриформная

Впервые шанкриформную пиодермию описал E. Hoffmann в 1913 г. как бактериальную инфекцию кожи, напоминающую сифилитический твердый шанкр. Болеют как взрослые, так и дети независимо от пола. Заболевание локализовано в области половых органов или экстрагенитально.

Заболевание обычно начинается с появления пузырька, после вскрытия которого остается эрозия или язва округлых или овальных очертаний, основание которой всегда уплотнено. В большинстве случаев очаги поражения покрываются геморрагической корочкой разной толщины. После ее удаления обнажаются эрозия или изъязвление розовато-красной окраски с ровным дном, приподнятыми краями и незначительным гнойным отделяемым. Отделяемое необильное, серозное. В некоторых случаях по периферии очага бывает узкий воспалительный ободок. Изъязвления могут достигать в диаметре 1–2 см (рис. 8-18).



Рис. 8-18. Шанкриформная пиодермия мошонки (наблюдение Малярчука А.П.).

Субъективные ощущения отсутствуют. Регионарные лимфатические узлы плотные, безболезненные, не спаяны между собой и с подлежащими тканями. При шанкриформной пиодермии поражение чаще всего одиночное, но может быть множественным.

В отделяемом эрозий и язв обычно обнаруживают стафилококки и стрептококки. Течение заболевания быстрое (2–3 нед), заживление происходит без рубца или с поверхностным рубцом.

Наблюдают выраженный акантоз, отек, расширение лимфатических и кровеносных сосудов. Гистологически определяются периваскулярный и диффузный инфильтрат, состоящий из полиморфно-ядерных нейтрофилов, эозинофилов, лимфоидных элементов и гистиоцитов; в противоположность этому первичная сифилома в гистологическом отношении является плазмомой.

Дифференциальный диагноз следует проводить в первую очередь с твердым шанкром. Многократные отрицательные результаты исследований на наличие бледной трепонемы и отрицательные серологические реакции на наличие сифилиса позволяют легко различить эти заболевания.

Пиодермия бластомикозоподобная

Некоторые авторы считают бластомикозоподобную пиодермию особой разновидностью хронической язвенно-вегетирующей пиодермии [Скрипкин Ю.К. и др., 1999].

Заболевание может начинаться с появления пузырьков, пустул, узелков, узлов. Отдельные элементы вскоре сливаются и изъязвляются — образуются язвы синюшно-красного цвета с подрытыми инфильтрированными краями. Дно язв покрыто сосочковыми разрастаниями. Образовавшиеся очаги (один или несколько) локализованы чаще на конечностях и имеют большое клиническое сходство с поражениями при бластомикозе. Обычно по периферии очагов расположены многочисленные изолированные пустулы, абсцессы. Есть сведения о сочетании этой формы пиодермии с язвенным колитом. При бактериологическом исследовании из очагов поражения чаще всего выделяют золотистый гемолитический стрептококки.

Гистологически выявляют характерные псевдоэпителиоматозные гиперплазии и множественные абсцессы в дерме из нейтрофилов и эозинофилов.

Ввиду большого клинического и гистологического сходства с глубокими микозами необходимо проводить соответствующие бактериологические и серологические исследования. Выраженные псевдоэпителиоматозные разрастания следует дифференцировать от плоскоклеточной карциномы.

Пиодермия лица

Пиодермия лица — это острый воспалительный процесс, характеризующийся узелковыми и узловатыми нагнаивающимися элементами на коже лица у молодых женщин, не страдающих вульгарными угрями.

Этиология и патогенез не выяснены. Некоторые авторы рассматривают заболевание как тяжелую воспалительную форму розацеа. Заболевание связывают с различными пиококками, но большей частью — с золотистым стафилококком.

Эту необычную воспалительную реакцию встречают только у молодых женщин в возрасте 20–35 лет, т.е. начало заболевания более позднее, чем при угрях. Дерматоз характеризуется внезапным началом, быстрым прогрессированием. Большинство пациентов до заболевания не принимали медикаментов (в том числе йод, бром*). У всех больных процесс локализован в центральной части лица (параназальная и молярная области), в области лба, висков, подбородка. В отделе дерматологии ГУ ЦНИКВИ наблюдали двух пациентов в возрасте 22 и 29 лет с локализованной формой болезни. Заболевание начинается с появления

цианотической гиперемии и выраженного отека кожи лица. Через 2–3 сут появляются множественные гнойные болезненные узловатые высыпания, немного напоминающие конглобатные угри, но без комедонов. Границы между пораженными участками и нормальной кожей резкие. Течение процесса — от нескольких месяцев до 1 года. Общие симптомы: недомогание, отсутствие аппетита, плохой сон и др. Лабораторные показатели не изменены.

Гистологически определяют некроз соединительной ткани вокруг волосяных фолликулов на ранней стадии болезни. Некроз распространяется, захватывая сально-волосяной аппарат, вызывая дегенерацию волосяных фолликулов и сальных желез. Поражаются также коллагеновые и эластические волокна в пределах очагов поражения.

Дифференциальный диагноз следует проводить с острой пиодермией, обыкновенными и розовыми угрями.

Пиодермия, подобная колликвативному туберкулезу

Под этим названием И.С. Попов и соавт. (1941) описали заболевание, которое они наблюдали у детей грудного и раннего возраста, чрезвычайно напоминающее колликвативный туберкулез.

Очаги поражения локализованы на щеках, реже на шее, где возникают подкожные узлы фиолетового цвета. Узлы медленно развиваются, спаиваются с кожей, размягчаются, вскрываются с образованием мешковидных полостей, после чего быстро разрешаются (обычно в течение 1–2 нед), оставляя незначительный рубчик.

В подобных случаях на основании клинической картины обычно диагностируют колликвативный туберкулез, однако очень быстрая регрессия очагов после их спонтанного вскрытия заставляет усомниться в этом диагнозе.

При микроскопическом исследовании мазков из пунктата узла обнаруживают лишь стафилококки.

Пиостоматит вегетирующий

Вегетирующий пиостоматит — воспалительное заболевание слизистой оболочки рта, характеризующееся появлением на эритематозном фоне мелких вегетаций с гнойным отделяемым, напоминающих милиарный абсцесс. Болезнь впервые описал F. McCarthy (1949). Во всех трех случаях вегетирующей пиодермии, о которых сообщил автор, первично в патологический процесс была вовлечена слизистая оболочка рта. В 1963 г. F. McCarthy и G. Shklar описали шесть случаев вегетирующих поражений полости рта и желудочно-кишечных расстройств. Подобные первичные поражения слизистой оболочки рта под названием *«pyostomatitis vegetans»* наблюдали в 1972 г. [Скрипкин Ю.К. и др., 1990].

Все указанные авторы описали генерализованный папилломатоз слизистой оболочки рта (особенно десен и щек), сопровождающийся пустулезом. Пустулы быстро вскрываются, образуя множественные язвы и обширные мощные вегетации с папилломатозом.

Дифференциальный диагноз проводят с лекарственными экзантемами, многоформной экссудативной эритемой, туберкулезом, бластомикозом, вегетирующим пемфигусом.

Гангрена полового члена и мошонки

Гангрена полового члена и мошонки — редкая и тяжелая форма гангрены наружных половых органов у мужчин с неожиданным началом на фоне полного здоровья, быстрым развитием, отсутствием обычных для гангрены причин (артериального тромбоза). Впервые это заболевание описал в 1883 г. J. Fournier. В литературе приведено 325 случаев гангрены полового члена и мошонки, преимущественно у жителей Европы и континентальной Африки.

Полагают, что заболевание имеет инфекционную природу (при бактериологическом исследовании обнаруживают золотистый стафилококк, стрептококк, реже — протей).

Заболевание поражает мужчин чаще в среднем и более позднем возрасте. Оно начинается внезапно. Появляются отек полового члена и мошонки, лихорадка (38–39 °С), недомогание. Спустя 1–2 нед развивается поверхностный некроз, захватывающий всю переднюю часть мошонки и полового члена. В дальнейшем, несмотря на применение антибиотиков, гангрена продолжает прогрессировать в течение 2–3 нед, вызывая деструкцию тканей. У женщин патологический процесс, как правило, отмечают на малых половых губах или в области клитора, переходит на промежность, реже — на лобок и бедра. Наблюдают лейкоцитоз. Под влиянием терапевтических мероприятий очаги поражения очищаются от гангренозно-некротических масс, постепенно наступает выздоровление. У большинства больных интенсивность болей в очагах поражения выражена в слабой или средней степени. Яички никогда не вовлекаются в процесс благодаря растяжимости кожи мошонки и фиброзным оболочкам, защищающим яички. Прогноз всегда серьезный и зависит от своевременного и правильного лечения.

Лечение и профилактика

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Применение комплексных методов этиотропного и патогенетического лечения, направленных на элиминацию возбудителей, а также иммунных препаратов, способствующих нормализации функциональной активности иммунной системы больного.
- Индивидуальный подбор в выборе препаратов системного и наружного действия в зависимости от тяжести клинических появлений, длительности и особенности течения пиодермии, биологии возбудителя, сопутствующих заболеваний. Избирательный подход к лечению пациентов обеспечивается полноценным учетом анамнеза, клинических и лабораторных данных.
- Устранение факторов, оказывающих иммуносупрессивное действие на характер течения заболевания (очагов хронической инфекции, сопутствующих соматических заболеваний, приема глюкокортикоидов и др.).
- Проведение лечебных и профилактических мероприятий до полного разрешения пиодермитов.

Большую роль в лечении пиодермий играет первичная обработка очагов [вскрытие покрышек фликтен и пустул, промывание их 3% раствором перекиси водорода (водорода пероксидом) и смазывание анилиновыми красителями или другими дезинфицирующими средствами]. При наличии обильной экссудации или гнойных корок рекомендуют санацию кожи с помощью местной ванны с раствором калия перманганата 1:5000, в дальнейшем — дренирование очагов путем наложения влажно-высыхающих повязок с дезинфицирующими вяжущими растворами. Для лечения поверхностных пиодермий используют спиртовые растворы: салициловую кислоту (салициловой кислоты раствор спиртовой), камфору (камфорный спирт*), анилиновые красители (фукорцин*, 1% бриллиантовый зеленый). При необходимости, принимая асептические меры, покрывают покрышку фликтен и пустул с последующим промыванием 3% раствором перекиси водорода (водорода пероксидом) и смазыванием дезинфицирующими растворами: нитрофуралом (фурацилином*) 1:1000, йодом (йода раствора спиртовым 5%*). В качестве антисептических средств широко применяют хлоргексидин (хлоргексидин биглюконат*), гидроксиметилхиноксилиндиоксид (диоксидин*), эвкалипта листьев экстракт (хлорофиллипт*), клиндамицин, этанол + пропанол + глутарал (микроцид*), цитеал*, повидон йод (бетадин*) и др. Аэрозоли также эффективны для наружного лечения, так как они

равномерно наносятся на поверхность, быстро проникают в кожу: триамцинолон (полькортолон*), оксициклозоль*, гидрокортизон + окситетрациклин (оксикорт*), нитрофурал (лифузоль*), декспантенол (бепантен*). На распространенные множественные очаги наносят мази, содержащие антибиотики и сульфаниламиды: мазь фуцидина* (фузидовую кислоту), мупироцин (бактробан*), сульфадиазин (дермазин*), бацитрацин + неомицин (банеоцин*), сульфатиазол серебра (аргосульфан*), хлорамфеникол + диоксометилтетрагидропиримидин (левомеколь*), гелиомицин (гелиомициновую мазь 4%*), линкомицин (линкомициновую мазь 2%*), гентамицин (гентамициновую мазь 0,1%)*. Назначают мази с противовоспалительным и антибактериальным действием, особенно при вторичной пиодермии (атопическом дерматите, чесотке): бетаметазон + фузидовая кислота (фуцикорт*), фузидовую кислоту (фуцидин*), гидрокортизон + окситетрациклин (гиоксизон*), флуметазон + клиохинол (лоринден-С*), гидрокортизон + хлорамфеникол (кортомицетин*), бетаметазон + гентамицин (дипрогент®), (целестодерм-В с гарамицином*), бетаметазон + гентамицин + клотримазол (тридерм*). После первичной обработки глубоких ограниченных очагов стафилококковой инфекции показаны также рассасывающие средства, ферменты, мази, ускоряющие репаративные процессы в коже, обеспечивающие глубокое проникновение лекарственного препарата и ограничивающие распространение гноя: ихтаммол (ихтиол*), деготь + трибромфенолят висмута (мазь Вишневского*), 0,25% раствор трипсина, химотрипсин, ДНКаза, левосин*, пиолизин*, ируксол*, актовегин*, солкосерил*, цинка гиалуронат (куриозин*) (раствор, гель), индометацин + троксерутин (индовазин*). В целях санации всей кожи рекомендуют общее ультрафиолетовое облучение или обтирание видимо здоровой кожи дезинфицирующими средствами [Гладько В.В., 1998; Важбин Л.Б., 2000; Молочков В.А. и др., 2000; Тарасенко Г.Н. и др., 2000 и 2006; Потекаев Н.Н., 2003].

***Фуцидин®** — антибактериальный препарат для наружного применения. Относится к группе фузидинов. Механизм действия связан с подавлением синтеза белка в микробной клетке. Блокируя элонгацию фактора G, препарат предотвращает его связывание с рибосомами и гуанозинтрифосфатом, что прерывает высвобождение энергии, необходимой для синтеза белка, и приводит к гибели бактериальной клетки. Высокоактивен в отношении грамположительных бактерий (в т.ч. *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Corynebacterium minutissimum*), грамотрицательных микроорганизмов (в т. ч. *Pseudomonas spp.*). Препараты фузидовой кислоты обладают высокой проникающей способностью в очаги поражения, что позволяет использовать их в лечении как поверхностных, так и глубоких пиодермий.

Нет сообщений о перекрестной резистентности к фузидату натрия.

Выпускается в форме мази 2% (натрия фузидат) и крема 2% (фузидовая кислота) в тубах по 15 г.

Показания: бактериальные инфекции кожи у взрослых, подростков и детей (в том числе новорожденных).

Режим дозирования: крем и мазь наносят на пораженные участки кожи 3 раза в сут в течение 10 дней.

При отсутствии эффекта от наружного лечения, глубоких поражениях на лице, шее (фурункуле, карбункуле), пиодермиях, осложненных лимфангитом или лимфаденитом, показано этиотропное лечение антибиотиками широкого спектра действия парентерального введения или приема внутрь. Широко применяют иммунотерапию и препараты, стимулирующие неспецифическую реактивность организма пациента, ангио- и гепатопротекторы, биогенные стимуляторы, витаминотерапию.

* Печатается на правах рекламы

Лечение больных хронической пиодермией начинают с выбора антибиотиков на основании данных бактериологического исследования и теста на чувствительность к ним. Антибиотики I поколения или высокоэффективные полусинтетические пенициллины и цефалоспорины трех поколений при одних и тех же нозологических формах применяют в зависимости от вида возбудителя, степени его чувствительности. В амбулаторной практике целесообразно применять только антибиотики для приема внутрь с высокой биодоступностью и длительным периодом полувыведения (что позволяет снизить количество приемов в течение суток), при этом воздействие на микрофлору кишечника должно быть минимальным.

При лечении в стационаре наиболее рационален выбор антибиотиков, выпускаемых в формах для парентерального введения и приема внутрь. При ступенчатом лечении в начале курса антибиотик назначают парентерально, а при положительной динамике состояния больного (через 3–7 сут) переходят на его применение внутрь [Барбинов В.В., 1990; Зубков М.Н., 2002; Масюкова С.А. и др., 2004; Хамаганова И.В., 2004 и 2006; Burke T. et al., 1999; Jones M. et al., 1999; Mosbach M., 2000]. При первичных инфекциях кожи препаратами выбора служат антибиотики пенициллинового ряда, а альтернативными препаратами — цефалоспорины II и III поколения, эритромицин, линкозамиды и новые фторхинолоны. При легкой или средней тяжести применяют лекарственные формы для приема внутрь.

При остром течении болезни антибиотики следует назначать не менее чем на 5–7 сут, при хроническом — на 7–14 сут.

Пенициллины

Бензилпенициллин — по 6–9 млн ЕД каждые 4–6 ч внутривенно, 9 млн ЕД — при рожистом воспалении.

Феноксиметилпенициллин — внутрь по 0,25 г 4 раза в сут (при стрептококковой инфекции).

Ампициллин показан при процессах, вызванных смешанной флорой, — внутрь по 500 мг 4 раза в сут в течение 5–7 дней или внутримышечно по 500 мг 4 раза в сут в течение 6–10 сут.

Амоксициллин / клавулановая кислота — внутрь по 0,375–0,625 г 3 раза в сут.

Ампициллин + оксациллин (ампиокс•) назначают по 0,25 г 4 раза в сут внутрь или по 0,5 г 3 раза в сут внутримышечно.

Антибиотики группы цефалоспоринов

Цефалоридин® (цепорин®) назначают по 0,5 г внутримышечно 2–3 раза в сут. Цефазолин (кефзол®) вводят по 0,25–0,5 г внутримышечно каждые 8 ч. Этот препарат базовый при лечении стафилоинфекции. Цефалексин назначают внутрь по 0,25–0,5 г 4 раза в сут.

Цефалоспорины II и III поколений

Цефотаксим (клафоран•) вводят внутривенно или внутримышечно по 0,75 г 3 раза в сут в течение 7–10 дней. Цефоперазон (цефобид•), цефтазидим (фортум•) — более активны в отношении грамотрицательных и анаэробных бактерий.

Цефтриаксон (роцефин•) — внутривенно или внутримышечно по 1–2 г 1 раз в сут 7–10 дней.

Цефуроксим (зиннат•) — внутрь по 250 мг 2 раза в сут в течение 7 дней.

Тетрациклины

Тетрациклин (тетрациклина гидрохлорид•) принимают внутрь по 0,25 г 4 раза в сут, метациклина гидрохлорид — по 0,3 г 3 раза в сут, доксициклин (доксициклина гидрохлорид•) — по 0,1 г 2 раза в сут.

Доксициклин (юнидокс солютаб•) (взрослым и детям с массой тела более 50 кг в первые сутки лечения назначают по 200 мг в 1 или 2 приема, в последующие дни лечения — по 100 мг/сут в 1 прием. Детям старше 8 лет с массой тела менее 50 кг в первый день лечения назначают суточную лозу из расчета 4 мг/кг на прием, в последующие дни — по 2 мг/кг 1 раз в сутки, курс лечения составляет 5–10 дней;

в наиболее тяжелых случаях лечение можно начать с внутримышечных инъекций доксициклина (доксициклина гидрохлорида*) по 100 мг 2–3 раза в сут.

Антибиотики-аминогликозиды

Гентамицин (гентамицина сульфат*) — одно из средств при тяжелых формах пиодермии. Оно действует на штаммы, устойчивые к другим антибиотикам. Вводят внутримышечно по 1–2 мл 4% раствора 2 раза в сут.

Тобрамицин вводят внутримышечно из расчета 2–5 мг/кг.

Современные аминогликозиды (гентамицин, сизомицин, тобрамицин, амикацин) служат антибиотиками выбора для лечения заболеваний, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами. Ристомицин и ванкомицин назначают при инфекциях, вызванных метициллинорезистентными стафилококками и характеризующихся множественной устойчивостью даже к цефалоспоринам I и II поколений, ко всем пенициллинам и аминогликозидам.

Антибиотики-макролиды

Эритромицин по спектру антимикробного действия близок к пенициллину. Его назначают внутрь по 0,25 г через каждые 4–6 ч за 1–2 ч до еды.

Азитромицин (сумамед*) — внутрь по 500 мг в первые сутки, затем по 250 мг 1 раз в сут в течение 4 дней.

Джозамицин (вильпрафен*) — по 0,5 г 2 раза в день в течение 10 дней, при необходимости назначения детям до 14 лет суточная доза составляет 30–50 мг/кг массы тела предпочтительно в 3 приема.

Кларитромицин (клацид*, фромилид*) — по 250 мг 2 раза в сут в течение 7–10 дней.

Антибиотики разных групп

Линкомицин (линкомицина гидрохлорид*) назначают в капсулах по 0,25 г и в ампулах по 1 мл 30% раствора внутримышечно.

Фузидовую кислоту (фузидин-натрий*) назначают внутрь по 0,125–0,25 г 4 раза в сут.

Рифампицин — по 0,45–0,6 г 1–2 раза в сут внутрь за 1 ч до еды.

Для предупреждения формирования устойчивых штаммов комбинируют антибиотики с разным механизмом действия (например, рифампицин — с ампиоксом*, β-лактамные (цефалексин) — с цефалоспоринами) или гликопептиды — ванкомицин — по 1 г 2 раза в сут внутривенно, линезолид — по 0,6 г/сут внутривенно и внутрь.

Из препаратов фторхинолонового ряда зарекомендовали себя офлоксацин (таривид*), который назначают по 0,25 г 2 раза в сут; пефлоксацин, ципрофлоксацин внутрь по 250 мг 2 раза в сут в течение 5–7 дней, левофлоксацин внутрь по 250 мг 1 раз в сут в течение 5–7 дней, моксифлоксацин — 0,4 г 1 раз в сут.

Иммунотерапию после курса антибиотиков назначают тем больным, у которых ремиссия короче 3 мес, желательно после определения показателей иммунитета и чувствительности к иммунным препаратам *in vitro*. [Ефремова В.Н., Егорова Н.Б. и др., 1996; Воробьев А.А., 2002; Новиков Д.К., Сергеев Ю.В. и др., 2002].

В комплексном лечении применяют:

- ✧ препараты бактериального и грибкового происхождения: стафилококковые вакцины, анатоксин стафилококковый, вакцину против стафилококковых инфекций лечебную (стафилококковый антифагин*), а также глюкозаминил мурамилдипептид (ликопид*), пирогенал*, рибонуклеат натрия (ридостин*), рузам*;
- ✧ синтетические иммуномодуляторы: повидон (энтеродез*), диуцифон, имунофан*, диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил*), азоксимер (полиоксидоний*), альфа-глутамил-триптофан (тимоген*);
- ✧ тимические пептиды и миелопептиды: такивин*, тимуса экстракт (тималин*), миелопид*;

- иммуноглобулины (человеческий и стафилококковый);
- цитокины: интерферон лейкоцитарный человеческий (лейкинферон*), меглумина акридонацетат (циклоферон*); биостимуляторы, адаптогены (сангвиритрин*, глицерам* и др.).

Средства специфической иммунотерапии

Вакцину против стафилококковых инфекций лечебную (стафилококковый антифагин*) вводят под кожу в дозе от 0,2 до 1,0 мл ежедневно, курс повторяют через 2–3 нед.

Анатоксин стафилококковый вводят под кожу в дозе от 0,1 мл, каждый раз увеличивая дозу на 0,1 мл до 0,3 мл 3 раза в нед.

Анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный предназначен для активной иммунизации при различных заболеваниях, вызванных стафилококком. Можно использовать и как неспецифический иммуностимулятор. Стимулирует синтез антитоксических антител. Вводят подкожно в дозе 0,5 мл, затем в той же дозе через 30–40 дней с последующей ревакцинацией через 3–13 мес. Доноров гипериммунной плазмы вакцинируют по схеме 1 мл–1 мл–2 мл с интервалом 7 дней, после чего титр антитоксинов в сыворотке крови возрастает от 2–3 до 16–32 МЕ/мл.

Бактериофаг стафилококковый оказывает лизирующее действие на стафилококки и стимулирует неспецифическую резистентность. Его вводят внутрикожно или внутримышечно, начиная с дозы 0,1 мл и увеличивая ее на 0,1 мл через 2 дня на третий до общей дозы 2 мл, всего на курс — 8–10 инъекций.

Стрептококковый бактериофаг жидкий вводят подкожно или внутримышечно в дозах 0,5; 1,0; 1,5 и 2,0 мл через 3–4 дня, последующая инъекция проводится не ранее, чем угаснет местная реакция.

Вакцина против стафилококковых инфекций лечебная (стафилококковый антифагин*) содержит комплекс термостабильных антигенов. Ее применяют для создания противостафилококкового иммунитета, а также для повышения общей резистентности. Вводят подкожно в дозе 0,1–1,0 мл ежедневно в течение 5–10 дней.

Стафилококковая сухая вакцина, разработанная в НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН, обладает антимикробным и иммуномодулирующим свойством. Сухая вакцина выпускается в ампулах и содержит 0,2 г антигена. В качестве растворителя применяют 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Вакцину вводят подкожно поочередно в подлопаточную область: 1 инъекция — 0,1 мл, все последующие — по 0,2 мл с интервалом 3–4 дня, на курс — 5–10 инъекций.

Иммуновак — ВП-4 (вакцина сухая, поликомпонентная из антигенов условно-патогенных микоорганизмов), разработанная также в НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН. Вакцина вводится в соответствии с инструкцией по применению назально-подкожным методом, заключающим 3 ежедневных интраназальных введения препарата и последующих 8–10 инъекций с интервалом 3–4 дня, начиная с дозы 0,05 мл на первую инъекцию, 0,1 мл — на вторую и 0,2–0,4 мл — при последующих введениях препарата.

Иммуноглобулин человека антистафилококковый вводят внутримышечно 120 МЕ в 1 прием с интервалом 3–5 дней, на курс — 3–5 инъекций.

Стрептококковую вакцину вводят внутрикожно или подкожно, начиная с дозы 100–200 млн микроорганизмов (0,1–0,2) и до 2 млрд микроорганизмов (2,0) с учетом переносимости и характера местной реакции

Иммунотерапию проводят с учетом показателей иммунограммы или гемограммы в тех случаях, если исследование показателей количества популяций и субпопуляций лимфоцитов невозможно.

Из показателей гемограммы должно быть учтено количество лимфоцитов (<19%, или 1000 клеток в 1 мкл крови), моноцитов (< 3%, или от 20 до 100 клеток в 1 мкл крови), эозинофилов (0%). При этих параметрах гемограммы назначают иммуномодуляторы.

Тимуса экстракт (тактивин*) показан больным, у которых лимфопения и снижение относительного и абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов. Его назначают подкожно по 1,0 мл 0,01% раствора ежедневно в течение 10 дней. Повторный курс проводят по клинико-иммунологическим показателям.

Альфа-глутамил-триптофан (тимоген*) назначают внутримышечно от 50 до 100 мкг (300–1000 мкг на курс). Повторный курс — через 1–6 мес.

Тимоптин* вводят подкожно по 100 мкг с четырехдневным интервалом, всего 4–5 инъекций. Повторный курс проводят по клинико-иммунологическим показателям.

Тимуса экстракт (тималин*) вводят подкожно ежедневно в дозе от 5 до 20 мг ежедневно, на курс — 30–100 мг. Повторный курс показан через 1–6 мес.

Миелопид* назначают больным со сниженным количеством нейтрофилов, моноцитов и В-лимфоцитов по 3 мг внутримышечно 1 раз в 3 сут, всего 5 инъекций. Повторный курс — по клинико-иммунологическим показателям.

Стерильный фильтрат культуральной жидкости некоторых видов самопроизвольно лизирующихся актиномицет (актинолизат*) внутримышечно по 3 мл 2 раза в нед, 5–10 инъекций на курс.

Рузам* — продукт микробиологического синтеза термофильного стафилококка. Рузам* обладает антиаллергическим и противовоспалительным эффектом, стимулирует клеточное звено иммунитета. Установлена хорошая эффективность рузама* как противорецидивного средства. Рузам* вводят подкожно по 0,2 мл 1 раз в 5–7 дней, на курс — 10 инъекций [Федоров С.М. и др., 1996].

Глюкозаминил мурамилдипептид (ликопид*) представляет собой минимально повторяющуюся структурную единицу пептидогликана клеточных стенок практически всех известных бактерий. Относится к классу мурамилпептидов. Является сильным адъювантом, обладает иммуномодулирующими свойствами, повышает неспецифическую резистентность организма к инфекциям, вызывает сомногенный эффект. Препарат назначают внутримышечно по 0,125 мг ежедневно в течение 10 дней или по 10 мг внутрь также в течение 10 дней.

Азоксимера бромид (полиоксидоний*) назначают больным по 0,6 мг внутримышечно по 2 мл 2 раза в нед, от 6 до 12 мг. Курс введения полиоксидония — от 5 до 7 инъекций через день или по схеме: 1–2–5–8–11–14 (дни введения препарата).

Интерферон лейкоцитарный человеческий (лейкинферон*) назначают больным внутримышечно по 2,0 мл 2 раза в нед, на курс — 5 инъекций. Он представляет собой комплекс цитокинов первой фазы иммунного ответа в их естественном отношении, которое не нарушается в процессе очистки. Разовая доза лейкинферона* (одна ампула) содержит 10 000 МЕ ИФН-α, 2000 МЕ ИЛ-1, полученных из лейкоцитов. Усиливает фагоцитоз, активность Th 1, экспрессию HLA I и II классов. При бактериальных инфекциях курс лечения должен быть интенсивным (через день по 1 ампуле внутримышечно) и лишь при восстановлении иммунитета поддерживающим (2 раза в нед по 1 ампуле внутримышечно).

Меглумина акридонацетат (циклоферон*) — 12,5% раствор для инъекций 2 мл, таблетки по 0,15 г, линимент 5% по 5 мл. Стимулирует образование α-, β-, и γ-интерферонов (до 80 ЕД/мл), увеличивает уровень $CD4^+$ — Т-лимфоцитов. Таблетки — по 0,3–0,6 г 1 раз в сут. Разовая доза — 0,25–0,5 г внутримышечно или внутривенно на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-й дни. Детям по 6–10 мг/кг в сут внутривенно или внутримышечно.

В зависимости от особенностей клинических проявлений той или иной разновидности хронической глубокой пиодермии назначают параллельно с антибиотиками широкого спектра действия глюкокортикоиды в сочетании с отечественным цитостатиком — проспидином. Последний вводят внутримышечно, начиная с разовой (суточной) дозы 50 мг (1–2 инъекции), а затем по 100 мг. Инъекции делают ежедневно, курсовая доза — 1,5–2,0 г. Можно использовать также цикло-

фосфамид (циклофосфан*), который вводят ежедневно внутримышечно по 100 мг в сут, на курс — 1,0–1,5 г.

Глюкокортикоиды: преднизолон, метилпреднизолон (метипред*), дексаметазон назначают в средней суточной дозе, эквивалентной 20–40 мг преднизолона, в течение 3–6 нед.

Большое значение имеет также хирургическое вмешательство: удаление и выскабливание отдельных очагов поражения, рассечение и электрокоагуляция свищевых ходов.

При пустулезном и атрофическом дерматите голеней в некоторых случаях хороший эффект наблюдается при длительном приеме тетрациклина или его сочетания с глюкокортикоидами.

В комплексном лечении хронической пиодермии широко используются препараты, улучшающие микроциркуляцию кожи, и гепатопротекторы: актовегин* — по 5 мл внутривенно ежедневно (на курс — 15–20 инъекций), пентоксифиллин (трентал*), ксантинола никотинат (теоникол*), никотинат натрия* в адекватных дозах, которые применяют не менее 1 мес. Из гепатопротекторов назначают фосфолипиды (эссенциале форте Н*), гепабене*, фосфоглив* и ферментные препараты: панкреатин (мезим форте*), чернушки дамасской семян экстракт (нигедазу*) и др. Показаны витамины группы В: пиридоксин (витамин B_6*), цианокобаламин (витамин B_{12}*), аскорбиновая кислота и др.

Изотретиноин (роаккутан*) — внутрь по 0,5–1,0 мг/кг в сут (максимальная суточная доза составляет 60 мг) 1–2 раза в сут в вечернее время — 4–6 мес. Выбор дозы препарата зависит от тяжести, распространенности и глубины процесса, а также веса и роста больного с учетом общей суммарной дозы (120 мг/кг) и обязательным биохимическим контролем до и в процессе лечения больных тяжелыми формами гидраденита, абсцедирующего и подрывающего фолликулита Гоффманна, не поддающихся традиционным методам лечения.

Из физиотерапевтических методов применяют лазеротерапию волнами ультравысокой частоты (УВЧ) (гелий-неоновый лазер), лазерное облучение крови.

ПРОФИЛАКТИКА

Возникновение гнойничковых заболеваний зависит не только от свойств их возбудителей, но и предрасполагающих факторов: пиодермии в коллективе, семье, рукопожатии, уровня личной гигиены населения, нарушения гигиенических норм, бытовых условий, питания, условий труда работающих, нередко гипергидроза стоп, тесной одежды, санитарно-культурной грамотности населения. Борьба с гнойничковыми заболеваниями представляет собой комплекс профилактических мероприятий, направленных на уменьшение носительства стафилококков (применение антибактериальных мазей в носовые ходы уменьшает носительство у 70% здоровых лиц) и уменьшение количества стафилококков на коже (применение антибактериальных мыл, стирка и кипячение одежды, так как одежда больных содержит много стафилококков). Особое внимание должно быть уделено борьбе с пиодермией на производстве, в сельском хозяйстве, медицинских учреждениях. Следует обучать мерам личной гигиены, соблюдению чистоты тела, белья, спецодежды и т.д. В условиях производства необходимо следить за правильной работой душевых, стиркой спецодежды, соблюдать чистоту на рабочем месте, не допускать микротравматизма — главной причины заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Акатов А.З., Зуева В.С. Стафилококки. — М.: Медицина, 1983. — 256 с.
Ашмарин Ю.Я., Крейнин В.М. Фурункулез. — М.: Медицина, 1974. — 97 с.

Барбинов В.В. Иммунокоррегирующая терапия пиодермий, обусловленных стафилококками, полирезистентными к антибиотикам // Вестник дерматологии. — 1990. — № 1. — С. 42–45.

Бутов Ю.С., Волкова Е.Н. Джозамицин в терапии гнойничковых заболеваний кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2000. — № 5. — С. 23–25.

Бухарин О.В. Механизмы персистенции бактериальных патогенов // Вестник РАМН. — 2000. — № 2. — С. 43–49.

Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. — М.: Медицина, 1999. — 168 с.

Важбин Л.Б. Антимикробные материалы в профилактике инфекционных заболеваний кожи // Рос. журн. кож. и венер. болезней. — 2000. — № 4. — С. 35–37.

Волкова Е.Н. Оптимизация лечения больных пиодермитами с учетом роли иммунной системы в патогенезе заболевания (клинико-иммунологическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 25 с.

Волкова Е.Н., Бутов Ю.С., Гнеденко Б.Б., Морозов С.Г. Аутоантитела — маркеры аутоиммунных процессов при пиококковых поражениях кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2004. — № 4. — 15–18.

Волкова Е.Н., Бутов Ю.С., Морозов С.Г. К проблеме иммунопатогенеза гнойничковых заболеваний кожи // Вестник дерматологии и дерматовенерологии. — 2004. — № 1. — С. 20–22.

Воробьев А.А. Иммуномодуляторы: принципы классификации и стратегии применения в медицине // Вестник РАМН. — 2002. — № 4. — С. 3–6.

Гайдаш И.С. и др. Этиологический спектр и чувствительность к антибиотикам возбудителей пиодермий // Экспериментальная и клиническая медицина. — 1999. — № 2. — С. 41–43.

Гладько В.В. Применение мази пиолизин при гнойничковых болезнях кожи // Воен.-мед. журн. — 1998. — № 12. — С. 30–31.

Глухенький Б.Т., Делекторский В.В., Федоровская Р.Ф. Гнойничковые заболевания кожи. — Киев, 1983. — 73–79 с.

Ефремова В.Н. и др. Эффективность и реактогенность бесклеточной стафилококковой вакцины при иммунотерапии больных хроническими пиодермиями // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1996. — № 6. — С. 39–41.

Зуева В.С. и др. Метициллинрезистентные стафилококки // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1988. — № 4. — С. 100–109.

Каламкарян А.А., Балтабаев М.К. Терапия язвенных форм хронической пиодермии // Вести дерматологии и венерологии. — 1987. — № 6. — С. 4–6.

Каламкарян А.А., Бухарович А.М. Хроническая стафилококковая инфекция кожи. — Киев: Здоровье, 1990. — 102 с.

Карсонова М.И., Тельнюк Я.И., Сетдикова Н.Х. Изучение некоторых особенностей иммунного статуса при хроническом фурункулезе // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2002. — № 3. — С. 67–71.

Карташова О.Л., Усвяцов Б.Я., Бухарин О.В. Биология патогенных кокков. — М.: Медицина, 2002. — 287 с.

Короткий Н.Г., Емузова И.С. Состояние естественной цитотоксичности у больных с различными клиническими пиодермиями // Новое в патогенезе хронических заболеваний кожи и слизистых оболочек: Международный симпозиум. — М., 1998. — 51–52 с.

Лосева В.А., Цыганкова Е.П., Харитонцева Л.В. Некоторые аспекты патогенеза и клиники шанкриформной пиодермии // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2000. — № 5. — С. 10–13.

Масюкова С.А. и др. Бактериальные инфекции кожи и их значение в клинической практике дерматолога // Consilium Medicum. — 2004. — № 3. — С. 180–185.

Масюкова С.А. Хроническая пиодермия: патогенетическое значение структурно-функциональных изменений иммунокомпетентных клеток, иммунного статуса и новые методы корригирующей терапии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 196 с.

Машкиллейсон Л.Н., Шапошников О.К. Пиодермия: БМЭ. — М., 1992 . — т. 19.

Молочков В.А. и др. Гнойные заболевания кожи и их рациональная терапия // Актуальные вопросы дерматовенерологии. — Курск, 2000. — Вып. 3. — С. 84–86.

Неруш О.Г. Иммунный статус у больных стрептостафилодермиями // Дерматовенерология, косметология. — 2000. — № 1. — С. 37–41.

Нобл У.К. Микробиология кожи человека. — М.: Медицина, 1986. — 496 с.

Павлов С.Т. Фурункулы и фурункулез. — М.: Медгиз, 1957. — С. 58–60.

Поршина О.В. Микробный биоценоз кожи и его роль в течении пиодермии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 20 с.

Потекаев Н.Н. Универсальная наружная терапия осложненных и комбинированных дерматозов // Клиническая дерматология и венерология. — 2003. — № 2. — С. 39–45.

Потекаев Н.С., Кузнецов А.В., Смирнов К.В. Абсцедирующий и подрывающий перифолликулит головы (Гоффманна) как разновидность акне (*acne inversa*) препаратов // Вестник дерматологии и венерологии. — 2001. — № 2. — С. 18–23.

Самцов А.В., Барбинов В.В. Кожные и венерические болезни. — СПб., 2002. — С. 65–89.

Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В. Комплексные механизмы развития хронического рецидивирующего фурункулеза и пути их коррекции // Иммунология. — 2000. — № 3. — С. 48–50.

Скрипкин Ю.К. и др. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1999. — С. 62–112.

Сорокина Е.В. Бактериальные вакцины в терапии хронической пиодермии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — С. 26.

Сорокина Е.В., Курбатова Е.А., Масюкова С.А. Особенности иммунного статуса у больных пиодермией (обзор литературы) // Вестник дерматологии и венерологии. — 2006. — № 1. — С. 38–41.

Страчунский Л.С., Веселов А.В., Кречиков В.А. Моксифлоксацин: настоящее и будущее в ступенчатой терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2003. — № 1. — С. 18–22.

Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения в отношении *S. aureus*: результаты российского многоуровневого исследования // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2002. — № 2. — С. 157.

Суворова К.Н., Куклин В.Т., Рукавишникова В.М. Пиодермии. Детская дерматовенерология. — Казань, 1996. — С. 142–168.

Тарасенко Г.Н., Максимов В.Н., Патронов И.В. Современные аспекты комплексной терапии язвенных пиодермий и трофических язв // Клиническая дерматология и венерология. — 2006. — № 4. — С. 17–19.

Тарасенко Г.Н., Патронов И.В., Тарасенко Ю.Г. Банеоцин — препарат выбора в профилактике и лечении бактериальных инфекций кожи // Воен.-мед. журн. — 2000. — № 7. — С. 46–47.

Тотолян А.П. Генетика патогенности микроорганизмов // Вестник РАМН. — М.: Медицина. — 2000. — № 11. — С. 29–33.

Уджуху В.Ю., Емузова И.С. Динамика основных показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных пиодермией в процессе монотерапии виферoном. Актуальные вопросы дерматологии и венерологии. — М., 1997. — С. 148–149.

Федоров С.М., Резайкина А.В., Гвоздева И.Н., Тимошин Г.Г. Лечение хронической пиодермии с применением гелий-неонового лазера и иммуномодулятора — рузама // Вестник дерматологии и венерологии. — 1966. — № 6. — С. 76–78.

Хамаганова И.В. Гнойничковые заболевания кожи // Лечащий врач. — 2006. — № 9. — С. 38–44.

Хамаганова И.В. Лечение вильпрафеном (джозамицином) пиодермитов у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 3. — С. 55–56.

Agen C. et al. Macrolide antibiotics as anti-inflamatory agents: roxithromycin in an unexpected roll // Agents Action. — 1993. — Vol. 38. — P. 85–90.

Aggrawal A. et al. Correlation of beta-lactamase production / methicillin resistance and phage pattern of *Staphylococcus* aureus // Indian J. — 2001. — Vol. 55. — N 5. — P. 253–256.

Anderson C.L., Looney A.J. Immune of response // Immunol. today. — 1986. — Vol. 7. — N 9. — P. 264–266.

Archer G.L., Coughter J.P., Johnston J.L. Plasmid-encoded tarimetoprim resistance of staphylococci // Antimicrob. Ag. Chemather. — 1986. — Vol. 29. — N 5. — P. 733–340.

Bhushman B. et al. Tumour necrosis factor a-induced migration of human Langerhans cells: the influence of ageing // Br. J. Dermatol. — 2002. — Vol. 146. — P. 32–40.

Bianci L. et al. Pyoderma vegetans and ulcerative colitis // Brit. J. Dermatol. — 2001. — Vol. 144. — P. 1224–1227.

Burke T. et al. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis // Clin. Ther. — 1999. — Vol. 21. — P. 1664–1677.

Hoffmann E. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens // Dermatololgische Zeitschrift. — 1907. — Vol. 15. — P. 122–123.

Jones M. et al. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and usceptible *Staphylococcus aureus* strains // Antimicrob Agents. Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 421–423.

Levy S.B. Antibiotic resistance: Consequences of inaction // Clin. Infect. Diseases. — 2001. — Vol. 33. — P. 124–129.

Moulin G., Angey F. Le pyoderma gangrenosum // Press Med. — 1990. — Vol. 19. — N 35. — P. 1623–1626.

Ortega R.E. et al. Phagocytic function in cyclists: correlation with catecholamines and cortisol // J. Appl. Physiol. — 2001. — Vol. 91. — N 3. — P. 1067–1072.

Tenover F.C. Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: An overview // Clin. Infect. Diseases. — 2001. — Vol. 33. — P. 108–115.

Williams R.J. Globalization of antimicrobial resistance: Epidemiological challenges // J. Clin. Infect. Diseases. — 2001. — Vol. 33. — P. 116–117.

Глава 9

Вирусные дерматозы

Вирусные заболевания кожи — ряд дерматозов, вызываемых различными вирусами. До сих пор не существует общепризнанной классификации вирусных заболеваний кожи. В отечественной дерматологии по характеру сродства к определенным тканям различают вирусы дерматотропные, вызывающие поражения кожи, нейротропные, поражающие в основном нервную систему, и смешанные, поражающие одновременно кожу и нервную систему.

В настоящее время предложена классификация этой группы заболеваний кожи. В основу ее положены тип нуклеиновых кислот и род вируса.

- Заболевания кожи, вызванные ДНК-содержащими вирусами:
  - ✧ дерматозы, вызванные вирусами герпеса:
    - —простой герпес (*Herpes simplex*), возбудитель — вирус простого герпеса (ВПГ) типа 1 (*Herpesvirus simplex 1*);
    - —генитальный герпес (*Herpes progenitalis*), возбудитель — ВПГ типа 2 и 1 (*Herpesvirus simplex 2* и *1*);
    - —герпетиформная экзема Капоши (*Eczema herpeticatum Kaposi*), возбудитель — ВПГ 1 (*Herpesvirus simplex 1*);
    - —ветряная оспа (*Varicella*) и опоясывающий герпес (*Herpes zoster*), возбудитель — *Herpesvirus varicella-zoster*;
  - ✧ дерматозы, вызванные поксвирусами:
    - —контагиозный моллюск (*Molluscum contagiosum*), возбудитель — *Molluscum contagiosum* virus;
    - — акциния (*Vaccinia*), возбудитель — *Poxviridae officinalis*;
    - —узелки доильщиц (паравакциния) — *Tubercula mulgentium, Paravaccinia*, возбудитель — *Paravaccinia virus, Poxviridae*;
  - ✧ дерматозы, вызванные вирусами семейства *Papova*:
    - — бородавки вульгарные (*Verrucae vulgares*), возбудитель — *Papillomavirus hominis 2*;
    - —бородавки плоские (*Verrucae planae*), возбудитель — *Papillomavirus hominis 3, 5, 10*;
    - —бородавки подошвенные (*Verrucae plantares*), возбудитель — *Papillomavirus hominis 1, 2, 4*;
    - —остроконечные кондиломы (*Condylomes accumine*), возбудитель — *Papillomavirus hominis 1, 2, 6, 11, 16, 18*;
    - —ювенильный папилломатоз гортани, возбудитель — *Papillomavirus hominis 6, 11, 16, 30*;
    - —папилломатоз ротовой полости (болезнь Бека), возбудитель — *Papillomavirus hominis 13, 32*;

— бородавчатая эпидермодисплазия Левандовского–Лютца (*Epidermodisplasia verrurucosa Lewandovsky–Lutz*), возбудитель — *Papillomavirus hominis 3, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 17, 19-29*;

— бовеноидный папулез (*Bowenoid papulosis*), возбудитель — *Papillomavirus hominis 6, 16, 18, 31, 33*.

- Заболевания кожи, вызванные РНК-содержащими вирусами:
  - ВИЧ-ассоциированные инфекционные заболевания;
  - герпетическая ангина (*Angina herpetica*), возбудитель — *Enterovirus coxsackie A, Enterovirus Echo*;
  - ящур (*Aphtae epizooticae*), возбудитель — *Aphtovirus aphtae*.
- Заболевания кожи, вызванные различными вирусами:
  - многоформная экссудативная эритема (*Erythema exsudativum multiforme*), возбудители — *Herpesvirus simplex 1, 2, Enterovirus coxsackie B, Enterovirus Echo*;
  - папулезный акродерматит детей (*Acrodermatitis papulosa infantum*), возбудители — *Hepadnaviridae B, Enterovirus coxsackcie A*.
- Заболевания кожи предположительно вирусной этиологии:
  - розовый лишай (*Pithyriasis rosea*), возбудитель окончательно не установлен, предположительно *Enterovirus coxsackie A, Herpesvirus hominis type 7*;
  - синдром Бехчета, возбудитель не установлен;
  - фелиноз (*Maladia des Gritfes De*), возбудитель — предположительно *Chlamydophila psittaci, Rochalimae henselae*.

Простой герпес

Синонимы: пузырьковый лишай, *Herpes simplex*.

По данным литературы, ВПГ подразделяют на два типа: ВПГ-1 — орофациальный, ВПГ-2 — генитальный герпес. По данным ВОЗ, заболевания, вызванные ВПГ, занимают второе место в мире (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина смертности от вирусных инфекций, а герпетические энцефалиты составляют 20% всех вирусных инфекций ЦНС.

Источник инфекции — больные активными или латентными формами заболевания и вирусоносители.

Передается вирус чаще всего контактным путем (прямой контакт), а также контактно-бытовым (опосредованный контакт), воздушно-капельным, парентеральным и вертикальным (от матери к плоду) путями.

Восприимчивость к ВПГ всеобщая, антитела к этому вирусу выявляют у 80–90% взрослых. Наибольшее число заболевших регистрируют в холодные месяцы, но эпидемий не бывает, хотя наблюдаются небольшие вспышки в дошкольных учреждениях, школах, больницах.

Вирус может поражать кожу, слизистые оболочки, центральную и периферическую нервную систему, печень, эндотелий сосудов, клетки крови (Т-лимфоциты, эритроциты, тромбоциты). ВПГ может интегрироваться в генетический аппарат клетки хозяина и вызывать злокачественную трансформацию клеток (ВПГ-2 и рак шейки матки).

Независимо от пути проникновения вируса в организм человека размножение вируса вначале происходит у входных ворот, затем он проникает в регионарные лимфатические узлы, потом в кровь и лимфогематогенно попадает во внутренние органы и мозг. В ЦНС ВПГ может проникать по нервным стволам.

Первичное заражение происходит в раннем детстве, у 80% пациентов течение инфекции бессимптомное. Через несколько дней после заражения в сыворотке крови появляются антитела. Их обнаруживают у 85% детей в возрасте до 3 лет. После попадания в организм ВПГ сохраняется в нем в течение всей жизни, находится в неактивном (латентном) состоянии преимущественно в клетках паравертебральных чувствительных ганглиев. Причины длительной персистенции

вируса в организме человека полностью не выяснены. При выраженном иммунодефиците герпетическая инфекция протекает тяжело, носит генерализованный характер с поражением центральной нервной системы, печени, легких и других органов.

Различают первичную и вторичную (рецидивирующую) герпетическую инфекцию. По клиническим проявлениям выделяют четыре формы: латентную, локализованную, генерализованную и смешанную.

Поражение кожи сопровождается появлением эритемы, пузырьков, корочек. Изредка наблюдают отечность, папулы, геморрагии. Кожный процесс разрешается за 7–10 дней. После исчезновения клинических проявлений первичной герпетической инфекции ВПГ пожизненно сохраняется в организме в латентном состоянии. Под влиянием разнообразных эндогенных и экзогенных факторов наступает реактивация вируса.

Вторичная (рецидивирующая) герпетическая инфекция встречается в любом возрасте после перенесенного первичного герпеса. Рецидивы возникают на фоне циркуляции противовирусных антител в крови, протекают с незначительно выраженным общеинфекционным синдромом и, как правило, при снижении иммунитета за счет сопутствующих тяжелых соматических заболеваний.

Количество рецидивов заболевания различно. При благоприятном течении заболевание рецидивирует не чаще 2 раз в год, высыпания фиксированы на одном месте, воспаление в очагах поражения выражено умеренно. В случае более частых рецидивов необходима коррекция иммунного статуса пациента.

Клинический полиморфизм простого герпеса связан как со штаммовыми и антигенными особенностями ВПГ, так и с локализацией патологического процесса, физиологическим состоянием организма и его иммунным ответом на внедрение вируса. У одного и того же пациента можно встретить одну или сочетание нескольких клинических форм этого заболевания.

Лечение. При локализованных формах простого герпеса с необширными поражениями кожи или слизистых оболочек и редкими рецидивами (2 раза в год или реже) назначают симптоматическую и патогенетическую терапию. При частых рецидивах или распространенных формах заболевания лечение проводят в несколько этапов.

На первом этапе лечения назначают противовирусные препараты парентерально или внутрь, а также местно. Курс лечения продолжается от 5 до 10 дней.

На втором этапе лечение проводят в стадии ремиссии заболевания. Назначают иммуномодуляторы или адаптогены растительного происхождения, препараты интерферонов или индукторов интерферонов. Курс лечения — от 30 до 60 дней в зависимости от клинико-лабораторных показателей активности заболевания. Это период подготовки к третьему этапу лечения — проведению вакцинотерапии.

Герпетический дерматит — наиболее распространенная форма. После инкубационного периода (2–14 дней) появляются высыпания, состоящие из сгруппированных пузырьков полусферической формы, на фоне эритемы и отека. За 1–2 сут до появления сыпи пациенты ощущают жжение, покалывание, зуд на местах, где в дальнейшем появится сыпь.

Содержимое пузырьков прозрачное, затем мутнеет. Тесно расположенные пузырьки могут сливаться в многокамерный сплошной пузырь. После вскрытия пузырьков образуются эрозии и корочки. Процесс на коже разрешается в течение 10–14 дней. В случае присоединения вторичной инфекции рецидив продолжается до 3–4 нед.

Пузырьковые высыпания имеют фиксированный характер и при первичной инфекции располагаются в месте внедрения вируса, а при вторичной (рецидивирующей) — в зоне иннервации того или иного нерва. Обычная локализация — окружность рта, особенно красная кайма губ, нос, реже — кожа щек, век, ушных раковин.

Встречаются и редкие (атипичные) поражения кожи при простом герпесе.

- Зостериформный простой герпес характеризуется появлением пузырьков по ходу того или иного нерва лица, конечности, ягодиц. От опоясывающего лишая эта форма отличается отсутствием болей, иррадиирующих по ходу нерва.
- Абортивная форма встречается на участках кожи с утолщённым роговым слоем (на коже ладоней и пальцев рук). Наблюдается главным образом у работников стоматологических кабинетов или другого медицинского персонала, обслуживающих пациентов с поражениями ВПГ слизистых оболочек полости рта, глотки, дыхательного тракта. Проявляется едва заметными везикуло-папулезными элементами, сопровождается зудом, жжением, болями по ходу нервов. Нередко при этой форме ставят диагноз «панариций».
- Отечная форма встречается на кожных покровах с рыхлой подкожной клетчаткой (веках, губах, вульвах, крайней плоти). Вследствие сильного отека первичные элементы не видны.
- Элефантиазоподобная форма — та же отечная форма, но с развитием стойкого лимфостаза в очаге поражения.
- Язвенная форма характеризуется образованием небольших язв на месте обычных герпетических высыпаний. Язвы медленно увеличиваются в размерах и длительное время не эпителизируются. Если они сохраняются более 3 мес, то их относят к СПИД-маркерным заболеваниям.
- Мигрирующая форма — во время каждого рецидива сыпь располагается на новых участках.
- Геморрагическая форма характеризуется появлением пузырьков с кровянистым содержимым, сыпь может располагаться на любом участке кожи.
- Геморрагически-некротическая форма протекает с некрозом на месте высыпаний и образованием рубцов.

Герпес губной (или лихорадочный) располагается на коже верхней, реже — нижней губы. Иногда высыпания пузырьков многочисленны и покрывают губы, крылья носа и подбородок (рис. 9-1, 9-2).

Герпетический стоматит может быть проявлением первичной или вторичной (рецидивирующей) герпетической инфекции. Чаще встречается в детском возрасте, преимущественно от 1 до 3 лет. Вначале повышается температура тела,



Рис. 9-1. Простой герпес красной каймы губ.



Рис. 9-2. Простой герпес губ, осложненный пиодермией.

появляются симптомы общей интоксикации (недомогание, снижение аппетита, нарушение сна и др.). Спустя 1–2 дня на слизистых оболочках щек, неба, губ на фоне гиперемии и отека появляется большое количество пузырьков, которые вскрываются через 2–3 дня, образуя эрозии, покрытые белым налетом. Процесс сопровождается сильной болью. У пациентов наблюдают обильное слюнотечение, увеличение регионарных лимфатических узлов. Выздоровление наступает спустя 2–3 нед. В 40% случаев после выздоровления возможно развитие рецидивирующего герпетического стоматита. Рецидивы заболевания протекают с теми же клиническими проявлениями, за исключением лихорадки и общей интоксикации.

При поражении ВПГ слизистых оболочек верхних дыхательных путей возникают острые респираторные заболевания, которые клинически практически не отличаются от острых респираторных заболеваний другой этиологии. Частота поражений ВПГ в этих случаях составляет 5–7% всех острых респираторных заболеваний.

Дифференциальную диагностику простого герпеса проводят с опоясывающим герпесом и стрептококковым импетиго.

Генитальный герпес

Генитальный герпес (*Herpes progenitalis*) — инфекционное заболевание, характеризующееся поражением кожи и слизистых оболочек мочеполовых органов и аноректальной области. Генитальный герпес относят к группе ИППП.

Возбудитель генитального герпеса в большинстве случаев *Herpesvirus simplex 2* (ВПГ-2), хотя у 25–30% пациентов выявляют *Herpesvirus simplex 1* (ВПГ-1), заражение которым происходит при орально-генитальных, генитально-анальных и орально-анальных контактах. Возможно передача инфекции бытовым путем через предметы личной гигиены. Заражение возможно как при наличии клинических проявлений болезни у полового партнера, так и при их отсутствии, что особенно важно в эпидемиологическом отношении.

Генитальный герпес — одна из наиболее распространенных ИППП. Он представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, поскольку с ним связана разнообразная патология преимущественно у женщин и детей раннего возраста. У женщин генитальный герпес, даже при бессимптомном течении болезни, может стать причиной выкидышей, заражения плода и новорожденного, что может приводить к порокам развития или умственной отсталости ребенка и даже к летальным исходам. Рецидивирующий генитальный герпес нередко нарушает нормальную половую жизнь, препятствует созданию семьи, приводит к нервно-психическим расстройствам. Появлению или рецидивированию генитального герпеса способствуют снижение иммунной реактивности организма, травма, переохлаждение или перегревание, сопутствующие заболевания, медицинские манипуляции, психологические и физиологические состояния (например, менструальный цикл).

Выделяют несколько форм генитальной герпетической инфекции:

- ✧ первичная генитальная герпетическая инфекция (в крови отсутствуют антитела к ВПГ);
- ✧ вторичная генитальная герпетическая инфекция (при наличии антител к ВПГ одного типа, суперинфекция ВПГ другого типа и отсутствие в анамнезе эпизодов генитального герпеса);
- ✧ рецидивирующая генитальная герпетическая инфекция (наличие антител к ВПГ и эпизодов генитального герпеса в анамнезе);
- ✧ бессимптомная герпетическая инфекция.

Первичный генитальный герпес отличается тяжелым и продолжительным течением. Продолжительность инкубационного периода — 5–7 дней. Заболевание протекает в локализованной (ограниченной) или диссеминированной (генерализованной) формах. Диссеминированная форма встречается редко, в основном у лиц со сниженным иммунитетом и, гораздо реже, у беременных женщин. Генерализованная форма герпетической инфекции встречается преимущественно у новорожденных, протекает молниеносно с летальным исходом.

Появлению высыпаний нередко предшествуют продромальные симптомы (дискомфорт, жжение, зуд в местах, где в дальнейшем появятся высыпания). Появление сыпи может сопровождаться общей слабостью, повышением температуры тела, головными болями, ознобом.

У женщин на половых органах на фоне гиперемии и значительного отека появляются пузырьки с серозным содержимым. Пузырьки, как правило, множественные, через 2–3 дня вскрываются, образуют мокнущие эрозии или язвочки округлой формы с венчиком гиперемии и обрывками покрышек пузырьков по периферии. Женщины отмечают тяжесть и давление в области промежности, кровянистые выделения при половых контактах. Сыпь располагается на внутренней поверхности малых и больших половых губ, в области вульвы, клитора, промежности, редко — на слизистой влагалища и шейки матки (рис. 9-3). Воспалительный процесс может распространяться на мочевой пузырь и уретру, в этом случае заболевание сопровождают боли при мочеиспускании, моча становится мутной, отмечается примесь крови. Интенсивность клинических симптомов нарастает в течение 7–10 дней, элементы сохраняются 6–8 дней, полная эпителизация наступает через 18–20 дней.

У мужчин сыпь располагается в области внутреннего листка препуциального мешка, на головке и корпусе полового члена. Гораздо реже сыпь находится на коже мошонки, промежности, лобка. У 30% пациентов возникает герпетический уретрит. Возможно развитие герпетического простатита, который имеет хроническое течение и клинически не отличается от простатитов другой этиологии.

Сыпь представлена мелкими пузырьками с серозным содержимым, которые быстро вскрываются, оставляя эрозии или поверхностные язвочки (рис. 9-4, 9-5). Пациенты отмечают повышение температуры тела, мышечные и суставные боли,



Рис. 9-3. Герпес аногенитальной области.



Рис. 9-4. Герпес заголовочной бороздки.



Рис. 9-5. Герпес венечной борозды и головки

чувствительность и увеличение паховых лимфатических узлов. При герпетическом уретрите мочеиспускание сопровождается болью и жжением, возникают парестезии с иррадиацией в область мошонки, полового члена, промежность или нижние конечности. При осмотре отмечают гиперемию и отек губок наружного отверстия уретры, выделения в виде «утренней капли», светлого или светло-желтого цвета. Заболевание продолжается 1–2 нед. Рецидивы заболевания наблюдают с интервалами от нескольких недель до нескольких лет.

У мужчин-гомосексуалистов и у женщин после анального полового контакта высыпания появляются вокруг заднего прохода или в прямой кишке. В этом случае пациенты отмечают плохое общее самочувствие, периодические боли в области промежности, боли при дефекации. В кале появляются кровь и слизь. Для уточнения диагноза в этом случае проводят ректороманоскопию. Клинические проявления первичной инфекции, вызванной ВПГ-1 или ВПГ-2, не имеют различий.

Вторичная генитальная герпетическая инфекция (при наличии антител к ВПГ одного типа, суперинфекция другого типа и отсутствие в анамнезе эпизодов генитального герпеса) реже рецидивирует, уменьшается частота субклинических форм, заражение этих лиц происходит реже.

Рецидивирующий генитальный герпес. После первичного инфицирования у трети пациентов генитальный герпес становится рецидивирующим, так как вирус пожизненно сохраняется в латентном состоянии в чувствительных крестцовых нервных узлах. В результате его активации возникает повторное инфицирование кожи. По данным некоторых авторов, рецидивы при первичном герпесе, обусловленном ВПГ-2, наступают у 80–90% пациентов в среднем через 50 дней. В случае инфицирования ВПГ-1 рецидивы возникают у 50% пациентов с интервалом до 1 года. Течение рецидивов существенно варьирует, они могут быть частыми и продолжаться в течение многих лет. Клинические симптомы и тяжесть течения генитального герпеса зависят от состояния иммунного статуса пациента. У ряда лиц имеет место абортивное течение заболевания с незначительной гиперемией и небольшим количеством мелких, быстро вскрывающихся пузырьков. У других — отсутствуют лихорадка и интоксикация, менее выражены высыпания. Иногда клинические проявления ограничиваются чувством жжения и зуда, незначительным отеком и гиперемией кожи и слизистых оболочек половых органов. При выраженном иммунодефиците каждый рецидив генитального герпеса сопровождают тяжелые местные эрозивно-язвенные изменения, процесс распространяется на близлежащие участки кожи, значительно увеличиваются регионарные лимфатические узлы. Возможно образование очагов некроза, после заживления которых остаются рубцы.

При частых рецидивах генитального герпеса возможно вовлечение в патологический процесс лимфатических сосудов, что может привести впоследствии к развитию лимфостаза (вплоть до слоновости) половых органов. При присоединении вторичной инфекции у мужчин возникают осложнения в виде баланита, фимоза, парафимоза.

Диагностика ВПГ-инфекции в большинстве случаев основывается на жалобах пациента, анамнезе болезни, клинических проявлениях. В случаях абортивно протекающего простого герпеса для диагностики используют лабораторные методы исследования. Наиболее доступно микроскопическое исследование клеток, инфицированных ВПГ. При этом обнаруживают многоядерные клетки с внутриядерными включениями. Для дифференциации двух типов ВПГ от других вирусов семейства герпеса используют электронную микроскопию, иммунофлюоресцентный методы, прямой и непрямой ИФА. Выявляют антитела простого герпеса с помощью серологических реакций. Наиболее часто используют реакцию связывания комплемента (РСК) и реакцию нейтрализации вируса. Исследование классов иммуноглобулинов противовирусных антител позволяет в определенных условиях установить первичное заражение по наличию антител IgM, за исключением новорожденных, у которых могут быть материнские IgG. Для подтверждения диагноза можно применить кожную пробу с герпетическим антигеном. Наиболее достоверный лабораторный метод — вирусологическое исследование (выделение вируса на подопытных животных). Перспективные современные молекулярно-биологические методы [полимеразная цепная реакция (ПЦР), ДОТ-гибридизация] позволяют диагностировать всю группу вирусов герпеса.

Лечение зависит от клинических проявлений, стадии и тяжести течения процесса. Необходимо провести обоснованное клинико-лабораторное обследование пациента с обязательным исследованием иммунного статуса.

Препарат выбора — ацикловир (зовиракс* или его аналоги). Можно назначать валацикловир и фамцикловир.

При первичном эпизоде генитального герпеса назначают ацикловир по 200 мг 5 раз в сут, в течение 7–10 дней; валацикловир — по 500 мг 2 раза в сут, в течение 5–10 дней; фамцикловир — по 125 мг 2 раза в сут, в течение 5 дней.

В целях предупреждения рецидивов заболевания пациентам с тяжелым течением болезни (десять и более рецидивов в год) назначают ежедневную супрессивную (профилактическую) терапию ацикловиром по 200 мг 4 раза в сут (или по 400 мг 2 раза в сут), валацикловиром по 500 мг 1 раз в сут, фамцикловиром по 250 мг 1 раз в сут. Курс лечения — 6 мес.

Герпетиформная экзема Капоши

Синонимы: вариолиформный пустулез, острый оспенновидный пустулез, синдром Капоши.

Герпетиформная экзема Капоши *(Eczema herpetiformis)* — вирусное заболевание, которое вызывает ВПГ-1.

Источник инфекции — больные простым герпесом с клиническими проявлениями болезни. При тесном контакте возможно заражение от лиц, привитых вакциной против натуральной оспы.

Это заболевание встречается в основном у детей, страдающих экземой, нейродермитом, эритродермией, эпидемической пузырчаткой и другими дерматозами, при которых участки нарушения целостности кожных покровов служат входными воротами для инфекции. Инкубационный период составляет в среднем 3–7 дней.

Начало заболевания внезапное, сопровождается ознобом, плохим общим самочувствием, интоксикацией и подъемом температуры тела до 39–40 °С и выше. Спустя 2–4 дня на пораженных участках кожи появляется обильная везикулезная сыпь с пупкообразным вдавлением в центре. Пузырьки высыпают толчкообразно на протяжении 3–4 нед, поэтому наряду со свежими высыпаниями, которые сопровождаются подъемом температуры тела, присутствуют пузырьки и пустулы с геморрагическим содержимым. Вскрывшиеся пузырьки и пустулы покрываются корочкой черного цвета, по отторжению которой при условии недостаточного ухода за ребенком могут остаться оспенноподобные рубчики и временная пигментация. Одновременно происходит увеличение регионарных лимфатических узлов. Часто поражаются слизистые оболочки полости рта, глаз и половых органов. Заболевание длится от 10 до 70 дней и более. Отмечают изменения как в общем анализе крови (гипохромная анемия, лейкопения, эозинофилия или эозинопения, увеличенное СОЭ), так и в анализе мочи (повышенное содержание белка, лейкоцитоз до 10 в поле зрения).

Возможны осложнения (пневмония, отит, кератоконъюнктивит, иногда с изъязвлением роговицы, расстройства пищеварения). При тяжелом течении развиваются менингеальные симптомы, энцефалиты и без соответствующего лечения заболевание может привести к летальному исходу. У детей до 1 года заболевание протекает особенно тяжело и заканчивается в 10–40% случаев летально вследствие обезвоживания организма, вторичной микробной инфекции, шока, вызванного некрозом надпочечников.

Рецидивы герпетической экземы возможны, но они отличаются меньшей продолжительностью и легким течением по сравнению с первой атакой.

Дифференциальную диагностику проводят с экземой, осложненной пиококковой инфекций, ветряной оспой.

Лечение. Заболевшие дети подлежат изоляции в боксированные палаты инфекционных отделений. В целях дезинтоксикации дают обильное частое питье (кипяченую воду, несладкий чай, отвары (морсы) из ягод клюквы, брусники, черной смородины и др.). Назначают диету, соответствующую возрасту ребенка, всю пищу дают в протертом виде.

При тяжелом состоянии и в случае невозможности давать жидкость через рот или отказа ребенка от питья назначают трансфузионную терапию (гемодез-Н, изотонический раствор натрия хлорида и др.).

В качестве жаропонижающего средства назначают индометацин (метиндол ретард*) в драже по 25 мг 2–3 раза в сут, вводят противогриппозный гаммаглобулин по 1–2 мл 2 раза в нед. Назначают антигистаминные и сердечные препараты, поливитамины.

При местном лечении предварительно механически удаляют корочки, пораженную поверхность тушируют 3% раствором пероксида водорода, затем смазывают жидкостью Кастеллани, 1% водным раствором бриллиантового зеленого или метиленового синего. На очаги накладывают марлевую салфетку, пропитанную гелем солкосерила, маслом семян шиповника, облепихи или ретинолом (масляной формой витамина А-ацетата*).

Пузырьки и пустулы смазывают противовирусными мазями [3% оксолиновой* мазью, теброфеновой* мазью, бромнафтохиноном (бонафтона мазью*)]. На массивные корки наносят субгаллат висмута (дерматоловую мазь*), 3% мазь этакридина лактата*.

Профилактика. Следует оберегать детей, страдающих экссудативным диатезом, атопическим дерматитом, от контакта с лицами, страдающими простым и рецидивирующим герпесом, острым респираторным вирусным инфекционным заболеванием, гриппом, герпетиформной экземой Капоши.

Опоясывающий герпес

Опоясывающий герпес (*Herpes Zoster*, синоним *Zona*) —острое вирусное заболевание, которое часто встречается, характеризуется лихорадкой, интоксикацией, поражением межпозвонковых ганглиев и появлением везикулезной сыпи по ходу ветвей пораженного чувствительного нерва.

Возбудитель опоясывающего герпеса — *Herpesvirus varicella-zoster* (*V-Z*) вызывает два различных по клинической картине заболевания: ветряную оспу и опоясывающий герпес.

Источник инфекции — больной опоясывающим герпесом или ветряной оспой. Болезнь передается воздушно-капельным и контактным путями, возможна трансплацентарная передача вируса. Болеют взрослые люди, а у детей, контактирующих с ними, может развиться ветряная оспа. Иногда опоясывающим герпесом могут заболеть взрослые при контакте с ребенком, больным ветряной оспой. Исключительно редко возможно заражение взрослых от больных опоясывающим герпесом. Отсутствует сезонность заболевания. Заболевание носит спорадический характер.

Опоясывающий герпес возникает как вторичная инфекция преимущественно у взрослых в результате прежнего контакта с вирусом *varicella-zoster*. Чаще болезнь развивается после или на фоне других инфекций, травм, онкологических заболеваний, иммунодефицита, лечения глюкокортикоидами, цитостатиками, иммунодепрессантами. Вирус после перенесенной в детстве ветряной оспы, находящийся в латентном состоянии, активизируется, что приводит к манифестации болезни. Поскольку этот вирус дерматонейротропный, он одновременно с кожей поражает центральную и периферическую нервную систему, что проявляется в виде ганглионевритов межпозвонковых ганглиев (или ганглиев черепных нервов) с вовлечением в процесс задних, а иногда и передних рогов спинного мозга. При вовлечении в процесс вегетативных ганглиев могут развиться менингоэнцефалит и поражение внутренних органов. В отличие от простого герпеса, опоясывающий герпес, как правило, не рецидивирует. Однако в литературе описаны случаи рецидивирующих его форм на фоне соматических заболеваний: сахарного диабета, лимфогранулематоза, ВИЧ-инфекции и онкологических заболеваний.



Рис. 9-6. Опоясывающий герпес (классическая форма).

Инкубационный период неизвестен, по-видимому, он длится многие годы (от момента заболевания ветряной оспой, когда вирус впервые попадает в организм).

В начале болезни возникает боль по ходу пораженных нервных ветвей, в дальнейшем в этих местах появляется сыпь. Интенсивность боли различна и нередко становится причиной диагностических ошибок. Боль носит интенсивный жгучий характер, усиливается ночью, а также под влиянием различных раздражителей (холодовых, барометрических и др.) и может сопровождаться нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу. Одновременно у заболевших отмечают расстройства чувствительности: гиперестезии, гипостезии и анестезии всех видов чувствительности (рис. 9-6).

Через 3–5 дней (иногда 10–12 дней) по ходу чувствительных нервов появляются отек и гиперемия кожи, спустя двое суток — пузырьки. Величина пузырьков небольшая (от размера просяного зерна до размера чечевицы), содержимое вначале прозрачное, через 3–4 дня мутнеет. Затем образуются корочки желто-коричневого цвета, через 2–3 нед процесс полностью заканчивается, на месте сыпи остается временная пигментация. Расположение сыпи, как правило, асимметричное. Пузырьки могут появляться одновременно или толчкообразно на 3–7-й день болезни.

Боль сохраняется длительное время. Интенсивность ее несколько уменьшается с появлением сыпи. Болеутоляющие средства не всегда эффективны.

Возможны атипичные формы опоясывающего герпеса:

- ✧ абортивная форма, при которой процесс заканчивается на стадии гиперемии и отека, образования пузырьков не происходит;
- ✧ буллезная форма, при которой наряду с небольшими пузырьками появляются и крупные пузыри с неровными фестончатыми краями;
- ✧ геморрагическая форма, когда содержимое пузырьков из прозрачного становится геморрагическим, остаются поверхностные рубчики;
- ✧ гангренозная (некротическая) форма характеризуется образованием на месте пузырьков язвочек, покрытых сплошным черным струпом, и затем рубцов; длительность заболевания — 6–8 нед; развивается у больных сахарным диабетом, язвенной болезнью, у пожилых людей;
- ✧ генерализованная (или диссеминированная) форма характеризуется двусторонним и генерализованным расположением везикулезной сыпи по всему кожному покрову.

При опоясывающем герпесе кожные проявления соответствуют уровню поражения определенных вегетативных образований. Выделяют поражения узла тройничного нерва, коленчатого, шейных, грудных и пояснично-крестцовых ганглиев.

При поражении узла тройничного нерва возникает офтальмологическая форма опоясывающего герпеса, при поражении коленчатого ганглия лицевого нерва — опоясывающий герпес ушной раковины.

Поражение шейных симпатических ганглиев сопровождается высыпаниями на коже шеи и волосистой части головы. При поражении межпозвонковых узлов грудной области сыпь располагается односторонне на коже грудной клетки, при поражении ганглиев пояснично-крестцовой области — на коже поясницы, ягодиц, нижних конечностей.

Диагностика опоясывающего герпеса в типичных случаях не представляет затруднений. Начало заболевания с недомогания, повышения температуры тела, болевого синдрома, появление характерных герпетических проявлений (гиперемии, отека, сгруппированных пузырьков) — достаточные данные для диагноза.

При абортивном течении или редких формах опоясывающего герпеса проводят вирусологические исследования в целях выделения вируса. Для установления специфичности выделенного вируса проводят РСК. Последние годы используют ПЦР-диагностику.

Лечение должно быть комплексным. Оно включает как этиотропные, так и патогенетические средства. В первые дни болезни лечение направлено на уменьшение интоксикации, болей и предупреждение генерализации инфекции. Кроме того, необходимо раннее назначение противовирусных препаратов. Обязательно введение нормального иммуноглобулина человека (внутримышечно 5–10 мл однократно), особенно если болезнь возникла на фоне применения цитостатиков, иммунодепрессантов или глюкокортикоидов, при тяжелых соматических заболеваниях. Отменяют препараты, угнетающие иммунитет. Антибиотики назначают в случае присоединения вторичных инфекционных осложнений. Для обезболивания используют ненаркотические анальгетики в сочетании с транквилизаторами внутрь или парентерально. Назначают диклофенак по 25–50 мг 2 раза в сут. Используют также ганглиоблокаторы: 1,5% раствор ганглефена (ганглерона*) по 1 мл внутримышечно 1 раз в сут, курс лечения — 10–12 дней, или в капсулах по 0,04 г 2 раза в сут, 10–15 дней. При поражении узла тройничного нерва назначают карбамазепин по 0,1 г 2 раза в сут (утром и вечером), увеличивая дозу на 0,1 г ежедневно, при необходимости доводя суточную дозу до 0,6; 0,8; 1,0 г, разделяя ее на 3–4 приема. После уменьшения или исчезновения болей дозу постепенно понижают. Эффект наступает через 3–5 дней после начала лечения.

Контагиозный моллюск

Синонимы: заразная эпителиома, эпителиальный моллюск.

Контагиозный моллюск (*Molluscum contagiosum*) — вирусное заболевание кожи, характеризующееся появлением на коже полушаровидных узелков с перламутровым оттенком.

Возбудитель заболевания — фильтрующийся вирус контагиозного моллюска. Это неклассифицированный тип вирусов группы оспы с промежуточными свойствами между группами ортопокс и парапокс. В настоящее время идентифицированы два типа вируса контагиозного моллюска — MCV-1 и MCV-2; 96,6% заболеваний кожи обусловлены вирусом типа MCV-1.

Заболевание встречается повсеместно и поражает человека в любом возрасте. Инфекция передается при непосредственном контакте с заболевшим человеком или вирусоносителем либо опосредованно — через загрязненные предметы личного и домашнего обихода.

Инкубационный период продолжается от 15 дней до нескольких месяцев.

Грудные дети болеют очень редко благодаря, вероятно, иммунитету, полученному от матери, и длительному инкубационному периоду заболевания. Чаще болеют дети в возрасте от 1 года до 4 лет. В дошкольных детских учреждениях иногда наблюдают эпидемические вспышки. Заболевание также встречается у детей старшего возраста (10–12 лет), чаще у мальчиков, что связано с посещением плавательного бассейна или занятиями контактными видами спорта. Взрослые, ведущие активную половую жизнь, могут заразиться во время интимных контактов. У лиц среднего и пожилого



Рис. 9-7. Контагиозный моллюск верхней конечности.

возраста фактором, предрасполагающим к возникновению заболевания, может быть длительный прием глюкокортикоидов и цитостатиков.

У ВИЧ-инфицированных пациентов вследствие иммунодефицита повышается восприимчивость к контагиозному моллюску, резистентному к традиционным методам лечения.

У детей процесс выражается на коже лица (чаще на веках и области лба), шее, верхней половине груди (особенно в области подмышечных впадин), верхних конечностях (тыл кистей); у взрослых — на коже лобка, наружных половых органах, вокруг заднепроходного отверстия, на внутренней поверхности бедер.

На нормальной коже появляются множественные плоские мелкие узелки (0,1–0,2 см) цвета неизмененной кожи или желто-серые. В центре узелка — пупкообразное вдавление с маленьким отверстием. При надавливании пинцетом на узелок с боков из центрального отверстия выделяется кашицеобразная творожистая масса беловатого цвета, состоящая из ороговевших эпителиальных клеток и телец возбудителя (рис. 9-7).

Узелки располагаются группами или изолированно. Субъективные ощущения отсутствуют. Возможны атипичные формы контагиозного моллюска:

- ✧ гигантские моллюски (диаметром 3 см и более);
- ✧ ороговевающие моллюски;
- ✧ кистозные моллюски;
- ✧ изъязвленные моллюски;
- ✧ моллюски, напоминающие милиумы, угри, бородавки.

Диагноз ставят на основании клинических проявлений. Распознать заболевание помогает выдавливание моллюсковых телец при нажатии на боковые поверхности узелка пинцетом.

Дифференциальную диагностику проводят с бородавками (плоскими, вульгарными), кератоакантомой (при гигантских моллюсках), милиумом, угревой сыпью.

Лечение заключается в механическом удалении узелка.

- Содержимое узелков выдавливают пинцетом (при этом из пупковидного вдавления выделяется белая плотная масса), затем узелки смазывают йодом (йода раствором спиртовым 5–10%*).
- Выскабливают кюреткой содержимое узелка и смазывают йодом (йода раствором спиртовым 5–10%*).
- Смазывают элементы растворами серебра нитрата, ферезола* или трийодрезорцином (риодоксоловой мазью*).
- Производят диатермокоагуляцию узелков.
- Проводят криодеструкцию жидким азотом.

Профилактические мероприятия: изоляция больных детей от коллектива до полного выздоровления, соблюдение правил личной и общественной гигиены.

Вульгарные (простые) бородавки

Вульгарные (простые) бородавки (*Verrucae vulgares*) вызывает вирус папилломы человека (ВПЧ) типа 2. Встречается заболевание преимущественно у детей и подростков. Бородавки представляют собой папулы без признаков воспаления, полушаровидной или слегка уплощенной формы размером 2–10 мм в диаметре, четко

отграниченные от окружающей здоровой кожи. Поверхность их шероховатая, покрыта роговыми наслоениями. Бородавки при пальпации безболезненны. Они могут быть цвета нормальной кожи, желтовато-серого или светло-коричневого, одиночные или множественные. Располагаются чаще всего на тыльной поверхности кистей и пальцев рук, реже — на других участках кожи. В случае расположения в области межпальцевых складок вследствие постоянного трения и мацерации усиливается папилломатоз. При близком расположении бородавки они могут сливаться и образовывать очаги в виде бугристых бляшек (рис. 9-8).

Обычно среди бородавок наиболее крупная — «материнская» бородавка, а рядом мелкие, или «дочерние». В случае травматизации бородавок и присоединения вторичной инфекции на их поверхности появляются трещины.

При расположении бородавок на околоногтевых валиках или под свободным краем ногтевой пластинки (*Verrucae subungvales*) возможны сильные боли и разрушение части ногтевой пластинки. Подногтевые бородавки встречаются редко и диагностика их затруднена, так как на коже кистей бородавки могут отсутствовать. При надавливании на ногтевую пластинку возможна болезненность. В этом случае проводят дифференциальную диагностику с гломусной опухолью. Подногтевая бородавка помимо косметического дефекта и дискомфорта может привести к деструкции кости дистальной фаланги пальца.

Диссеминацию бородавок наблюдают в случае угнетения иммунной системы, возникающей на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии по поводу тяжелых соматических заболеваний, а также у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией. Кроме того, диссеминация бородавок возможна у детей, получающих лечение глюкокортикоидами наружно по поводу атопического дерматита или распространенной экземы.

Дифференциальную диагностику проводят с бородавчатой формой красного плоского лишая, бородавчатым туберкулезом кожи, бородавчатым невусом, верруциформным акрокератозом Гопфа.

Лечение. Используют несколько методов лечения бородавок. Лечение целесообразно начинать с первоначально возникшей бородавки (обычно самой крупной — «материнской»), остальные могут исчезнуть самостоятельно.

Применяют прижигающие средства (солкодерм*, ферезол*, 10% раствор серебра нитрата, 20% салициловую кислоту*, 50% трихлоруксусную кислоту), цитотоксические препараты [25% раствор подофиллина*, подофиллотоксин (кондилин*), демеколцин (колхаминовую мазь*)].

При лечении прижигающими и цитотоксическими препаратами следует тщательно защищать здоровую кожу вокруг бородавок лейкопластырем или индифферентными пастами (цинковой пастой).

Кроме того, применяют криодеструкцию жидким азотом.

Плоские (юношеские) бородавки

Плоские (юношеские) бородавки (*Verrucae planae, seu juvenilis*) вызывает ВПЧ типа 3, 5, 10. Чаще наблюдают у детей и юношей. Этот вид бородавок представляет собой плоские папулы полигональной, округлой или овальной формы, слегка возвышающиеся над уровнем кожи, размером до 3 мм в диаметре. Цвет их обычно не отличается от нормальной кожи. Иногда имеют розовый или буроватый оттенок.



Рис. 9-8. Вульгарные бородавки тыла кистей.

Поверхность папул гладкая, субъективные ощущения отсутствуют. Частая локализация плоских бородавок — тыл кистей, лицо, хотя они могут располагаться на коже предплечий, красной кайме губ и слизистой оболочке полости рта. Иногда появление плоских бородавок (в основном у детей) может сопровождаться зудом. По периферии очага поражения может возникать депигментированный венчик (рис. 9-9).



Рис. 9-9. Плоские бородавки лица.

Лечение. Проводят гипносуггестивное лечение. Назначают внутрь оксид магния по 0,15; 0,25; 0,5 г 2–3 раза в сутки после еды в течение 3–4 нед. Левамизол (декарис*) — по 0,05–0,15 г 1 раз в сут 3 сут, затем перерыв 4 сут. Курс лечения состоит из 5–6 таких циклов. Местно применяют 5% салицилово-резорциновую мазь, 10% раствор серебра нитрата (нельзя применять на лице!), интерферон альфа-2 (10% мазь или крем интерферона рекомбинантного на гидрогелевой основе*) ежедневно 7–8 дней, прижигающие средства.

Подошвенные бородавки

Синонимы: шипица, плотная папиллома подошв.

Подошвенные бородавки (*Verrucae plantares*) вызывает ВПЧ типа 1, 2, 4. Они возникают на коже подошвы в местах наибольшего давления обувью (на передней части ступни, на пальцах, пятке, костных выступах). Представляют собой утолщения рогового слоя желтого цвета диаметром до 20 мм и более, вызывают резкую болезненность при ходьбе. Подошвенные бородавки незначительно или совсем не возвышаются над уровнем окружающей кожи. Они бывают различной формы как в виде мелких единичных роговых узелков, так и множественных с шероховатой поверхностью, обычно расположенных в местах перехода кожи свода стопы на пятку. Могут быть в виде роговых выемок с тонкими папилломатозными разрастаниями в центральной части, с валиком гиперкератоза вокруг. Чаще располагаются в зоне выступов подошв. Подошвенные бородавки могут иметь вид омозолелостей (натоптышей) диаметром до нескольких сантиметров (рис. 9-10). Они чаще развиваются у женщин, в детском возрасте встречаются редко. Длительность существования подошвенных бородавок различна. Срезание роговых наслоений сопровождается небольшим точечным кровотечением. В некоторых случаях, особенно у детей, возможно самопроизвольное исчезновение бородавок.



Рис. 9-10. Подошвенные бородавки.

Для лечения используют те же методы, что и при лечении вульгарных бородавок.

Остроконечные кондиломы

Синонимы: бородавки генитальные, бородавки остроконечные, папилломы вирусные, венерические бородавки.

Остроконечные кондиломы (*Condylomes accumine*) — вирусное заболевание, характеризующееся появлением одиночных или множественных доброкачественных опухолевидных сосочковых разрастаний на коже и слизистых оболочках мочеполовых органов. Заболевание вызывает ВПЧ типа 1, 2, 6, 11, 16, 18. Установлено, что с поражением мочеполовых органов ассоциировано 30 серотипов ВПЧ. Выделяют ВПЧ низкого (типы 6, 11, 42, 43, 44), среднего (типы 31, 33, 35, 51, 52, 58) и высокого (типы 16, 18, 36, 45) онкогенного риска. При остроконечных кондиломах гениталий в 90% случаев выявляют ВПЧ типов 6 и 11, относящихся к низкому онкогенному риску. Они вызывают развитие кондилом с экзофитным ростом. Это доброкачественные образования. Пациенты с видимыми остроконечными кондиломами могут быть одновременно инфицированы ВПЧ высокой степени онкогенного риска (16, 18 серотипы), которые вызывают поражения, ассоциирующиеся с интраэпителиальной неоплазией и аногенитальным раком.

ВПЧ передается от человека при прямом интимном контакте, поэтому остроконечные кондиломы включены в группу ИППП. Изредка возможна передача ВПЧ через предметы интимного обихода. Часто бывает аутоинокуляция и тогда остроконечные кондиломы развиваются на отдаленных участках тела, которые подвержены мацерации или раздражению. Гораздо реже инфекция передается внутриутробно плоду через поврежденную плаценту или во время родов, при прохождении ребенка через родовые пути женщины, инфицированной ВПЧ.

Заболевание встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин. Чаще наблюдают его у лиц в возрасте 20–40 лет, живущих активной половой жизнью.

Остроконечные кондиломы обычно возникают в местах, травмирующихся при интимных контактах. Развитию остроконечных кондилом способствуют влажность и мацерация кожи и слизистых оболочек, нарушение правил интимной гигиены, выделения из гениталий, скопление смегмы в препуциальном мешке у мужчин, а также сопутствующие заболевания мочеполовых органов (рис. 9-11).



Рис. 9-11. Остроконечные кондиломы полового члена.

ВПЧ обладает способностью длительное время персистировать в промежуточном слое многослойного плоского эпителия шейки матки, что объясняет высокую частоту рецидивов заболевания. В основном длительное персистирование ВПЧ наблюдают у лиц пожилого возраста.

У 10–30% молодых женщин наблюдают самопроизвольное исчезновение возбудителя ВПЧ, это зависит от иммунореактивности клеток организма человека. Однако несмотря на исчезновение ВПЧ могут сохраняться субклинические проявления инфекций, которые при наличии благоприятных условий (иммунодефицитные

состояния, особенно у ВИЧ-инфицированных) переходят в клиническую форму заболевания.

В результате влияния вышеприведенных факторов на инфекцию ВПЧ заболевание приобретает хроническое течение, формируются стойкие неспецифические воспалительные изменения со стороны мочеполовой сферы и возникают большие трудности при лечении.

Инкубационный период продолжительный, может колебаться от 3 нед до 9–12 мес и более, в среднем составляет 3 мес.

В некоторых случаях клинические проявления заболевания настолько минимальны, что остаются без внимания заболевших. Эти лица представляют большую эпидемиологическую опасность.

Клинические проявления ВПЧ-инфекции половых органов подразделяют на три основных типа:

- остроконечные кондиломы с выраженным экзофитным ростом;
- кондиломы в виде папул;
- поражения в виде пятен.

Кроме того, ряд авторов выделяет инвертированные (внутриэпителиальные) кондиломы с эндофитным ростом, так называемую субклиническую ВПЧ-инфекцию. Этот тип заболевания очень сложен для диагностики в связи с отсутствием четких изменений эпителия.

Остроконечные кондиломы с выраженным экзофитным ростом — классический тип заболевания. Они представляют собой фиброэпителиальные образования на поверхности кожи и слизистых оболочек. Могут быть на тонкой ножке или широком основании, в виде единичных или множественных выростов, напоминающих по своему виду петушиные гребни или цветную капусту. Постепенно разрастаясь, они достигают значительных размеров, внешне напоминая опухоль, но всегда при этом сохраняют свое дольчатое строение. Раздвигая дольки с помощью зонда, можно определить, что они отделены друг от друга на различную глубину. У неопрятных пациентов в складках между дольками скапливается отделяемое с крайне неприятным запахом. Остроконечные кондиломы часто мацерированы, эрозированы, болезненны, в зависимости от локализации бывают темного, бледно-розового или ярко-красного цвета, при мацерации — беловатого.

У мужчин остроконечные кондиломы располагаются в области внутреннего листка крайней плоти, в венечной бороздке, на головке полового члена, у наружного отверстия мочеиспускательного канала, реже — эндоуретрально. Остроконечные кондиломы, расположенные по краю внутреннего листка крайней плоти, могут быть причиной фимоза. Остроконечные кондиломы в области заднего прохода, как правило, встречаются у гомосексуалистов, но могут быть и у гетеросексуальных мужчин.

У женщин остроконечные кондиломы располагаются на внутренней поверхности больших половых губ, на малых половых губах, в области клитора, у входа во влагалище, на промежности, вокруг заднего прохода. Поражаются также паховые и межягодичные складки. У беременных женщин остроконечные кондиломы часто обнаруживают на стенках влагалища, иногда они достигают значительных размеров, закрывая вход во влагалище или наружное отверстие мочеиспускательного канала, заполняют область промежности и заднего прохода (рис. 9-12).

Гигантская кондилома Бушке–Левенштейна — одна из редких разновидностей экзофитных остроконечных кондилом, ассоциированных с ВПЧ типов 6 и 11. Гигантская кондилома Бушке–Левенштейна представляет собой массивные папилломатозные, вегетирующие разрастания с бородавчатой поверхностью на обширных участках половых органов. Они симметрично располагаются на больших и малых половых губах, переходят на бедренно-паховые складки и область заднего

прохода. По периферии основного очага встречаются единичные остроконечные кондиломы. Пациенты с такими кондиломами передвигаются с трудом. Гигантская кондилома сопровождается агрессивным ростом вглубь, в подлежащие структуры дермы (рис. 9-13).

Второй тип остроконечных кондилом — в виде папул — наблюдают чаще на кератинизированном эпителии, они растут очень медленно. У таких кондилом отсутствуют папилломатозные разрастания, но выражены гиперкератоз или пигментация на поверхности.

У мужчин эти кондиломы располагаются на наружном листке крайней плоти, теле полового члена, на мошонке, у женщин — на коже больших половых губ, лобке, промежности и области заднего прохода.

Третий тип остроконечных кондилом — в виде пятен — встречается на поверхности малых и больших половых губ. Появляются четко отграниченные от окружающего нормального эпителия серовато-белые, розовато-красные или красновато-коричневые пятна, содержащие хорошо определяемые петли капилляров. Количество пятен может быть разным: от одного до десяти, иногда больше. Изредка пятна сочетаются с наличием классических остроконечных кондилом.



Рис. 9-12. Остроконечные кондиломы аногенитальной области.



Рис. 9-13. Гигантская кондилома половых органов.

Диагностика остроконечных кондилом обычно не представляет затруднений. Все пациенты с остроконечными кондиломами подлежат тщательному обследованию на ИППП, в случае их выявления проводят соответствующее лечение. Для диагностики малосимптомных или асимптомных форм заболевания в целях выявления ДНК ВПЧ используют методы ПЦР, ДНК-гибридизации, метод типоспецифической гибридизации нуклеотидов, ДОТ-гибридизации.

Лечение остроконечных кондилом представляет значительные трудности. Это связано с тем, что до настоящего времени не существует специфических противовирусных препаратов, действующих на ВПЧ, поэтому полного устранения вируса из организма достичь невозможно.

Все методы лечения остроконечных кондилом разделены на четыре группы.

- Деструктивные с использованием физических, химических или хирургических методов лечения.
- Цитотоксические включают применение подофиллина, подофилотоксина, фторурацила.
- Иммунологические включают использование интерферонов и инозина пранобекса (изопринозина*).
- Комбинированные заключаются в воздействии на очаги интерфероном альфа-2 с последующей криодеструкцией очага. Пациентам внутрь назначают кемантан по 0,2 г 3 раза в сут в течение 10 дней.

Воздействуют аппаратом «Плазмаскин» на очаги, предварительно обработанные жидким азотом, оксидом азота или диоксидом углерода.

Успешно применяют комбинированное лечение экстрактом ростков картофеля (иммуномаксом®) внутримышечно по 200 ЕД на 1, 2, 3, 8, 9, 10-й день лечения 1 раз в сут (на курс — 6 инъекций) с одновременным удалением кондилом различными методами (электрокоагуляцией, лазерной деструкцией, солкодермом).

Все женщины, перенесшие остроконечный кондиломатоз, ежегодно в течение всей жизни должны проходить цитологическое обследование в гинекологических учреждениях в целях исключения рака шейки матки.

Необходимо тщательно обследовать и лечить беременных, страдающих остроконечным кондиломатозом для предупреждения внутриутробного инфицирования плода ВПЧ или заражения ребенка во время родов при прохождении его через инфицированные родовые пути матери.

Рекомендуют соблюдение правил личной и интимной гигиены лицами, страдающими вульгарными бородавками, в целях исключения аутоинокуляции ВПЧ области гениталий.

В целях предупреждения развития остроконечных кондилом у маленьких детей исключают из их окружения ухаживающий персонал, страдающий папилломавирусной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бутов Ю.С. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем. — М.: Медицина, 2002. — 399 с.

Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. — М.: Шико, 2002. — 477 с.

Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Руководство для врачей. — М.: Триада-Х, 2003. — 237–311 с.

Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Зудин А.Б., Кузовкина Т.В. Генитальный герпес. — Екатеринбург: Издательсво Уральского Университета, 2001. — 138 с.

Глава 10

Лаймская болезнь. Поражения кожи

Синонимы: лаймская болезнь, иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой лайм-боррелиоз, лайм-боррелиоз, боррелиоз Лайма и др. — природно-очаговая хроническая инфекция, вызывается боррелиями Бургдорфера и характеризуется полиорганным поражением и стадийно-прогредиентным течением. Поражаются преимущественно кожный покров, опорно-двигательный аппарат, центральная и периферическая нервная система и сердце.

В 1975 г. А. Стиром при локальной вспышке «ювенильного ревматоидного артрита» в городке Лайм (штат Коннектикут, США) была описана своеобразная форма артрита, сочетавшаяся с мигрирующей эритемой. Связь этой вспышки с иксодовыми клещами была налицо, хотя ее этиологический агент оставался невыявленным. Новое заболевание получило название лаймской болезни, под которым понимают теперь группу иксодовых клещевых боррелиозов.

В 1981 г. В. Бургдорфер доказал инфекционную природу лаймской болезни, обнаружив боррелии в кишечнике иксодовых клещей. Этот новый вид бореллий был назван *Borrelia burgdorferi* в честь первооткрывателя возбудителя лаймской болезни [Джонсон Р., 1984].

Лаймской болезни присущ широкий спектр клинических проявлений. Основные и наиболее яркие из них были известны как самостоятельные нозологии задолго до выделения лаймской болезни. Хронический атрофический акродерматит был описан К. Геркгеймером и К. Гартманном в 1902 г., а еще раньше, в 1883 г., как идиопатическая атрофия кожи — Ф. Геброй и М. Капоши. В 1886 г. А.И. Поспелов отметил нарастающее течение вновь выявленного дерматоза и в связи с этим предложил обозначать его как идиопатическую прогрессивную атрофию кожи. В 1894 г. Ф. Пик под термином «эритромелия» (греч. *erythros* — «красный»; *melos* — «конечность») описал как самостоятельную нозологию — эритродермию с преимущественным поражением верхних и нижних конечностей. Спустя 10 лет Г.И. Мещерский доказал, что эритромелия Пика есть предстадия прогрессивной атрофии кожи, т.е. хронического акродерматита. Мигрирующая эритема получила нозологическую самостоятельность в работах А. Афцелиуса в 1909 г. и Б. Липшютца в 1913 г. Синдром Банварта (лимфоцитарный менингополирадикулоневрит) выделен в 1941 г. В настоящее время эти поражения кожного покрова и нервной системы рассматривают в симптомокомплексе лаймской болезни.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эндемичные регионы лаймской болезни в РФ протянулись от Балтики до Дальнего Востока и Сахалина. Они приурочены главным образом к лесным массивам и совпадают с ареалом распространения иксодовых клещей — основных переносчиков возбудителя лаймской болезни. Эпидемиологическое значение имеют таежный (*Ixodes persulcatus*) и лесной (*Ixodes ricinus*) клещи. Таежный клещ как переносчик боррелий более опасен, чем лесной. Заражение возможно и в неэндемичном регионе, куда клещей заносят птицы. Резервуаром и прокормителями иксодовых клещей, а следовательно, и источником инфекции человека служат многие виды грызунов и копытных (>200 видов), а также птицы. Определенное значение в эпидемиологической цепи имеют собаки. Передача инфекции здоровому человеку от больного лаймской болезнью или от носителя ее возбудителя не зарегистрирована.

Заражение обычно происходит во время посещения леса и лесопарков, а также на садово-огородных участках. Прикрепление и присасывание клеща остаются нередко незамеченными, так как в его слюне содержатся анестезирующие вещества. Время присасывания колеблется чаще всего от нескольких часов до одних суток. Иногда оно продолжается до 6–8 дней. Боррелии передаются человеку, как правило, со слюной клеща при его укусах, значительно реже — с фекалиями клеща при их втирании во время расчесов. Возможна алиментарная передача: употребление в пищу сырого молока, особенно козьего, молочных продуктов без их термической обработки. Возможна также и внутриутробная передача. В пользу последней свидетельствует высокий процент больных дошкольного и младшего школьного возраста. Внутриутробная передача может привести к различным вариантам врожденных аномалий, выкидышам и даже гибели плода. Наибольший риск поражения плода при заражении лаймской болезнью возникает на ранних стадиях беременности.

Восприимчивость людей к боррелиям высокая, если не абсолютная. Стойкий иммунитет не формируется — переболевшие могут вновь заразиться. При лаймской болезни формируется инфекционный иммунитет. Больные этой инфекцией и носители ее возбудителя вновь не заражаются.

Впрочем как и при третичном сифилисе при новом заражении возможно формирование твердого шанкра, так и, надо полагать, в третьей стадии лаймской болезни при новом заражении возможно формирование мигрирующей эритемы. Подтверждением этого положения может служить наблюдение K. Weber и U. Neubert (1986): у двух больных хроническим атрофическим акродерматитом развилась мигрирующая эритема, что говорит о возникновении суперинфекции, развившейся на фоне снижения инфекционного иммунитета. Инфекционный иммунитет играет определяющую роль в саногенезе лаймской болезни, заканчивающейся подчас спонтанным выздоровлением.

Лаймскую болезнь относят к наиболее распространенным в РФ зоонозам. Заболеваемость городского и сельского населения примерно одинаковая. Весенне-летняя сезонность лаймской болезни обусловлена активностью клещей в теплое время года — с апреля по октябрь.

ЭТИОЛОГИЯ

B. burgdorferi, возбудитель лаймской болезни, — спирохета (разновидность бактерий) из рода *Borrelia*. По форме она напоминает штопороподобную спираль, состоящую из осевой нити, вокруг которой расположена цитоплазма; завитки неравномерные, длина от 15 до 25 мкм, ширина от 0,2 до 0,3 мкм; размеры меняются в разных хозяевах и при культивировании; при витальном наблюдении совершает медленные вращательные движения. *B. burgdorferi* микроаэрофильны и грамотрицательны. Легко окрашиваются анилиновыми красителями, чем

отличаются от трепонем, с которыми схожи морфологически. Размножаются путем поперечного деления. Культивируются с большим трудом. Температурный оптимум — 30–34 °С. Хорошо сохраняются при низких температурах. Формалин, фенол, этанол и другие дезинфектанты, а также ультрафиолетовое излучение быстро их уничтожают.

В настоящее время генотипически различают более десяти видов боррелий, относящихся к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Из них три патогенны для человека: *B. burgdorferi*, *B. garinii* и *B. afzelii*. Считается, что *B. burgdorferi* более ассоциируется с артритами, *B. garinii* — с поражениями нервной системы, а *B. afzelii* — с поражениями кожного покрова. В США циркулирует практически лишь *B. burgdorferi*, в Европе и в РФ — все 3 геновида, причем в РФ доминируют *B. afzelii* и *B. garinii*.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез лаймской болезни изучен недостаточно. Но уже сейчас с определенными допущениями можно выделить его основные звенья. После укуса клеща боррелии, преодолев кожный покров, распространяются в зараженном организме по кровеносным и лимфатическим сосудам, нервным окончаниям и стволам. Мигрирующая эритема формируется в среднем через 7–14 дней после укуса клеща, что составляет инкубационный период этой инфекции. Мигрирующей эритеме могут предшествовать и/или сопутствовать головная боль, тошнота, общее недомогание, лихорадка и другие системные симптомы, которые можно рассматривать как проявления интоксикации за счет распада боррелий. Наблюдаемая при мигрирующей эритеме регионарная и генерализованная лимфаденопатия возникает в результате непосредственного воздействия боррелий на лимфатические узлы.

Отмеченные выше симптомы интоксикации, а также регионарная и генерализованная лимфаденопатия убедительно свидетельствуют о том, что лаймская болезнь с самого начала становится общим заболеванием. Поэтому деление лаймской болезни на локальную и диссеминированную инфекцию неправомочно.

Мигрирующая эритема может быть вызвана любым патогенным геновидом боррелий — это общий симптом клещевых боррелиозов. Она формируется в результате размножения боррелий в месте укуса клеща и ответа на них окружающих тканей кожи. В тех случаях, когда боррелии поступают в кровь, минуя кожный барьер, мигрирующая эритема не формируется: заболевание начинается со второй стадии, что встречают примерно в 20% случаев. Подобная ситуация возможна прежде всего при алиментарном и внутриутробном заражении, а также в порядке допущения при проникающих укусах клеща или энергичном втирании его фекалий.

Исключительно важное звено в патогенезе лаймской болезни составляют размножение боррелий в лимфе и распространение их с лимфой в организме больного человека. Лимфа содержит 0,1% кислорода (венозная кровь — от 8 до 12%, артериальная — 20%), а боррелии — микроаэрофильные микроорганизмы. Поэтому лимфа для них — оптимальная среда обитания, размножения и распространения. По мере продвижения боррелий по лимфатическим сосудам от места присасывания клеща их количество в результате непрерывного деления увеличивается. На внедрение боррелий в лимфатические узлы последние отвечают гиперплазией лимфоидной ткани. В конце концов нарастающая масса боррелий достигает грудного протока — этого коллектора всей лимфатической системы человека. Из него боррелии через подключичную вену поступают в венозное русло и сердце. Затем током крови они разносятся по организму больного. Наступает боррелиозная септицемия, которая обусловливает наиболее яркие общие симптомы, а также поражение разных органов тканей и систем, причем *B. burgdorferi* поражают преимущественно суставы, *B. garinii* — нервную систему, а *B. afzelii* — кожный покров.

Возможно поражение сердечно-сосудистой системы, мышц, костей и других органов, тканей и систем. Все это создает полиморфизм клинических проявлений, характерных для лаймской болезни как нозологической единицы. Что касается конкретных больных, то у каждого из них обычно превалирует какая-либо одна группа проявлений, которая и определяет клинический вариант болезни: артропатический, кожный, невритический, менингеальный, кардиальный, лихорадочный, смешанный и др. В этой стадии возможны и единичные проявления болезни, особенно при кожном ее варианте. Поражение ЦНС связано со свойствами боррелий проникать через гематоэнцефалический барьер, а изолированное поражение периферической нервной системы — с их распространением по нервным окончаниям и стволам. К моменту боррелиозной септицемии реактивность организма больного к боррелиям изменяется: его ткани на внедрение боррелий отвечают теперь реактивными пролифератами, особенностью которых становится свойство подвергаться спонтанному регрессу с последующим рецидивом. Дальнейшее течение лаймской болезни связано с персистенцией боррелий. Этот этап неопределенной продолжительности отличается новым изменением реактивности организма по отношению к боррелиям. Резко нарастает чувствительность тканей к боррелиям, достигая максимального уровня при поздней, третьей стадии лаймской болезни. В этой стадии ткани отвечают на активацию персистирующих боррелий реакцией по типу феномена Артюса с исходом в деструкцию и атрофию. Яркой иллюстрацией может служить хронический атрофический акродерматит. На данной стадии рецидивы очень редки и весьма продолжительны. Нарастающую тяжесть клинических и патогистологических проявлений по мере течения лаймской болезни можно объяснить прогрессирующей сенсибилизацией к боррелиям, т.е. инфекционной сенсибилизацией. Инфекционная сенсибилизация, как и распространение боррелий в организме заразившегося, — очень важная составляющая патогенеза лаймской болезни.

Изложенная выше модель патогенеза лаймской болезни создана нами на основании данных литературы и нашего многолетнего опыта работы с этой инфекцией и сифилисом, возбудителем которого также служит спирохета. Эти микроорганизмы имеют много сходного в морфологии и биологии, что и определяет сходство основных составляющих патогенеза лаймской болезни и сифилиса: распространение боррелий и бледных трепонем по кровеносным и лимфатическим сосудам, а также по нервным окончаниям и стволам; их свойство преодолевать гематоэнцефалический барьер и склонность к персистенции; прогрессирующая инфекционная сенсибилизация, следствием которой становится нарастающая тяжесть клинических и патогистологических проявлений как лаймской болезни, так и сифилиса. Также сходно и развитие инфекционного иммунитета, играющего весомую роль в саногенезе этих заболеваний и их спонтанном выздоровлении.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Из всех существующих классификаций лаймской болезни наиболее адекватна ее течению и клинико-морфологическим проявлениям классификация А. Стира, составленная им по аналогии с сифилисом. Такой подход, как явствует из изложенного выше, вполне оправдан. Согласно классификации А. Стира, в течении лаймской болезни выделяют три стадии, отличающиеся друг от друга особенностями клинических и патогистологических проявлений и их эволюции. Однако в связи с новыми сведениями и нашими наблюдениями возникла необходимость включить в классификацию А. Стира латентную стадию, протекающую без клинических и патогистологических манифестаций; изменения при ней сводятся лишь к наличию антител к боррелиям.

Первая стадия длится от нескольких недель до двух и более лет. Обычно ее продолжительность не превышает одного года. Суть первой стадии составляет

мигрирующая эритема, протекающая в половине случаев без системных нарушений. Выявленные также в половине случаев системные нарушения имеют интоксикационную природу. Примерно в 40% случаев отмечают увеличение лимфатических узлов, как лежащих вблизи мигрирующей эритемы, так и удаленных от нее. Вторичные эритемы следует рассматривать как проявления первой стадии, а не второй, как это считают некоторые авторы. В пользу этой точки зрения свидетельствуют идентичные клинические и патогистологические характеристики первичных и вторичных эритем, а также наблюдаемое порой формирование вторичных эритем внутри кольца первичных.

Вторая стадия длится в среднем от 6 до 12 мес с возможным укорочением до нескольких недель и удлинением до двух лет и более. Она обусловлена боррелиозной септицемией и изменением реактивности организма, ткани которого отвечают на внедрение боррелий реактивными пролифератами. Ей присуще рецидивирующее течение клинических проявлений. Для нее характерны лимфоцитома, менингит, энцефалит, поражения черепных нервов, особенно VII пары, полиневрит, миокардит, миалгии, артропатии. Сохраняется регионарная и генерализованная лимфаденопатия, сформировавшаяся еще в первой стадии. Клинические проявления могут быть изолированными или разнообразно сочетанными.

Третья стадия протекает неопределенно долго, можно сказать, пожизненно. Эта стадия коррелирует с персистенцией боррелий. Реакции тканей в этой стадии на активизировавшиеся боррелии подчас необратимы. Клинически она обычно проявляется хроническим атрофическим акродерматитом, периферической нейропатией, энцефалопатией, энцефаломиелитом, артритами, миозитом, периоститом, кератитом. Возможны их разнообразные сочетания; течение хроническое.

Интервалы между стадиями, продолжительность которых колеблется в широких пределах, протекают латентно, без клинических манифестаций. Однако в отличие от сифилиса эта стадийность применима скорее к лаймской болезни в целом как к нозологии, а не к отдельному больному. Заболевание нередко начинается со второй и даже третьей стадии, но нередко может закончиться спонтанным выздоровлением до этих стадий. Вместе с тем возможны наслоения клинических проявлений последующей стадии на клинические проявления предыдущей.

Латентная стадия, в отличие от манифеста, не имеет определенного места в хронологии лаймской болезни. Она может при отсутствии хронической эритемы предшествовать второй стадии, располагаться между рецидивами этой стадии и составлять интервал (наиболее продолжительная латентная стадия) между последним рецидивом второй стадии и первым проявлением третьей.

В заключение этого раздела следует отметить: стадийное течение, нарастающая тяжесть и чередование манифестных и латентных состояний лаймской болезни обусловлены особенностями ее этиологии и патогенеза, ибо течение, клиника и патогистология любого заболевания есть функции его этиологии и патогенеза.

ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ ЛАЙМСКОЙ БОЛЕЗНИ

Согласно современным публикациям, на фоне лаймской болезни могут возникать очаговая склеродермия и ее разновидности — атрофодермия Пазини–Пьерини, склероатрофический лихен, синдром Парри–Ромберга (прогрессирующая гемиатрофия лица), кольцевидная гранулема, панникулит, синдром Рейно, тромбоцитопеническая пурпура и другие поражения кожи. Однако их патогенетическую связь с лаймской болезнью лишь предполагают. Особняком в ряду поражений кожи при лаймской болезни стоят мигрирующая эритема и хронический атрофический акродерматит — патогномоничные ее проявления, а также лимфоцитома.

Мигрирующая эритема

Синонимы: мигрирующая хроническая эритема Афцелиуса–Липшютца, эритема мигрирующая хроническая, мигрирующая кольцевидная эритема, блуждающая эритема.

Это основное и патогномоничное проявление первой стадии лаймской болезни. Ей предшествует инкубационный период — от момента укуса клеща до ее появления. Время укуса клеща определяют путем опроса больного. Такой метод, естественно, нельзя признать достаточно достоверным. К тому же укусы клеща нередко не сопровождаются какими-либо субъективными ощущениями и, следовательно, они могут быть не замеченными больными. Поэтому определить продолжительность инкубационного периода лаймской болезни сложно. Считается, что в среднем он колеблется от 7 до 14 дней с отклонениями как в сторону укорочения, так и в сторону удлинения. В литературе имеются сообщения, согласно которым у одних больных интервал между укусом клеща и появлением мигрирующей эритемы достигал 120 дней, а у других мигрирующая эритема окружала прикрепленный клещ.

Мигрирующая эритема может возникать на любом участке кожного покрова, в любом возрасте, независимо от пола. Наиболее частой ее локализацией служат голени. Локализация на половом члене, лобке и в паховых областях у мужчин, а у женщин на ягодицах отражает пути, посредством которых мужчины и женщины подвергают себя риску заражения, производя акт мочеиспускания в полевых условиях.

Мигрирующая эритема формируется вокруг места присасывания клеща первоначально в виде сплошного пятна розово-красного цвета. На его фоне в центре, в месте укуса клеща, примерно у 20% больных выявляют так называемую центральную эффлоресценцию в виде папулы или небольшой бляшки. Она может предшествовать появлению мигрирующей эритемы. Общепринято рассматривать центральную эффлоресценцию как своеобразный вариант лимфоцитомы. Ее возникновение связано, как нам представляется, с укусом клеща, а не с боррелиями. Подтверждением этой точки зрения могут служить, в частности, вторичные, или дочерние, эритемы: они возникают без укуса клеща и протекают в связи с этим без центральной эффлоресценции (рис. 10-1).

Первоначальное сплошное пятно за счет периферического роста увеличивается в размерах с одновременным просветлением центральной части и регрессом центральной эффлоресценции: мигрирующая эритема принимает форму кольца. Дальнейшее ее увеличение обусловлено прогрессированием наружного края кольца и увяданием его внутреннего края.



Рис. 10-1. Мигрирующая эритема без центральной эффлоресценции.

Типичная, вполне сформировавшаяся мигрирующая эритема — кольцевидная фигура диаметром в среднем 20 см с отклонениями от 5 до 70 см. Ее ободок имеет темно-красную окраску, ширину около 2 см с колебаниями от 0,5 до 4 см, резкие границы и неровные очертания (рис. 10-2). Обычно он не выступает над прилежащей к нему кожей. В центральной части выявляют просветление различной степени, вплоть до цвета здоровой кожи. Поверхность мигрирующей эритемы, как в периферической части, так и в центральной, гладкая, без признаков шелушения. Субъективные

ощущения отсутствуют. Эритема сохраняется примерно от 2,5 мес до 2 лет, чаще всего в пределах 1 года. Затем подвергается спонтанному регрессу. Впрочем под нашим наблюдением находилась больная, у которой мигрирующая эритема имела давность 3 года и 9 мес. Регресс эритемы может сопровождаться небольшим отрубевидным шелушением и оставлять после себя гиперпигментацию, исчезающую через несколько месяцев. Полный регресс мигрирующей эритемы не нужно рассматривать как излечение самой инфекции. Согласно данным O. Braun-Falco и соавт. (2003), возможны рецидивы мигрирующей эритемы.



Рис. 10-2. Мигрирующая эритема по типу мишени.

Не так уж редки атипичные варианты мигрирующей эритемы. Ее диаметр может не достигать 5 см. Мы наблюдали больную, у которой кольцевидная эритема на левом предплечье имела диаметр около 3 см. Вполне сформировавшаяся мигрирующая эритема может быть не кольцевидной, а сплошной. Такой вариант встречают чаще всего на коже лица. Эритема может протекать не только в виде круга, но и в виде полосы. При локализации полосовидной эритемы на голенях и предплечьях она иногда охватывает их полностью, как краги и манжеты. Ободок кольцевидной эритемы в ряде случаев выступает как темно-красный бордюр над окружающей кожей. Центральная часть эритемы может покрываться чешуйками, везикулами, эрозиями, геморрагическими высыпаниями. У некоторых больных мигрирующая эритема сопровождается ощущением жжения, болезненности, парестезией и зудом, что, видимо, связано с распространением боррелий по нервным окончаниям. У таких больных более вероятны проблемы, порождаемые лаймской болезнью на ее поздних стадиях.

Вторичные, или дочерние, эритемы — нередкое проявление лаймской болезни, но часто их рассматривают как первичные. Они протекают, как уже упоминалось, без центральной эффлоресценции, уступают по величине первичным эритемам, количество их колеблется от единичных до множественных, могут поражать любой участок кожного покрова, за исключением ладоней и подошв, располагаются, как правило, изолировано от первичной эритемы и друг от друга. Однако вторичная эритема может возникать в кольце первичной. В таком случае мигрирующая эритема напоминает мишень. В кольце первичной эритемы могут возникать и несколько вторичных эритем.

Частым спутником мигрирующей эритемы служит регионарная и генерализованная лимфаденопатия, протекающая по реактивному типу. Лимфатические узлы умеренно увеличены, плотной консистенции, подвижны, безболезненны; кожа, их покрывающая, не изменена.

По меньшей мере у половины больных появлению мигрирующей эритемы предшествуют и/или сопутствуют системные симптомы: головная боль, общая слабость и разбитость, лихорадка, миалгии, артралгии, боли или скованность в области шеи, конъюнктивит, боли в горле, боли в животе, гепатоспленомегалия. Системные симптомы могут быть ярко выражены и стоять по своей важности для больного на первом месте.

В редких случаях по мере угасания мигрирующей эритемы развивается синдром Баннварта — менингит, полирадикулит и увеличенное содержание лимфоцитов в ликворе. Надо полагать, что этот синдром развивается на фоне боррелиозной сеп-

тицемии. Таким образом, мигрирующая эритема может протекать без субъективных ощущений и без системных симптомов, но она может вызывать субъективные ощущения и сопровождаться системными симптомами, причем последние могут возникать до ее появления. Патогистологически характерным, но не специфическим для мигрирующей эритемы признают расширение и заполнение эритроцитами просвета кровеносных сосудов главным образом в верхних отделах дермы, утолщение их стенок и набухание клеток эндотелия. В дерме — резко выраженный отек и периваскулярные инфильтраты из нейтрофилов и лимфоцитов с примесью гистиоцитов, плазматических клеток и иногда эритроцитов. В месте укуса клеща удается выявить фиброз, ассоциированный с плазматоцитарным инфильтратом. Серологические тесты на антитела к боррелиям при мигрирующей эритеме могут быть как отрицательными, так и положительными, что зависит от ее давности. В заключение напомним, что у 20% больных лаймская болезнь протекает без мигрирующей эритемы.

ЛИМФОЦИТОМА

Синонимы: доброкачественный лимфаденоз кожи, доброкачественная лимфоплазия кожи, лимфоидная гиперплазия.

Лимфоцитома — это вариант псевдолимфомы кожи. В основе псевдолимфомы и, следовательно, лимфоцитомы лежит гиперплазия лимфоидной ткани. Лимфоцитома склонна к спонтанному регрессу и рецидивам. Лимфоцитома вызывается разнообразными и многочисленными триггерными факторами. Однако в большинстве случаев эти факторы остаются неизвестными. В подобных случаях лимфоцитому рассматривают как идиопатическую. Для лимфоцитомы на фоне лаймской болезни Вебером был предложен термин «боррелиозная лимфоцитома». Термин Вебера, по нашему мнению, не следует распространять на центральную эффлоресценцию, которая хотя и рассматривается как лимфоцитома у больного лаймской болезнью, но обусловлена, как уже отмечалось, не боррелиями, а укусами клеща.

Боррелиозная лимфоцитома формируется во второй стадии лаймской болезни, поражает чаще женщин и детей, преимущественно мальчиков. Протекает в виде бляшек и папул. Бляшки обычно одиночны, темно-красного цвета, плоской формы, округлых, овальных и полулунных очертаний, тестоватой консистенции от 3 до 5 см в диаметре. Покрывающая бляшки кожа гладкая, может быть истончена, иногда покрыта скудными чешуйками. Диаскопически выявляют однородный желтовато-серый инфильтрат. Папулы множественны, округлых очертаний, их обычный диаметр от 0,5 до 1 см. Располагаются группами. В остальных характеристиках папулы сходны с бляшками. Обычными локализациями лимфоцитомы служат мочки ушных раковин, ареолы сосков молочных желез, затылок, подмышечные впадины, мошонка и тыл стопы. Лимфоцитома может сопутствовать мигрирующей эритеме и быть ближайшим предвестником хронического атрофического акродерматита. Просуществовав несколько месяцев и даже лет, лимфоцитома подвергается спонтанному регрессу. Возможны рецидивы, при которых нередко происходит смена форм лимфоцитомы — бляшек на папулы и наоборот. Под нашим наблюдением находилась больная 24 лет, у которой боррелиозная лимфоцитома в виде полулунной бляшки вблизи соска левой молочной железы, просуществовав около 10 мес, подверглась спонтанному регрессу. А спустя примерно 6 мес наступил рецидив: в области бывшей бляшки появилось девять папулезных высыпаний. Общее состояние при боррелиозной лимфоцитоме, как правило, не страдает. Возможны неврологические нарушения.

Патогистологическая картина при боррелиозной лимфоцитоме такая же, как и при лимфоцитоме, обусловленной любым иным фактором, или как при лимфоцитоме идиопатической: в дерме имеется плотный инфильтрат из зрелых

лимфоцитов с примесью гистиоцитов, формирующих фолликулоподобные структуры; инфильтрат отделен от эпидермиса полоской неизмененного коллагена. Серологические тесты на антитела к боррелиям, по современным представлениям, всегда положительны. Боррелиозная лимфоцитома — достоверный маркер второй стадии лаймской болезни.

Хронический атрофический акродерматит

Для него характерно хроническое течение, прогрессирующие поражения кожи преимущественно верхних и нижних конечностей, инициальным проявлением которых служит появление эритематозно-отечных пятен с последующим их ростом, инфильтрацией и исходом в атрофию. В клинической картине хронического атрофического акродерматита преобладает обычно симметричное поражение кожи в области кистей, локтей, лодыжек и колен. Могут поражаться туловище, лицо и даже в редких случаях весь кожный покров (хронический атрофический дерматит).

Основываясь на исследованиях Г.И. Мещерского, в течении хронического атрофического дерматита можно выделить три фазы: эритематозную (начальную), инфильтративную (промежуточную) и атрофическую (заключительную). Деление это условно: фазы разграничены нечетко, так как последующая фаза формируется в недрах предыдущей.

Эритематозная фаза начинается с появления небольших воспалительных пятен чаще всего на разгибательной поверхности дистальных отделов рук и ног. Для них типичны красный цвет с разнообразными оттенками — синюшным, фиолетовым, кирпичным, багровым и даже голубым, отчетливые границы и округлые очертания. При витропрессии они исчезают. Эти пятна можно рассматривать как первичные эффлоресценции хронического атрофического акродерматита. Увеличиваясь в размерах и сливаясь, пятна образуют диффузные и обширные эритемы, сопровождающиеся отечностью и иногда скудным шелушением на поверхности. При прогрессировании заболевания эритемы распространяются проксимально по рукам и/или ногам, поражая нередко всю покрывающую их кожу. Возможно, как уже отмечалось, поражение туловища, лица и всего кожного покрова. На плечах, предплечьях и реже на голенях могут возникать эритематозные высыпания в виде узких и широких полос. Иногда эритематозным высыпаниям предшествует отечность кожи без изменения ее цвета.

Пораженная кожа в эритематозной фазе становится синюшно-, фиолетово- или буровато-красной, ее рисунок сглажен, она может быть покрыта мелкими чешуйками. На этом фоне происходит отложение клеточного инфильтрата, что приводит к формированию инфильтративной фазы. Эритематозная кожа представляется теперь гладкой, утолщенной, плотноватой консистенции. Комплекс этих измене-



Рис. 10-3. Хронический атрофический акродерматит ягодичной области (эритромиелия Пика).

ний соответствует эритромиелии Пика, продолжительность которой весьма разнообразна — от нескольких месяцев до многих лет (рис. 10-3).

Фаза атрофии развивается обычно медленно: эритематозная окраска постепенно угасает, отечность и инфильтрация также постепенно подвергаются регрессу, тургор и эластичность кожи снижаются, отчетливо выявляются расширенные капилляры. Все эти явления, неумолимо прогрессируя, заканчиваются атрофией. Пораженная кожа в стадии атрофии истонченная, сухая, усеяна телеангиэктазиями, покрыта скудными чешуйками, окрашена в коричневый цвет неравномерной интенсивности на разных участках, чередующихся с участками депигментации; ее рисунок сменяется тонкими складками — морщинами, придающими ее сходство со скомканной папирусной бумагой (симптом Поспелова). Тургор и особенно эластичность резко снижены или отсутствуют вовсе: кожа легко собирается в складку, которая очень медленно разглаживается (рис. 10-4). Сквозь истонченную кожу ясно видны расширенные вены и порой даже сухожилия (рис. 10-5). В атрофичной коже отсутствуют волосы, сальные и потовые железы, чем объясняется ее сухость, доходящая нередко до состояния ксеродермии. На фоне крупных атрофических очагов возможны выпячивания участков наиболее истонченной кожи по типу дермальных грыж. Ногти поражаются либо в форме онихогрифоза — утолщения ногтевых пластин с формированием поперечной исчерченности, либо, наоборот, истончаются. Субъективные расстройства при хроническом атрофическом акродерматите разнообразны: больные могут предъявлять жалобы на гипералгезию, зуд, различные парестезии, на чувство зябкости или жара в пораженных участках. Однако нередко подобные жалобы и расстройства чувствительности отсутствуют. Классическая картина хронического атрофического акродерматита может дополняться склероподобными изменениями и фиброзными узлами.

Склероподобные изменения представлены округлыми и линейными очагами беловатой окраски с желто-коричневыми оттенками различной интенсивности, плотной консистенции, спаянные с подлежащими тканями. Они располагаются на фоне атрофичной кожи обычно вдоль локтевой и большеберцовой кости. Склероподобные очаги придают хроническому атрофическому акродерматиту сходство с очаговой склеродермией.

Фиброзные узлы чаще всего локализуются в области локтей и колен по типу околосуставных узловатостей. Реже они поражают тыл кистей и стоп и область крестца. Количество узлов колеблется в обширных пределах: от единичных до множественных, последние располагаются обычно группами (рис. 10-6). Узлы имеют плотную, даже деревянистую консистенцию, округлые очертания и, как правило,



Рис. 10-4. Хронический атрофический акродерматит (поражение области локтя, симптом Поспелова).

резкие границы. Величина их — от 0,5 до 2–3 см в диаметре; небольшие узлы имеют плоскую форму, крупные — полушаровидную, резко выступая над окружающей кожей. В настоящее время можно признать, что фиброзные узлы могут быть проявлениями лаймской болезни: сравнительно недавно удалось выделить из фиброзного узла *B. afzelii* [Maraspin V., Ruzic-Salljie E., Strle F., 2002].

Хронический атрофический дерматит нередко сочетается с анетодермией, однако ее нельзя безоговорочно признать проявлением лаймской болезни, так как при изолированной анетодермии не удалось получить достаточно достоверных данных о патогенетической связи этого дерматоза с лаймской болезнью. Вместе с тем при изолированной анетодермии целесообразны серологические исследования на антитела к боррелиям Бургдорфера.

При хроническом атрофическом акродерматите описано множество системных нарушений прежде всего неврологического порядка и относящихся к состоянию мышц и костей. Эти нарушения рассматривают как самостоятельные проявления поздней лаймской болезни. Они, следовательно, не входят в клинический спектр хронического атрофического акродерматита.

Атрофичная кожа легко травмируется, причем даже незначительная травма может приводить к крупным, медленно заживающим изъязвлениям. Кожа при хроническом атрофическом акродерматите служит, кроме того, на удивление «плодородной почвой» для злокачественных опухолей, включая сквамозноклеточные карциномы, лимфомы и даже саркомы.

Патогистологические признаки в начальной фазе хронического атрофического акродерматита представлены главным образом дермальным отеком и периваскулярными инфильтратами из лимфоидных клеток с большой примесью плазматических; в инфильтративной фазе преобладают лимфоидно-плазматические инфильтраты, располагающиеся независимо от сосудов в сосочковом и сетчатом слое дермы; в фазе атрофии четко выявляют атрофию эпидермиса и дермы, деструкцию волокон эластина и коллагена, атрофию волосяных фолликулов, сальных и потовых желез.



Рис. 10-5. Хронический атрофический акродерматит с ясно расширенными венами (фото Т. Фицпатрика).



Рис. 10-6. Узловатые элементы в области локтей у больного хроническим атрофическим акродерматитом (фото Т. Фицпатрика).

Серологические тесты, как принято считать, при хроническом атрофическом акродерматите всегда дают положительные результаты. Однако T.G. Berger и соавт. (2003) опубликовали наблюдение, касающееся двух больных хроническим атрофическим акродерматитом, серологические тесты у которых оказались отрицательными.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз мигрирующей эритемы, составляющей суть первой стадии лаймской болезни, основывается главным образом на ее клинических характеристиках. Выявление в анамнезе факта укуса клеща и положительные серологические тесты на антитела к *B. burgdorferi* подтверждают диагноз. Однако при отрицательном анамнезе и при отрицательных серологических тестах он не исключается. Получить достоверные анамнестические сведения об укусе клеща удается не всегда, а при небольшой давности мигрирующей эритемы образование антител к боррелиям может быть недостаточным для положительного серологического ответа. Гистологические исследования при распознавании мигрирующей эритемы не имеют существенного значения: ее патогистологические проявления неспецифичны. Подобные патогистологические изменения выявляют, в частности, при различных вариантах ливедо.

Распознавание лимфоцитомы как проявления лаймской болезни связано прежде всего с определением ее боррелиозной природы. С этой целью используют серологические тесты по выявлению антител к *B. burgdorferi*. Положительные результаты свидетельствуют в пользу боррелиозной природы лимфоцитомы. Дополнительное значение имеют возможные указания в анамнезе на укусы клеща и поражение кожи по типу мигрирующей эритемы. Клиническая картина и патогистологическая структура лимфоцитомы при определении ее связи с лаймской болезнью не имеют никакого значения: они вполне аналогичны при лимфоцитомах любой природы. Определенное значение имеет локализация боррелиозной лимфоцитомы — мочки ушных раковин, ареол сосков молочных желез, подмышечные впадины, затылок, мошонка, тыл стоп. Отметим еще раз, что боррелиозная лимфоцитома — маркер второй стадии лаймской болезни. Хронический атрофический акродерматит, патогномоничное проявление третьей стадии лаймской болезни, распознают по его своеобразной клинической картине. Затруднения возможны на ранних фазах. Серологические тесты на антитела к *B. burgdorferi* устраняют эти затруднения, так как за очень редкими исключениями дают положительные результаты.

ЛЕЧЕНИЕ

В основе лечения мигрирующей эритемы, боррелиозной лимфоцитомы и хронического атрофического акродерматита как проявлений лаймской болезни лежит применение антибактериальных препаратов. Стандартным методом лечения служит применение доксициклина по 100 мг 2 раза в день в течение 3 нед при всех кожных проявлениях лаймской болезни. Лишь при неосложненной мигрирующей эритеме срок приема докциклина может быть сокращен до 2 нед. Более эффективным препаратом считают цефтриаксон. Препарат назначают по 2 г в день внутримышечно или внутривенно (что предпочтительнее) 14 дней при мигрирующей эритеме и 21 день — при боррелиозной лимфоцитоме и хроническом атрофическом акродерматите.

Лечение лаймской болезни системными антибактериальными препаратами, как и лечение сифилиса, может сопровождаться реакцией обострения (реакцией Герксгеймера–Яриша–Лукашевича): подъемом температуры тела, общим недомоганием, головной болью, усилением симптомов заболевания. Она обусловлена интоксикацией, возникающей в результате гибели боррелий. Наиболее вероятное

ее возникновение коррелирует с боррелиозной септицемией, количество боррелий при которой в организме больного достигает наибольшего уровня.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Деконенко Е.П. Лайм-боррелиоз // Инфекционные болезни / Под ред. В.И. Покровского. — М.: Медицина, 1996. — С. 428–434.

Мещерский Г.И. К учению об идиопатической прогрессивной атрофии кожи и об отношении ее к склеродермии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1904.

Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник для вузов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — С. 619–625.

Поспелов А.И. Руководство к изучению кожных болезней для врачей и студентов. — М., 1905. — С. 630–633.

Потекаев Н.С., Литвицкий П.Ф., Потекаев С.Н. и др. Этиология и патогенез сифилиса: Учебное пособие. — М., 2003. — 24 с.

Усков А.Н., Козлов С.С. Клещевой Лайм-боррелиоз // Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб., 2000. — С. 218–226.

Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология. — М.: Практика, 1999. — С. 686–695.

Asbrink E. Hovmarkanders. Lyme Borreliosis // Fitzpatrick's Dermatology in General medicine.: 6th ed. — VII. — P. 1972–1980.

Braun-Falco O., Plewig J., Wolf H.H. et al. Dermatology. — 2nd Completely Revised Edition. — P. 183–190.

Colour Atlas of Infections Diseases. — Mosby, 2003. — P. 51–53.

Emond R.T.D., Welsby P.D., Rowland H.A.K. et al. Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders // Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. — 1986. — Vol. 263(1–2). — P. 209–228.

Глава 11

Болезнь Рейтера

Болезнь Рейтера — системное полисиндромное заболевание, характеризующееся сочетанным поражением мочеполовых органов, суставов, глаз, кожи, слизистых оболочек, а также сердечно-сосудистой, нервной и других систем. Заболевание возникает, как правило, вследствие инфицирования половым путем лиц с генетической предрасположенностью, чаще — носителей антигена гистосовместимости системы HLA B27.

Классическая триада (негонококковый уретрит, конъюнктивит и артрит) встречается далеко не у всех больных (так называемая неполная форма болезни Рейтера). Отдельные симптомы могут появляться не одновременно, а последовательно, со значительными интервалами.

На Международном симпозиуме в Монако в 1954 г. было предложено название «уретроокулосиновиальный синдром» и рекомендовано дальнейшее изучение этого заболевания в рамках проблемы негонококковых уретритов. Большинство авторов применяют термины: «болезнь Рейтера», «синдром Рейтера», «синдром Фиссенже–Леруа–Рейтера», «реактивный уроартрит», «ревматоидоподобный артрит с очагом инфекции в мочеполовых органах» и т.д. Наиболее часто употребляют термины «болезнь Рейтера» или «синдром Рейтера», хотя этому автору и не принадлежит приоритет в описании болезни.

Первое описание клинических проявлений болезни Рейтера сделал, по-видимому, один из врачей Христофора Колумба, доктор Ivan в 1496 г., а позднее французские врачи наблюдали отдельные случаи этого заболевания.

Описанные клинические проявления полностью соответствует современным критериям клинической диагностики болезни Рейтера [Harkness H., 1950; Sharp J.T., 1973].

В 1916 г. N.M. Fiessinger и E.M. Leroy во Франции, а затем и H. Reiter в Германии наблюдали у отдельных военнослужащих во время эпидемии дизентерии сочетание уретрита, конъюнктивита и артрита. H. Reiter обнаружил в крови больного трепонемоподобный микроорганизм и поэтому назвал заболевание «артритический спирохетоз». В период между Первой и Второй мировыми войнами в отечественной и зарубежной литературе периодически появлялись под различными диагнозами отдельные наблюдения подобных клинических проявлений, но без предшествующей дизентерии. Во время Второй мировой войны и после нее случаи болезни

Рейтера заметно участились, по-видимому, в связи с возросшим ознакомлением врачей с клиническими проявлениями этого заболевания. I. Paronen (1948) привел подробный анализ вспышки болезни Рейтера во время эпидемии дизентерии в Финляндии в годы войны. С тех пор постдизентерийные случаи нередко называют эпидемической формой синдрома Рейтера, в отличие от венерической (спорадической) формы болезни.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Вопрос об этиологии болезни Рейтера остается нерешенным. В настоящее время многие авторы рассматривают эту болезнь как мультифакториальное (полиэтиологическое) заболевание со сложным патогенезом, в котором инфекционный агент служит пусковым механизмом, с дальнейшим включением аутоиммунных и других механизмов, причем дальнейшее течение заболевания и его рецидивы могут происходить и после элиминации возбудителя. Именно поэтому поражение суставов при болезни Рейтера носит характер реактивного артрита, т.е. происходит в результате иммунного воспаления. Возбудителей в суставной жидкости и синовиальной оболочке, как правило, не находят, хотя послужившая пусковым фактором инфекция обычно хорошо известна. Эту концепцию с теми или иными оговорками поддерживают Э.Р. Агабабова (1985), В.А. Насонова и Я.А. Сигидин (1985), A.C. Keat (1983), P.S. Pollock и H.H. Handsfield (1984).

Большинство современных исследователей считают, что основным пусковым фактором болезни Рейтера служат хламидии — высокоспециализированные мельчайшие грамотрицательные бактерии с уникальным внутриклеточным циклом развития. Урогенитальные штаммы *Chlamydia trachomatis* (серовары D–K) наиболее часто выступают причиной передающихся половым путем негонококковых воспалений мочеполовых органов у мужчин и женщин. Болезнь Рейтера возникает у 1–4% больных негонококковым уретритом мужчин, но крайне редко встречается при отсутствии воспаления мочеполовых органов [Ильин И.И., 1983; Шаткин А.А., Мавров И.И., 1983; Шубин С.В., 1984; Schachter J. et al., 1977; Miehle W., 1983].

Прямые (присутствие возбудителей в мочеполовых органах) или косвенные (положительные серологические реакции с хламидийным антигеном) доказательства наличия хламидийной инфекции выявляют у большинства пациентов. Например, В.Н. Анохин и соавт. (1984) нашли хламидии у 52,5% пациентов; Ю.Н. Ковалев (1982) — у 41,9%; А.А. Тречиокас и соавт. (1985) — у 61,7%. Специфическую сенсибилизацию к хламидиям обнаруживают даже чаще, чем самих возбудителей в мочеполовых путях. Например, В.Д. Елькин и соавт. (1985) установили с помощью реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) иммунологические признаки хламидиоза у 22 из 24 больных; С.М. Сидельникова и соавт. (1985) — у 125 из 175 больных (71,4%). Методом микроиммунофлюоресценции J.D. Vaughan-Jackson et al. (1972) и M. Cousa et al. (1978) обнаружили антитела к хламидиям у 80–87% больных. Титр антител к хламидиям всегда существенно выше, чем при неосложненных негонококковых уретритах, причем по мере развития активного суставного процесса уровень антител значительно возрастает [Martin D. et al., 1984; Kunimoto D., Brunham R.C., 1985].

Таким образом, болезнь Рейтера достаточно часто осложняет негонококковые уретриты хламидийной этиологии. При других воспалительных заболеваниях суставов хламидии обнаруживают редко, по данным С.В. Шубина (1982) — лишь в 3,7% случаев.

Клинико-эпидемиологические наблюдения определенно указывают на инфекционную природу и частоту заражения половым путем. Почти у 90% женщин, половых партнеров мужчин с болезнью Рейтера, выявляют воспалительные поражения половых органов, нередко хламидийной этиологии [Клинышкова В.М. и др., 1985]. Например, Ю.Н. Ковалев и соавт. (1987) среди 135 женщин — половых

партнеров больных — выявили хламидии у 37,6–42,3%, хотя применяли не самые чувствительные методы лабораторной диагностики. Некоторые авторы описали эпидемиологические «цепочки», в которых у одних лиц был диагностирован лишь хламидиоз половых органов, а у других — болезнь Рейтера в полной или неполной форме.

Хотя собранные данные подтверждают гипотезу о хламидийной этиологии болезни Рейтера, все же возникает ряд вопросов. Например, почему болезнь Рейтера бывает у 1–4% пациентов с негонококковыми уретритами, тогда как хламидии служат причиной в 50–60% случаев? Какие возбудители вызывают болезнь Рейтера в случаях, когда ни у самого больного, ни у его полового партнера нет хламидийной инфекции?

На первый вопрос частичный ответ дали накопленные в последние годы данные о возникновении заболевания преимущественно у инфицированных хламидиями лиц, предрасположенных к суставным поражениям. Кроме того, было сделано предположение, что не все серовары хламидии обладают артрогенными свойствами. Н.И. Щербакова и соавт. (1979) нашли, что все штаммы хламидии, полученные от наблюдавшихся ими больных, принадлежали к одному иммунотипу. Эти штаммы, в отличие от большинства штаммов хламидии, имеют некоторые биологические особенности при локализации поражений только в половых органах, гетерогенность по типоспецифическим антигенным характеристикам и более высокие патогенные свойства [Шаткин А.А. и др., 1983].

Сложнее ответить на второй вопрос. Высказана гипотеза о возможной роли гонококка, микоплазм или еще не выявленного возбудителя, передающегося половым путем [Pollock P.S. et al., 1984]. Известно, что примерно в 15–20% случаев болезни Рейтера предшествует гонорейный уретрит. Однако она, как правило, возникает тогда, когда гонококки полностью элиминированы из организма, причем противогонорейная терапия не может предотвратить развитие болезни Рейтера, даже если она начата в первые дни после появления симптомов уретрита. Чтобы отграничить такие случаи от типичного септического гонорейного артрита, был предложен термин «постгонорейный артрит». Многочисленные наблюдения показали, что постгонорейные артриты по клиническим проявлениям, течению и лабораторным показателям (в том числе и по частоте признаков хламидийной инфекции) ничем не отличаются от обычных форм болезни Рейтера, возникающих после негонококковых уретритов [Жодзишский И.А. и др., 1977; Ковалев Ю.Н., 1982; Ильин И.И., 1983; Fris J., 1975].

Известны случаи развития болезни Рейтера на фоне гонорейного поражения уретры или глаз, но противогонорейные препараты, устраняя симптомы гонореи, не влияют на течение этого заболевания. Если болезнь Рейтера можно расценивать как закономерное осложнение негонококковых уретритов, то у больных гонореей ее регистрируют в виде исключения. Так, И.И. Ильин (1991) среди 2109 больных негонококковыми уретритами мужчин наблюдал развитие болезни Рейтера в среднем у 2% (среди больных хламидийным уретритом — у 7,56%), а среди 2141 больного гонореей — лишь у 0,16%. Э.Р. Агабабова и соавт. (1984) отмечают: «Возможность развития при гонорее реактивного артрита в настоящее время у подавляющего большинства исследователей вызывает сомнение». Есть вероятность того, что гонококки способствуют активации, обострению ранее существовавшей у больного латентной инфекции другого рода, в частности хламидиоза, которая и становится пусковым фактором. К сожалению, эту «инициирующую» инфекцию не всегда удается выявить.

Ранее в качестве агента, способного стимулировать развитие болезни Рейтера, называли один из видов урогенитальных микоплазм — *Ureaplasma urealyticum*. Гипотеза о причинной роли микоплазм в прошлом имела ряд сторонников [Кричевский А.М. и др., 1954; Шахова Ф.Б., 1963]. Микоплазмы обнаруживали

в половых органах и суставном выпоте больных и их половых партнеров, проводили успешные эксперименты по заражению лабораторных животных. Роль *Mycoplasma hominis* и других «классических» микоплазм в этиологии болезни Рейтера затем была отвергнута, но это не относится к уреаплазмам, которые способны вызывать первичное воспаление мочеполовых органов человека при половом инфицировании. Так, В.Н. Анохин и соавт. (1984), признавая хламидии ведущей причиной, полагали, что иногда болезнь Рейтера может быть обусловлена и уреаплазменной инфекцией, причем в этих случаях заболевание протекает легче, субклинически.

В патогенезе болезни Рейтера есть ряд невыясненных вопросов. Неясно, почему инфекционное воспаление слизистых оболочек мочеполовых органов обусловливает системное заболевание, если лимфогематогенное распространение возбудителей не доказано, а возникающие экстрагенитальные поражения имеют, как правило, неинфекционную, возможно, аутоиммунную природу. Резистентность к антибиотикам, подавляющим все микроорганизмы, считаемые пусковым фактором, некоторые особенности течения и результаты параклинических исследований дают основание полагать, что в патогенезе болезни Рейтера большую роль играют неинфекционные факторы.

В первую очередь имеют в виду предрасположенность к поражениям суставов. G.W. Csonka (1962) установил, что у 15% близких родственников пациентов с болезнью Рейтера были различные ревматические заболевания, тогда как среди родственников пациентов с гонореей и неосложненными негонококковыми уретритами они встречались лишь у 2%. J.C. Lawrence (1974), обследовав 110 близких родственников пациентов с болезнью Рейтера, установил, что среди них клинически выраженный сакроилеит встречался в 8 раз, а псориаз — в 14 раз чаще, чем в популяции. Эти данные, как и более упорное течение болезни в «семейных» случаях, позволили предположить роль генетических факторов в патогенезе болезни Рейтера.

Открытие лимфоцитарных антигенов гистосовместимости у человека (система HLA) подтвердило это предположение. Антигены, располагаясь на поверхности мембраны большинства клеток, представляют собой иммунологические и генетические маркеры, тесно связанные с хромосомой 6 человека. В 1973 г. D.A. Brewerton et al. в Лондоне и K. Aho et al. в Финляндии обратили внимание, что антиген B27 встречается у 90% пациентов с болезнью Рейтера, тогда как в соответствующих популяциях он обнаруживается лишь в 8–14% случаев. Дальнейшие наблюдения в разных странах показали, что антиген B27 закономерно (в 80–95%) встречается у пациентов с болезнью Рейтера, анкилозирующим спондилоартритом, иерсиниозным реактивным артритом, но редко встречается у здоровых людей при других видах патологии [Ковалев Ю.Н. и др., 1983; Kousa M. et al., 1978; Mladenovic V. et al., 1979; Khan M.A. et al., 1982].

Болезнь Рейтера и анкилозирующий спондилоартрит часто встречаются в Скандинавии, где антиген B27 присутствует у 14% населения, реже — в Англии и других странах Европы, среди европеоидов США (средняя частота B27 — 7–8%). В Москве среди доноров крови антиген B27 был обнаружен у 7% [Беневоленская Л.И. и др., 1981], в Челябинске — у 12% [Ковалев Ю.Н., 1982], в Горьковской области — у 9,8% [Главинская Т.А., 1989]. У аборигенов Центральной Австралии этот антиген отсутствует, но у них и не встречаются ни болезнь Рейтера, ни анкилозирующий спондилоартрит.

Предполагают, что связь между болезнью Рейтера и антигеном B27 состоит в наличии у некоторых людей аномального гена, определяющего неспособность иммунного ответа (или неадекватную иммунную реакцию) на некоторые бактериальные антигены, в частности на хламидии. Выдвигают и другое объяснение: антиген B27 настолько схож с предполагаемым возбудителем болезни Рейтера, что организм не вырабатывает защитных антител, препятствующих диссеминации

инфекции [Svejgaard A. et al., 1974]. Очевидно, что гипотеза об «антигенной мимикрии» противоречит как предположению о полиэтиологичности болезни Рейтера и сходных с нею синдромов дизентерийного, иерсиниозного, сальмонеллезного и другого происхождения, так и современной концепции о патогенезе реактивных артритов и болезни Рейтера не как следствие гематогенной диссеминации бактерий, а как результат иммунного воспаления. В.А. Насонова и соавт. (1981) считали, что наличие общей антигенной детерминанты у возбудителей болезни и антигенов HLA ведет к слабой элиминации микроорганизмов, возникновению латентной инфекции и формированию аутоиммунного процесса.

Установлено, что риск развития болезни Рейтера и других реактивных артритов при инфицировании соответствующим возбудителем в 10–25 раз выше у носителей антигена B27.

Возникает также вопрос, как влияет отсутствие или наличие гаплотипа B27 на клиническое проявление и течение болезни Рейтера. Мнения по этому поводу довольно противоречивы. Одни исследователи утверждают, что при отсутствии антигена B27 заболевание протекает легче, не склонно к хронизации и рецидивам. Другие не находят существенной разницы в течении болезни Рейтера у лиц с B27 и при отсутствии его. Наконец, многие полагают, что антиген B27 обусловливает предрасположенность не к артритам вообще, а лишь к сакроилеиту и спондилиту.

Не вполне ясно, почему вообще возникает болезнь Рейтера у лиц, в фенотипе которых отсутствует B27. Правда, приблизительно 70% таких пациентов содержат антигены системы HLA, которые перекрестно реагируют с B27, в том числе с B7, B22 и B42 [Arnett F.C. et al., 1977; Ковалев Ю.Н. и др., 1987]. Согласно 24-му обзору по ревматическим заболеваниям (1981), для этого заболевания характерно более частое, чем в здоровой популяции, носительство не только антигена B27, но также B22 и B42. М.З. Братанова и соавт. (1983) сообщили, что у пациентов с болезнью Рейтера, содержащих помимо антигена B27 также антиген A2, процесс обычно течет тяжелее, а при наличии антигена BW35 — легко, без поражения позвоночника. Напротив, Ю.Н. Ковалев (1987) нашел, что сочетание антигенов B27 и B35 было у 75% больных с затяжным, хроническим течением суставного процесса.

Болезнь Рейтера поражает преимущественно молодых мужчин сексуально активного возраста (большая часть пациентов в возрасте 20–35 лет), хотя описаны случаи заболевания детей, подростков, пожилых мужчин и женщин [Ильин И.И. и др., 1992]. Соотношение между женщинами и мужчинами — 1:20–1:100, а при постэнтеритическом синдроме — 1:10 [Miehle W., 1981]. Так, Ю.Н. Ковалев (1987) насчитал 2,68% больных женщин, V. Wright и J. Moll (1976) — 4,9% (сводная статистика, охватывающая также случаи постдизентерийного синдрома), M. Kousa (1978) — 3%.

В Англии в 1980 г. среди пациентов, у которых артрит сочетался с неспецифическим воспалением мочеполовых органов, женщины составляли лишь 5%.

Такие данные позволяют считать, что предрасположенность к болезни Рейтера связана с полом. Однако P.S. Pollock и H.H. Handsfield (1984) полагают, что различие в заболеваемости мужчин и женщин объясняется недостатками диагностики, а также тем, что многие крупные выборки составлены из пациентов военных госпиталей. Лишь отдельные авторы сообщают о примерно равном соотношении мужчин и женщин [Yli-Kerttula U.I. et al., 1983; Heuwelt C.M. et al., 1982].

Все же связь заболеваемости с полом кажется вполне доказанной и не только статистическими данными. Во-первых, половой диморфизм имеет место при большинстве ревматических заболеваний, что нередко связывают с гормональным статусом больных, отражающимся как на неравномерности распределения заболевания среди мужчин и женщин, так и на различиях в клинической картине. Это соответствует концепции о влиянии половых гормонов на аутоиммунные процессы [Алекберова З.С., Фоломеев М.Ю., 1985]. Во-вторых, сведения о редкости забо-

левания у женщин подтверждают многолетние наблюдения венерологов и ревматологов больниц, обслуживающих разнополое гражданское население. В-третьих, даже среди детей, у которых чаще бывает постэнтеритический синдром, чем болезнь Рейтера венерического происхождения, соотношение между девочками и мальчиками составляет 1:4–1:5 [Wright V., Moll J., 1976]. Наконец, эпидемиологические наблюдения многих авторов убедительно демонстрируют, что у половых партнерш мужчин с болезнью Рейтера выявляется, как правило, неспецифическое воспаление мочеполовых органов, и только крайне редко — классическая триада или неполная форма.

Особую роль в патогенезе болезни Рейтера многие авторы отводят инфекционному воспалению мочеполовых органов, которое, по-видимому, не только представляет собой исходный очаг возможной диссеминации патогенных микроорганизмов, но и ведет к изменению реактивности организма. Определенное значение придается воспалению предстательной железы, которое одни авторы [Кушнев Ю.А., Ломыскин А.И., 1984; Keat A.C. et al., 1978] находят у большинства мужчин с болезнью Рейтера, а другие [Ковалев Ю.Н., Ильин И.И., 1983; Сидельникова С.М. и др., 1985; Wright V., Moll J.M.H., 1976] — практически у всех больных.

Предположение о важном значении воспаления предстательной железы в патогенезе болезни Рейтера и других реактивных уроартритов было выдвинуто еще в 30-е гг. Так, M. Forestier (1936) высказал мнение, что причина преимущественного поражения мужчин сакроилеитом заложена в анатомических особенностях простатовезикулярной лимфатической сети. В 1963 г. A. Grimble нашел гемагглютинирующие аутоантитела к ткани предстательной железы у 20 из 21 больного, тогда как антитела к тканям других органов встречались редко. Наличие аутоиммунных процессов, в первую очередь связанных с воспалением предстательной железы, было затем показано в работах И.И. Ильина и Ю.Н. Ковалева (1970–1983), а также А.Н. Бонева (1985). Была обнаружена связь между титром противотканевых антител и длительностью (стадией) болезни Рейтера. У пациентов с затяжным течением болезни наибольшая выраженность клинических симптомов обычно совпадала с высоким титром преципитирующих антител к гомологичным антигенам. Ю.Н. Ковалев (1987) выявил антитела не только к ткани предстательной железы (у 96,7% пациентов с болезнью Рейтера II стадии), но и к синовиальной оболочке сустава (у 88,7%), сосудистой оболочке глаза (у 30,6%), коже (у 14,5%). Им также обнаружены отложения иммунных комплексов и С3-компонента комплемента в тканях предстательной железы, пораженных суставов и глаз, что подтверждает гипотезу об аутоиммунном звене в патогенезе этого заболевания.

По-видимому, следует принимать во внимание и тот факт, что у большинства больных воспаление мочеполовых органов обусловлено хламидиями. Хламидии, как и другие микроорганизмы с облигатным внутриклеточным паразитированием, обладают высокой способностью к развитию аутоиммунных реакций [Glynn L.E., 1982]. Кроме того, перекрестное реагирование между некоторыми грамотрицательными микроорганизмами (а все предполагаемые возбудители болезни Рейтера и синдромов энтеритического происхождения грамотрицательны) и антигенами В27 может приводить к аутоиммунным реакциям [Ebringer A. et al., 1976; Brunham R.S., Peeling R.W., 1994].

Длительное антигенное раздражение при персистирующей инфекции мочеполовых органов иногда приводит к появлению циркулирующих иммунных комплексов с патогенным потенциалом [Ананченко В.Г., Ишмухаметов А.А., 1983]. Такие комплексы у больных обнаруживали Ю.Н. Ковалев (1990), J.T. Rosenbaum et al. (1981), B. Duquesnoy et al. (1983) и др.

В последние годы патогенез болезни Рейтера связывают с персистирующей хламидийной инфекцией. Состояние персистенции, по данным А.А. Кубановой,

В.И. Кисиной (2005), характеризуется появлением и длительным сохранением в макроорганизме жизнеспособных атипичных форм возбудителя, способных к реверсии в обычные формы с последующим развитием рецидива заболевания.

Происходящий при персистирующей хламидийной инфекции непрерывный синтез белка теплового шока (hsp 60) ведет к дефициту Th1-иммунного ответа со снижением выработки интерферона-γ и к переключению иммунного ответа с Th1 на Th2. Это приводит к дальнейшему развитию в генитальном тракте иммунопатологических реакций, сопровождающихся выработкой эпителиальными клетками цитокинов Th2-хелперного ответа (ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10), а также гиперпродукцией специфических секреторных IgG и IgA со стимуляцией запуска аутоиммунных реакций и персистенции *Chlamydia trachomatis* [Дубенский В.В., 1999; Бакулев А.Л. и др., 1999].

Подтверждением роли персистирующих *Chlamydia trachomatis* в патогенезе болезни Рейтера служат сообщения об обнаружении при этом заболевании в кожных высыпаниях отложений депозитов IgG, IgM, компонентов комплемента, специфического липополисахарида и протеина HSP 60 [Лысенко О.В., 2002].

Таким образом, хроническое инфекционное воспаление предстательной железы — важное звено в патогенезе болезни Рейтера. Санация ее не только предотвращает инфекционные генерализованные осложнения, но и устраняет причины аутосенсибилизации. У больных с неизлеченным воспалением предстательной железы болезнь Рейтера протекает наиболее упорно, имеет тенденцию к хронизации и рецидивам. Излечение урогенитального очага инфекции способствует более быстрому регрессированию поражений суставов и других органов.

В течении болезни Рейтера можно выделить две стадии. На первой стадии — инфекционно-токсической — образуется первичный очаг манифестной или латентной инфекции в мочеполовых органах, который по ряду причин становится исходным пунктом диссеминации возбудителей и поражения отдельных органов, в первую очередь суставов, а также источником токсемии. В этот ранний период заболевания при ликвидации воспаления в мочеполовых органах обычно успешно этиотропное лечение. Если лечение не дает эффекта, то позднее развиваются иммунопатологические реакции, которые и выходят на первый план вместо инфекционного воспаления. Во второй стадии — аутоиммунной — устранение инфекционного агента уже существенно не влияет на течение болезни, при которой формируются персистирующие или рецидивирующие очаги иммунного воспаления в суставах и других органах.

Гипотеза о стадийности течения болезни Рейтера, выдвинутая и обоснованная И.И. Ильиным и Ю.Н. Ковалевым (1974–1985), находит подтверждение в опытах на животных: при экспериментальном хламидийном артрите возбудителей выявляют только в начальной фазе заболевания. При затянувшемся воспалении хламидии не обнаруживают, а морфологический субстрат соответствует аутоиммунным, «реактивным» артритам [Щербакова Н.М., 1980; Schultz J.S. et al., 1981]. Практически все современные исследователи признают большое значение иммунопатологических реакций в патогенезе болезни Рейтера [Насонова В.А. и др., 1981; Шубин С.В., 1984; Агабабова Э.Р., 1985; Laoussadi S., 1982; Keat A.C., 1983].

Особенности патогенеза у женщин изучены недостаточно. Как правило, у женщин выявляют эндоцервицит и уретрит, часто хламидийной этиологии, иногда аднексит, которые, вероятно, служат первичным очагом инфекции и последующей сенсибилизации организма [Ковалев Ю.Н. и др., 1980; Willkens R.F. et al., 1981; Vilpula A.H. et al., 1982]. D.L. Smith et al. (1980) сообщили о 29 женщинах, у которых клиническая картина, HLA, гаплотип и течение процесса полностью соответствовали болезни Рейтера у мужчин.

У детей болезнь Рейтера диагностируют редко. L. Sciavetti (1978), Н.Н. Русанова и соавт. (2000) полагают, что она не относится к редкой патологии у детей,

но у них чаще встречают неполные формы, трудные для диагностики. У детей старшего возраста и подростков половой путь инфицирования не исключен [Ковалев Ю.Н., Ильин И.И., 1979; Ansell B.M., 1983]. В других случаях, вероятно, заражение произошло от больных матерей во время родов и в дальнейшем хламидия персистировала в мочеполовых органах. Так, R.K. Foster et al. (1970) выявляли хламидии у детей, которых лечили от хламидийного конъюнктивита новорожденных 7 лет назад. Персистенцию хламидии у детей, перенесших конъюнктивит новорожденных, описали также E. Rees et al. (1981). Н.А. Дмитрова (1982) у части детей, наблюдавшихся в педиатрической клинике, отметила персистенцию хламидии в течение 6–7 лет, причем эти дети периодически болели пиелонефритом и артритом. О.В. Лысенко и соавт. (1994) среди детей с различными заболеваниями суставов выявили 125 случаев хламидиоза мочеполовых органов, а у 52 (22,1%) обнаружили болезнь Рейтера. У 38 мальчиков этой группы был диагностирован хронический простатит, у 10 девочек — эндоцервицит, у 44 — поражение глаз в виде конъюнктивита и/или увеита, и у 14 детей — кожи и слизистых оболочек.

Приведенные данные позволяют полагать, что патогенез болезни Рейтера у детей идентичен таковому у взрослых, когда инфекционные агенты играют роль основного пускового фактора. Корреляция между антигеном B27 и развитием болезни Рейтера установлена также и у детей [Friis J., 1980].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления болезни Рейтера — уретрит, артрит и конъюнктивит. Нередки поражения кожи, слизистых оболочек половых органов и полости рта, сердечно-сосудистой и нервной систем и др. Однако в начале заболевания симптомы триады не всегда присутствуют одновременно. Примерно у 40% больных отдельные признаки появляются через 1–3 мес и позднее от начала заболевания. Как правило, вначале возникает очаг инфекции в мочеполовых органах, остальные симптомы появляются спустя более или менее продолжительное время или при рецидивах. Уретрит и простатит могут протекать с минимальными симптомами, не вызывая субъективных расстройств. Поэтому некоторые больные либо не замечают этих поражений, либо не придают им значения, не связывают эти симптомы с поражением суставов. Вследствие этого у пациентов, обратившихся в ревматологические, терапевтические, неврологические или глазные клиники, симптомы поражения мочеполовых органов часто остаются невыявленными или на них обращают внимание позднее, при рецидивах. Так, из 254 мужчин, поступивших в клинику кожных и венерических болезней Челябинского государственного медицинского института, артрит был диагностирован до госпитализации у 100% больных, уретрит — лишь у 87%, простатит — у 61,4%, тогда как в клинике эти поражения выявлены у 100% пациентов. Только 188 больных (74%) считали первым симптомом уретрит, 60 (23,6%) — артрит, 4 (1,6%) — поражение глаз, 2 (0,8%) — поражение кожи.

Мы наблюдали с 1959 по 1985 г. больных, получавших в начале заболевания лечение по поводу другой патологии у дерматологов (бленнорейная кератодермия была принята за грибковое поражение кожи, а малосимптомный уретрит не выявлен), невропатологов (острые боли в пояснице, обусловленные сакроилеитом и межпозвонковым артритом, были вначале расценены как люмбаго), терапевтов и ревматологов (болезнь Рейтера принимали за ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит и т.п.). Во всех случаях не было сделано тщательного обследования мочеполовых органов, а наличие у некоторых больных повышенного количества лейкоцитов в анализах мочи игнорировалось. Мы с осторожностью относимся к сообщениям о пациентах с болезнью Рейтера, у которых якобы нет и не было воспаления мочеполовых органов.

Неодновременность возникновения (или выявления врачом) симптомов характерной триады служит причиной разногласий в описании последовательности поражений отдельных органов. Поэтому болезнь Рейтера своевременно диагностируют лишь у 20% пациентов [Агабабова Э.Р. и др., 1978]. Вследствие этого не имеет практического значения разделение болезни Рейтера на классическую триаду и неполную форму (уретрит + артрит или уретрит + поражение глаз). Все клинические, иммунологические, рентгенологические и лабораторные показатели в таких случаях совпадают, а при достаточно длительном наблюдении (если не наступило стойкого излечения) обнаруживают характерную триаду или другие доказательства принадлежности заболевания к «сексуально приобретенным реактивным артритам» [Шубин В.С. и др., 1983; Calin A., 1981]. Ю.Н. Ковалев (1987) классическую триаду (или триаду с поражением кожи) выявил у 191 (75,2%) пациента, а у 63 (24,8%) – лишь уретропростатит и артрит, причем почти у половины последних поражения глаз и/или кожи возникли спустя 1–3 мес после госпитализации.

Относительно точное представление о последовательности и сроках появления тех или иных симптомов болезни Рейтера можно получить только у пациентов, которые сами заметили уретрит, возникший после половой связи. В нашей клинике у 71,3% больных вслед за уретритом был зарегистрирован артрит, у 15,4% артриту предшествовало поражение глаз, а у 13,3% – высыпания на коже или слизистых оболочках.

Поражения мочеполовых органов чаще проявляются в виде хламидийного, или неспецифического уретрита, который возникает обычно через 7–30 сут после половой связи. Уретрит редко бывает острым, с выраженными дизурическими расстройствами. Как правило, это подострые или малосимптомные формы уретрита со скудными выделениями и без заметных субъективных расстройств. Часто только обнаружение в соскобе со слизистой оболочки уретры повышенного количества лейкоцитов, наличие патологических включений в моче и уретроскопические данные позволяют доказать воспаление мочеиспускательного канала.



Рис. 11-1. Полиартрит с атрофией мышц и с эрозивным цирцинарным поститом у ребенка (наблюдение проф. Ковалева Ю.Н.).

Уретриту практически всегда сопутствует простатит или простатовезикулит. Уретрит может длиться месяцами и годами, хотя бывает и спонтанная ремиссия при сохранении других признаков болезни Рейтера. При урологическом обследовании в таких случаях диагностируют хронический простатит.

Простатит характеризуется субъективно бессимптомным, но очень упорным течением. Лишь немногих больных беспокоят боли и другие нарушения, обусловленные простатитом. Обычно простатит обнаруживают только при урологическом обследовании с многократной микроскопией секрета. Острые формы простатита с выраженным болевым синдромом и абсцессы предстательной железы встречаются как исключение. Нередко травматическое исследование предстательной железы, грубый массаж ее в целях получения секрета, особенно при остром течении, приводят к обострению других симптомов – артрита или увеита, что B. Domeij et al. (1958) назвали «симптомом умышленной провокации» (рис. 11-1).

Редко у больных мужчин встречают острый эпидидимит, куперит, острый цистит, пиелонефрит и некоторые другие, более редкие осложнения мочеполовых органов, которые не имеют никаких специфичных только для болезни Рейтера особенностей. О поражениях мочеполовых органов у женщин уже упоминалось. Следует подчеркнуть, что вследствие отсутствия или незначительности субъективных расстройств мочеполовых органов проследить динамику развития болезни Рейтера у женщин обычно не удается. Умеренные болевые ощущения у немногих женщин возникают при развитии хламидийного сальпингита и своеобразном поражении наружных половых органов — цирцинарном или язвенном вульвите, описанном Ю.Н. Ковалевым и соавт. (1980) и S. Daunt et al. (1982).

Поражения суставов, как правило, наиболее выраженный клинический симптом болезни Рейтера. Они возникают чаще через 7–30 сут после того, как пациент заметил признаки уретрита, но иногда развиваются через месяцы и годы. Так, срок возникновения артрита после начала уретрита у 62,8% больных не превышал 1 мес, у 18,1% составлял от 1 до 3 мес, у 6,9% — от 4 до 6 мес, у 5,8% — от 7 до 12 мес, у 6,4% — более года [Ковалев Ю.Н., 1987]. Артриты обычно бывают множественными, причем в первую очередь поражаются наиболее «нагруженные» суставы: коленные, голеностопные, плюснефаланговые, межфаланговые, но могут вовлекаться в патологический процесс практически все сочленения. Суставы заболевают не одновременно, а постепенно, один за другим, чаще снизу вверх (симптом «лестницы»).

Редко, особенно в начале заболевания, поражается лишь один сустав. Такие случаи, если своевременно не выявлен очаг инфекции в мочеполовых органах, создают определенные диагностические трудности. В ревматологическом стационаре среди больных с хроническими моноартритами больные с болезнью Рейтера составили 1,7% [Абасов Э.Ш., Павлов В.П., 1985]. Все же более характерны множественные артриты. По сводной статистике V. Wright и J. Moll (1976), обычно поражается 5–6 суставов. Мы наблюдали полиартрит у 64,2% больных, олигоартрит — у 31,4%, моноартрит — у 4,8%, а среднее число пораженных суставов составило 5,87%.

Артриты, как правило, начинаются подостро. Кожа над суставом краснеет не всегда, преимущественно при поражении мелких суставов, но обычно горячая на ощупь. Объективные изменения становятся видны лишь через несколько суток после начала болей, которые подолгу держатся в одном суставе и усиливаются при движениях. Воспаление сустава чаще имеет форму синовита с умеренным выпотом, припухлостью мягких тканей и ограничением функции. Реже бывают артралгии или, напротив, тяжелые деформирующие артриты. При радиальном поражении двух межфаланговых суставов палец диффузно утолщается, выглядит цианотично-красным, напоминает по форме сосиску.

Артрит коленного сустава нередко сопровождается обильным выпотом в полость сустава, причем после удаления синовиальной жидкости она вскоре накапливается вновь. Возможны даже разрыв синовиальной оболочки коленного сустава и излияние жидкости в икроножные мышцы, что дает иногда повод к ошибочному диагнозу тромбофлебита [Шубин С.В., 1981; Csonka G.W., 1973; Rodriguez et al., 1994].

Артриты и частые миозиты обусловливают сильные боли, нарушающие функцию сустава, порой не дающие больным спать без аналгезирующих средств. Часто артритам сопутствует ранняя и значительная мышечная атрофия. Как показали исследования Е.Б. Ковалевой (2002), она происходит в результате нервно-трофических нарушений вследствие аксональных поражений. Ни при одном заболевании суставов не бывает столь быстро развивающейся атрофии мышц (рис. 11-2).



Рис. 11-2. Артрит коленных суставов и выраженная односторонняя атрофия мышц (наблюдение проф. Ковалева Ю.Н.).

Не всегда поражение суставов проявляется болевым синдромом и деформацией. В частности, характерные для болезни Рейтера асимметричный сакроилеит и поражение межпозвонковых суставов обычно выявляют только при рентгенографии, хотя отдельные пациенты отмечают боли в поясничной области [Молочков В.А. и др., 2006]. Рентгенографические исследования грудной клетки также показывают наличие суставных изменений у 36% больных, тогда как клинические симптомы артрита были лишь у половины из них [Kousa M., 1978]. Боли нередко связаны с воспалением слизистых сумок, фасций или периоста. Так, частые боли при ходьбе нередко бывают следствием подпяточного бурсита и ахиллобурсита или подошвенного фасцита и периостита пяточной кости [Агабабова Э.Р. и др., 1984; Miehle W., 1983, Молочков В.А. и др., 2006].

Нередко поражение суставов сопровождается лихорадочным состоянием, кратковременным или затягивающимся на несколько месяцев, несмотря на применение жаропонижающих средств и антибиотиков. Ознобов обычно не бывает. Температура тела чаще субфебрильная, но у 15–20% больных она поднимается до 38–40 °С. При хроническом течении болезни Рейтера лихорадка отсутствует. Из общих явлений отмечают адинамию, слабость, похудание, бледность кожных покровов и др. Интенсивность общих явлений, как правило, пропорциональна тяжести суставных поражений.

Рентгенологически не обнаруживают существенной разницы между болезнью Рейтера, ревматоидным и псориатическим артритами. Относительно типичны рыхлые пяточные «шпоры» с эрозиями и «пушистые» периостальные пролиферации в местах прикрепления сухожилий [Агабабова Э.Р. и др., 1984]. В отличие от анкилозирующего спондилита, при болезни Рейтера не бывает полного анкилоза, окостенения связочного аппарата позвоночника с образованием типичной для болезни Бехтерева картины «бамбуковой палки». Сакроилеит редко двусторонний, но если поражены оба крестцово-подвздошных сочленения, то выраженность изменений в них неодинакова. Спондилоартрит характеризуется асимметричностью, формированием на отдельных участках грубых паравертебральных сращений, отсутствием окостенения фиброзного кольца, локализацией преимущественно в поясничном отделе позвоночника [Чепой В.М., Дуляпин В.А., 1982; Decker J.L., 1979].

Поражение глаз обычно протекает в форме легкого двустороннего конъюнктивита, длящегося 5–7 сут и исчезающего без лечения. Бывают более короткие (2–3 сут) и более затяжные формы. Конъюнктивит средней тяжести и тяжелый иногда сочетается с эписклеритом и кератитом, изредка осложняющимся изъязвлением роговицы. Реже и позже, чем конъюнктивит, возникают иридоциклит и задний увеит (рис. 11-3).

Рецидивирующие иридоциклит и задний увеит могут привести к заметному снижению остроты зрения и даже к слепоте. Ю.Н. Ковалев и И.И. Ильин (1984) описали экссудативную отслойку сетчатки и вторичную глаукому (рис. 11-4).



Рис. 11-3. Острый кератоконъюнктивит (наблюдение проф. Ковалева Ю.Н.).



Рис. 11-4. Экссудативная отслойка сетчатки (наблюдение проф. Ковалева Ю.Н.).

Поражения кожи и слизистых оболочек встречаются более чем у половины больных, но их не всегда распознают. Так, M. Kousa (1978) находил их у 74% пациентов с болезнью Рейтера, Ю.Н. Ковалев (1987) — у 61,4%. Кожные высыпания могут быть разнообразными, но самые частые и типичные — цирцинарный баланит (рис. 11-5) и эрозии полости рта с участками десквамации слизистой оболочки белесоватого цвета, которые иногда располагаются кольцевидно на языке, напоминая «географический» язык [Sturde H.C., 1963; O'Keefe E. et al., 1973), и на небе — цирцинарный уранит (Marghescu S. et al., 1985]. Патогномонична бленнорейная кератодермия, отличающая болезнь Рейтера от гонорейного артрита и других воспалительных поражений суставов. Кератодермия начинается с высыпания красных пятен на ладонях, подошвах или на других участках тела. Пятна затем трансформируются в пустулы, а позднее — в конусовидные роговые папулы или в толстые, покрытые корками бляшки. Распространенные кератодермии и псориатиформные высыпания обычно сопутствуют наиболее тяжелым формам. Часто при этом происходит поражение ногтей с развитием подногтевого гиперкератоза, утолщением и ломкостью ногтевых пластинок (рис. 11-6).



Рис. 11-5. Эрозивный цирцинарный баланит (наблюдение проф. Ковалева Ю.Н.).



Рис. 11-6. Подошвенная бленнорейная кератодермия с развитием гиперкератотических наслоений на пустулезных элементах (наблюдение проф. Ковалева Ю.Н.).

Поражения внутренних органов проявляются нарушениями сердечной деятельности. Чаще всего в остром периоде болезни наблюдают преходящую тахикардию. У 10–30% пациентов на электрокардиограмме выявляют различные отклонения. Субъективные расстройства и патологические изменения диагностируют реже, чем

изменения на электрокардиограмме. Обычно обнаруживают мио- или перикардит, изменения венечных сосудов. А.Ю. Ковалев (2000) у 84 пациентов с болезнью Рейтера, осложненной нарушениями сердечной деятельности, отмечал положительную реакцию торможения миграции лимфоцитов с кардиальными антигенами, а также установил корреляцию между увеличением титра антикардиальных антител и тяжестью миокардита. Описан полный сердечный блок с последующим развитием аортальной недостаточности, в ряде случаев приводящий к летальному исходу. Наблюдали также плеврит, гломерулонефрит и пиелонефрит разной тяжести, флебиты, лимфадениты, различные гастроинтестинальные нарушения, включая ишемический колит [Lempp F. et al., 1985]. Наблюдавшиеся у некоторых пациентов вторичный амилоидоз, желудочные кровотечения, по-видимому, были обусловлены побочным действием лекарственных средств (стероидных гормонов, салицилатов).

Прогрессирующее нарушение метаболизма соединительной ткани приводит к сдвигам содержания гликозаминогликанов в сыворотке крови, отражая деградацию тканевых протеогликанов. Концентрация уроновых кислот в кровяном русле у пациентов с болезнью Рейтера нарастает по мере увеличения активности патологического процесса [Ковалев Ю.Н. и др., 1998].

Отмечены различные нарушения периферической (невралгии, невриты, периферические парезы) и центральной (энцефалиты) нервной системы, вегетативные расстройства, амиотрофии. При тяжелом, затяжном течении возможны функциональные расстройства нервной деятельности: депрессия, раздражительность, нарушения сна и т.п. [Ковалева Е.Б., 2002].

Течение болезни Рейтера отличается таким же разнообразием, как и выраженность отдельных симптомов. Изредка встречается самопроизвольное излечение через 2–7 нед. В других случаях уретрит и глазные проявления исчезают, а суставные прогрессируют. Общая продолжительность приступа, как правило, 2–6 мес. Острая форма, как и затяжная (с продолжительностью приступа до года), заканчивается полной клинической ремиссией независимо от тяжести заболевания. Реже встречается форма болезни Рейтера, с самого начала характеризующаяся хроническим течением, при которой особенно часто в патологический процесс вовлекаются крестцово-подвздошные и межпозвонковые суставы. В таком случае возможно образование анкилозов, а также стойкие поражения суставов и связочного аппарата стоп, ведущие к ограничению трудоспособности и инвалидности [Агабабова Э.Р., Гусейнов Н.И., 1984; Csonka G.W., 1979; Good A.E., 1979].

Повторные приступы многие авторы считают характерной и неизбежной особенностью болезни Рейтера, причем полагают, что частота рецидивов пропорциональна длительности наблюдения. Так, В.М. Клинышкова и Н.В. Титов (1985) наблюдали повторные обострения у 59% пациентов (у 10,4% — ежегодные рецидивы в течение 7 лет), С.М. Сидельникова и соавт. (1985) — у 34,9% (срок наблюдения — от 2 до 14 лет), А.А. Тречиокас и соавт. (1985) — у 45,8% (срок наблюдения — 1–2 года), G.W. Csonka (1960) — у 62%, H.J. Weinberger (1966) — у 75% и т.д. При тщательной санации мочеполового очага инфекции частота повторных приступов не так высока: И.И. Ильин и Ю.Н. Ковалев (1985) зарегистрировали их у 8,3% пациентов (средний срок наблюдения — 7 лет), А.И. Ломыскин и К.Ф. Товстолес (1982) — у 14,9%.

Рецидивировать может как вся триада (тетрада), так и отдельные симптомы. Наиболее часто и упорно на фоне сохранившегося или обострившегося воспаления в мочеполовых органах рецидивируют артриты, реже ирит и увеит. В некоторых случаях повторные приступы были обусловлены реинфекцией.

Прогноз в острых случаях благоприятный. Как правило, даже при отсутствии адекватного лечения острый приступ самоограничивается, наступает клиниче-

кое излечение суставных и глазных поражений. В затяжных случаях и при хронической форме болезни Рейтера возможны инвалидизация и летальный исход. Частота инвалидизации колеблется от 0,9% [Ломыскин А.И., Товстолес К.Ф., 1982] до 26% [Fox R. et al., 1979]. Особенно часто инвалидность наступает при болезни Рейтера с хроническим течением и обширными кератодермиями или псориазиформными высыпаниями [Drill A. et al., 1969]. Летальность, по данным J.G. Bernard et al. (1964), составляет 0,35–0,4%, однако И.И. Ильин и Ю.Н. Ковалев (1985) зарегистрировали летальные исходы в 1,2%, Н.А. Торсуев и соавт. (1975) – в 4,1%, R. Fox et al. (1979) – в 1,5% случаев (рис. 11-7).



Рис. 11-7. Пациент с болезнью Рейтера, закончившейся в дальнейшем летальным исходом. Диагностированы полиартрит, атрофия мышц и выраженные висцеральные поражения (наблюдение проф. Ковалева Ю.Н.).

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При наличии типичной триады диагноз прост. Он затруднен, если во время первого приступа отсутствуют отдельные симптомы. При достаточно длительном наблюдении в большинстве случаев диагностируют все признаки болезни Рейтера [Catterall R.D., 1975]. Малосимптомный очаг воспаления в мочеполовых органах часто остается незамеченным, но периодический лейкоцитоз при анализах мочи дает повод к тщательному урологическому обследованию. При неполной форме диагноз не вызывает сомнения, если наряду с неспецифическим уретритом и артритом (или уретритом и конъюнктивитом) обнаруживают кератодермию или цирцинарный баланит.

А. Бонев (1985) считает, что в сомнительных случаях диагноз болезни Рейтера может быть подтвержден «биологической» триадой: наличием хламидий в урогенитальном очаге, выявлением аутоантител к ткани предстательной железы и наличием антигена В27.

Прочие лабораторные исследования малохарактерны, они отражают главным образом активность и тяжесть заболевания [Сергеева И.Г. и др., 2001; Asaulic I.K., 2001]. Болезнь Рейтера относят к серонегативным артритам, поэтому ревматоидный фактор обычно не обнаруживают. При остром приступе суставного синдрома СОЭ значительно повышается (30–60 мм/ч и более) и долго сохраняется на высоком уровне даже после клинического излечения. Титр антистрептолизинов низкий, но уровень альфа-2-глобулинов в сыворотке крови часто повышен. Синовиальная жидкость стерильна, число лейкоцитов в ней умеренно увеличено (до 50 000 в мм^3), активность комплемента нормальная или высокая. Другие изменения, включая так называемые клетки Рейтера (клетки Pekin), диагностического значения не имеют [Stiel P. et al., 1982].

Для облегчения диагностики болезни Рейтера Ю.Н. Ковалев и И.И. Ильин (1993) поделили ее клинические признаки на основные и дополнительные, а также выделили лабораторные признаки.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА

- Основные клинические признаки:
  - ✧ негонококковый уретрит и/или хронический простатит (простатовезикулит);

- ✧ реактивный асимметричный артрит в дебюте заболевания. Нередко наличие синовитов суставов стопы, асимметричного сакроилеита, бурсита, подошвенного фасциита (ахиллодиния, талалгия);
- ✧ острый конъюнктивит в дебюте заболевания, конъюнктивит, ирит или увеит при повторных атаках и затянувшемся течении;
- ✧ цирцинарный или ксеротический баланит;
- ✧ бленнорейная кератодермия.

• Дополнительные клинические признаки:
- ✧ мужской пол, возраст моложе 40 лет;
- ✧ отчетливая связь болезни с половым инфицированием (вначале симптомы уретрита, потом артрита или других проявлений болезни Рейтера);
- ✧ острое начало болезни с наличием лихорадки и острого или подострого поли-, олиго- или моноартрита;
- ✧ «восходящий» характер артрита;
- ✧ ранние мышечные атрофии в области пораженных суставов (1–3 мес) при острой атаке болезни. Сосисковидный палец;
- ✧ отсутствие фиброзного анкилозирования несмотря на повторные атаки суставного синдрома;
- ✧ обострение симптомов болезни после интенсивного массажа предстательной железы и семенных пузырьков;
- ✧ распространенные псориазиформные (но не псориатические!) высыпания на коже с выраженным нарушением общего состояния;
- ✧ эрозивные поражения на слизистой оболочке рта.

• Лабораторные признаки:
- ✧ отсутствие ревматоидного фактора;
- ✧ наличие антигена HLA B27;
- ✧ высокий титр аутоантител к ткани предстательной железы;
- ✧ обнаружение хламидий в мочеполовых органах или противохламидийных антител в сыворотке пациента (или его полового партнера, если пациент до обследования получал антибиотики);
- ✧ стойкое повышение СОЭ при нормальном или несколько пониженном лейкоцитозе в периферической крови.

При наличии первых двух основных клинических признаков и любого из остальных основных диагноз болезни Рейтера, безусловно, достоверен. Диагноз достоверен и в том случае, если есть только два первых основных признака в сочетании с двумя дополнительными клиническими и двумя лабораторными признаками.

Биопсия кожных поражений не выявляет никаких характерных особенностей. Бленнорейная кератодермия морфологически идентична некоторым формам пустулезного псориаза (наличие спонгиоформных пустул Когоя). Патоморфологическая основа поражений синовиальной оболочки суставов также подобна другим реактивным артритам. С.М. Сидельникова и соавт. (1985) считают, что при болезни Рейтера патоморфологические признаки хронического синовита отличаются от проявлений синовитов при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева поверхностной локализацией. J.G. Finder и соавт. (1983) наблюдали больного с предельно выраженной синовиальной гипертрофией.

При дифференциальной диагностике принимают во внимание постэнтеритический синдром Рейтера (анамнез, отсутствие первичного поражения половых органов, отсутствие хламидийной инфекции у больного и полового партнера, наличие сальмонеллеза, иерсиниоза и т.д.), гонорейный артрит (гонококкемию или наличие гонококков в гнойной синовиальной жидкости, быструю деструкцию суставных поверхностей при неправильном лечении, высокую эффективность антибиотиков), ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, подагру,

псориатический артрит. Последний в некоторых случаях может иметь большое клиническое, гистоморфологическое и рентгенологическое сходство с болезнью Рейтера, затрудняющее точный диагноз.

Дифференциальному диагнозу до определенной степени могут способствовать иммунологические исследования. Во-первых, генетическим маркером болезни Рейтера служит HLA B27, а псориатического артрита — B13, Bw17, Bw37 [Kousa M. et al., 1976]. Во-вторых, реакция микропреципитации (РМП) с антигеном из псориатических чешуек обычно отрицательная при болезни Рейтера с псориазиформными высыпаниями и положительная — при псориазе [Ковалев Ю.Н., 1981].

ЛЕЧЕНИЕ

В современных руководствах указано, что на течение болезни Рейтера никакое лечение заметного влияния не оказывает. Так, J.T. Sharp (1973) отмечает: «Лечение неудовлетворительно, так как ни один метод не дает лечебного эффекта». V. Wright и J. Moll (1976) утверждают: «До сих пор нет метода, который мог бы предотвратить заболевание от прогрессирования, вызвать существенное снижение длительности данной атаки и предупредить развитие последующих атак». Поэтому многие ученые вообще не рассматривают вопросы лечения болезни Рейтера как своеобразной нозологической формы, а дают симптоматические рекомендации, направленные на смягчение или устранение того или иного признака болезни, прежде всего суставных поражений [Насонова В.А., Сигидин Я.А., 1985].

Однако все чаще появляются сообщения, что активное противохламидийное лечение, начатое в ранней стадии заболевания, в сочетании с санацией мочеполового очага инфекции, в первую очередь хронического простатита, обеспечивает хороший клинический эффект, предотвращает рецидивы и переход болезни в хроническую форму. Э.Р. Агабабова и соавт. (1984) считают, что «лечение должно быть комплексным, то есть одновременно направленным на возбудителя болезни и различные стороны патогенеза, длительным (до выздоровления или стойкой ремиссии) и этапным (в стационаре, поликлинике и на курорте)».

На основе гипотезы о хламидийной этиологии и стадийности течения болезни Рейтера была разработана методика этапного лечения, дающая обнадеживающие результаты [Ковалев Ю.Н., Ильин И.И., 1980]. Очевидно, что ликвидация инфекции предотвращает или прерывает начавшееся заболевание только в той стадии, когда аутоиммунные процессы не вышли на первый план. В противном случае антибактериальная терапия уже неспособна существенно повлиять на механизмы иммунного воспаления. Конечно, меры по устранению очага инфекции в мочеполовых органах, особенно в предстательной железе и семенных пузырьках, совершенно необходимы, чтобы исключить продолжающееся антигенное раздражение, предотвратить рецидивы и не допустить заражения полового партнера.

При остром начале болезни Рейтера лечение начинают с препаратов, ингибирующих хламидии, например, тетрациклина по 2–3 г в сут в течение 4–7 нед. Это лечение сочетают с осторожной местной терапией урогенитального очага инфекции, дезинтоксикационными и десенсибилизирующими [гемодезом-Н*, димеркаптопропансульфонатом натрия (унитиолом*) и др.], нестероидными противовоспалительными препаратами [бутадионом®, реопирином®, индометацином, пирпрофеном (ренгазилом®) и т.п.]. Глюкокортикоиды в I стадии болезни применяют лишь в очень тяжелых случаях с выраженной интоксикацией, высокой лихорадкой.

Одна из наиболее частых причин смерти больных — осложнение лекарственного воздействия, в первую очередь, глюкокортикоидного. Злоупотребление им встречается, к сожалению, нередко. Уместно напомнить, что применение глюкокортикоидов при любом недостаточно этиологически выясненном или неприкрытом антибиотиками инфекционном заболевании «открывает все двери в прозектуру» [Haynes R., Larner J., 1975].

Больные должны быть госпитализированы, но им противопоказан полный покой; напротив, необходимы постоянные активные движения в пораженных суставах, чтобы не допустить развития контрактур, особенно в затянувшихся и хронических случаях.

Во II стадии — стадии иммунного воспаления — наряду с антибактериальным лечением решающее значение приобретают иммунодепрессивные средства (глюкокортикоиды, препараты группы хингамина и т.д.). Цитостатики, в частности метотрексат, показаны при распространенных псориазиформных высыпаниях и кератодермии, препараты золота (ауротиопрол) — при тенденции к затяжному течению и в хронических случаях, а также если не удалось добиться санации воспалительного очага в предстательной железе.

Кроме того, проводится симптоматическое лечение. По показаниям назначают анаболические гормоны, препараты калия, противокандидозные антибиотики и др. При упорных синовитах с большим выпотом, болезненных бурситах, фасциитах допустимы внутрисуставное введение глюкокортикоидов, фонофорез гидрокортизона, электрофорез нестероидных противоревматических средств в 50% растворе диметилсульфоксида (димексида*) и различные физиотерапевтические процедуры. При амиотрофиях назначают массаж, трифосаденин и т.д. Транквилизаторы и психотерапия не противопоказаны, так как успех лечения, особенно в тяжелых и хронических случаях, во многом зависит от усилий, терпения и веры в выздоровление.

После наступления клинической ремиссии перенесшие болезнь Рейтера должны состоять на учете и периодическом диспансерном наблюдении (первый год — ежеквартально, последующие 6 лет — один раз в год) у дерматовенеролога и ревматолога. Совершенно обязательно при этом контролировать состояние мочеполовых органов даже при отсутствии жалоб, так как латентное воспаление предстательной железы может быть причиной рецидива болезни Рейтера. Одновременно проводят бактериологический, гематологический, иммунологический и рентгенологический контроль. Если, несмотря на лечение, хронический простатовезикулит сохраняется, то предотвратить повторные поражения суставов и глаз можно длительным приемом хлорохина (хингамина*, делагила*), гидроксихлорохина (плаквенила*) или препаратов золота и периодических поддерживающих курсов санации простатовезикулярного очага.

Своевременное выявление начинающегося обострения позволяет купировать или смягчить рецидив болезни. После выздоровления следует избегать переохлаждения, необходимо проводить осторожное закаливание и лишь постепенно возвращаться к прежним физическим нагрузкам. Желательно продолжение лечения в соматических санаториях общего типа.

Половые партнеры больных должны быть обследованы. Даже при отсутствии клинических признаков урогенитальной инфекции (УГИ) им назначают профилактическое лечение препаратами тетрациклина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бакулев А.Л., Рубин В.И., Суворов А.П., Слесаренко Н.А. Болезнь Рейтера. — Саратов: Изд. мед. ун-та, 1999.

Бревертон Д.А. Анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, болезнь Рейтера и родственные заболевания // Клиническая ревматология. — М.: Медицина, 1990. — С. 93–120.

Завирохин В.А. О критериях диагноза болезни Рейтера // Тер. архив. — 1993. — № 4. — С. 65–68.

Ильин И.И. Болезнь Рейтера. Негонококковые уретриты у мужчин. — М.: Медицина, 1991. — С. 248–272.

Ковалев А.Ю. Клинико-функциональные и иммунологические маркеры поражения сердца у больных болезнью Рейтера: Дис. ... канд. мед. наук. — Оренбург, 2000. — С. 161.

Ковалев Ю.Н., Молочков В.А., Петрова М.С. Болезнь Рейтера. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 223 с.

Ковалев Ю.Н., Суворов А.П., Бакулев А.М. Об оценке активности воспалительного процесса при болезни Рейтера // Вестник дерматологии и венерологии. — 1998. — № 5. — С. 40–41.

Ковалева Е.Б. Неврологические синдромы у больных болезнью Рейтера // Тез. докл. научно-практич. конф. ЧГМА и ЧОКБ «Актуальные проблемы практической медицины». — 2002. — С. 184.

Шубин С.В. Основные принципы терапии реактивных артритов // Тер. архив. — 1991. — № 5. — С. 122–124.

Agababova E.R., Rubtzov O.V., Aseyeva E.M. et al. Chlamydial infection during postenterocolitic reactive arthritis // Proc. European Soc. Chlamydia Research: Stockholm, 1992. — P. 144.

Asauluk I.K. Reiters disease: clinical manifestation and diagnostic criteria // Lik. Sprava. — 2001. — Vol. 3. — P. 94–99.

Brunham R.C., Peeling R.W. Chlamydia trachomatis antigens: role in immunity and pathosenesis // Infect. Agents Dis. — 1994. — Vol. 3. — P. 218–233.

Magro C.M., Crowson A.N., Peeling R. Vasculitis as the basis of cutaneons lesions in Reiters disease// Hum. Pathol. — 1995. — Vol. 26. — P. 633–638.

Глава 12

Туберкулез кожи

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Туберкулез кожи — хроническое инфекционное заболевание, вызванное микобактериями туберкулеза, которое характеризуется выраженной клинической гетерогенностью и образованием специфических гранулем в коже. Клинический полиморфизм в значительной мере зависит от общего состояния организма, прежде всего иммунитета и специфической аллергии, возраста больных, наличия или отсутствия очагов инфекции в других органах, состояния микроциркуляции, путей проникновения микобактерий в кожу, их количества и вирулентности.

Туберкулезная природа заболевания была доказана Р. Кохом в 1882 г. Им же были проведены первые опыты по изучению патогенеза туберкулеза и открыт туберкулин, сыгравший большую роль в изучении специфической туберкулезной аллергии и клеточного иммунитета, сохраняющий диагностическое значение до настоящего времени.

За советский период в РФ произошли значительные изменения в заболеваемости, структуре, течении и прогнозе различных форм туберкулеза кожи. Предложены эффективные методы лечения, создана специализированная противотуберкулезная служба, что привело к реальным успехам в борьбе с туберкулезом, значительному снижению его распространения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В связи с улучшением эпидемической ситуации по легочному туберкулезу снизились эпидемиологические показатели внелегочных форм туберкулеза, в том числе кожи и подкожной клетчатки. Так, в РФ за период с 1970 по 1980 г. заболеваемость внелегочным туберкулезом снизилась на 50% [Петров И.П., 1984].

Изменилось соотношение различных клинических форм туберкулеза кожи. В частности, снизилось число больных туберкулезной волчанкой и скрофулодермой и стали преобладать больные с диссеминированными поверхностными формами (папуло-некротическим, лихеноидным туберкулезом кожи, индуративной эритемой).

Однако в 90-х гг. XX в. эпидемиологическая обстановка в РФ резко ухудшилась. К 2004 г. заболеваемость туберкулезом возросла в 3 раза в сравнении с 1991 г. и составила 83 случая на 100 000 населения. Число впервые зарегистрированных больных в 2004 г.

составило 118 924 человека. Резко увеличилась смертность от туберкулеза, составившая 21,8 на 100 000 населения, которая оказалась самой высокой в Европе. Среди причин смерти от инфекционных и паразитарных заболеваний в РФ туберкулез занимает первое место. Заболеваемость и смертность от туберкулеза в стране в учреждениях уголовно-исполнительной системы в 20 раз выше, чем в гражданском секторе.

Одна из причин заболеваемости туберкулезом — экономический кризис 90-х гг., приведший к резкому снижению уровня жизни и сокращению расходов на здравоохранение. В настоящее время более 50% впервые выявленных больных туберкулезом принадлежат к социально-уязвимым группам населения: безработные, пенсионеры, инвалиды, бездомные.

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в РФ усугубляется еще и тем, что одновременно с ростом заболеваемости туберкулезом отмечают рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией. С 1987 по 1996 гг. в РФ ежегодно регистрировали по 100–150 случаев в год. С 1996 г. отмечают стремительный рост новых случаев ВИЧ-инфицированных больных. К 2005 г. было зарегистрировано 341 980 ВИЧ-инфицированных лиц, из них 10 000 были больны туберкулезом.

С увеличением количества больных легочным туберкулезом происходит рост числа заболеваний внелегочными формами инфекции, в том числе и кожными. Внелегочные формы туберкулеза составляют в среднем 10% от легочных, среди которых на долю туберкулеза кожи приходится 33,4% [Фещенко Ю.И., 2005]. Отсюда становится важным знание, диагностика и лечение этих форм туберкулеза.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель туберкулеза — кислотоустойчивая микобактерия туберкулеза. Туберкулез кожи вызывают в основном микобактерии человеческого типа (*Mycobacterium tuberculosis humanus*). Значительно реже возбудителем туберкулеза становятся микобактерии бычьего типа (*Mycobacterium tuberculosis bovinus*), в исключительно редких случаях — птичьего типа (*Mycobacterium tuberculosis avium*). Обычно возбудитель имеет вид тонких, прямых или слегка изогнутых гомогенных или зернистых палочек длиной 1–4 мкм, шириной 0,2–0,6 мкм, со слегка закругленными и утолщенными концами. Туберкулезные палочки не образуют спор, неподвижны, грамположительны, устойчивы к кислотам, щелочам и спирту; по методу Циля–Нильсена окрашиваются в красный цвет, не обесцвечиваются под действием кислот или спирта. Характерная черта этих микобактерии — значительный полиморфизм, что может выражаться в изменении их длины или ширины, наличии кокковидных, фильтрующихся, а также L-форм. Микобактерии туберкулеза относят к аэробам, отличающимся устойчивостью к факторам внешней среды, размножающимся и растущим медленно. Они имеют сложный антигенный состав, чем в определенной мере объясняют многообразие реакций организма в ответ на внедрение возбудителя. Наряду с протеиновыми и полисахаридными компонентами микобактерий антигенной активностью обладают и фосфолипиды. Генетическая информация микобактерий, в том числе способность к лекарственной устойчивости, хранится в хромосомах и плазмидах.

Туберкулез кожи развивается в связи с общим течением туберкулезной инфекции в организме. Микобактерии попадают в кожу чаще лимфогематогенно или *per contituitatem*, реже экзогенно.

Эндогенно обусловленный процесс в коже может возникать не только вследствие диссеминации микобактерий из очагов во внутренних органах, преимущественно в легких, но и вследствие попадания их в кожу в период первичного инфицирования организма, как при других формах внелегочного туберкулеза. Наблюдают и экзогенную аутоинокуляцию микобактериями, например, при активных формах туберкулеза легких, мочевыделительных органов. Редкость вовлечения кожи

в туберкулезный процесс объясняют неблагоприятными условиями в ней для роста и развития микобактерий, поэтому экзогенное заражение возможно лишь при массивном инфицировании через поврежденную кожу.

Основные факторы, влияющие на развитие патологического процесса, — массивность инфицирования и вирулентность бактерий, а также состояние иммунной реактивности организма. Наиболее изучены при туберкулезе клеточные механизмы иммунитета. Т-клетки, специфически сенсибилизированные к антигенам микобактерий, рассматривают как центральное звено в проявлении резистентности организма к возбудителю.

С функцией Т-системы иммунитета тесно связаны и наиболее характерные для туберкулеза гиперчувствительность замедленного типа и гранулематозная реакция.

Гранулематозное воспаление развивается в условиях длительной персистенции провоцирующего агента. Туберкулезная гранулема состоит преимущественно из эпителиоидных клеток, а также лимфоцитов с примесью гигантских клеток Пирогова–Лангерганса и фибробластов. В центре бугорка возникает обычно выраженный в разной степени казеозный некроз. Его появление свидетельствует о развитии повышенной чувствительности замедленного типа. Повышенная чувствительность туберкулинового типа и гранулематозное воспаление наблюдают не на всех этапах развития туберкулезного процесса и не при всех клинических формах туберкулеза кожи. Различна и степень позитивности туберкулиновых проб, значительна вариабельность структуры гранулем. Так, в редких случаях, когда кожа — первичное место инфицирования, туберкулиновая проба отрицательна, гранулема незначительно выражена. Туберкулиновые пробы часто отрицательны у ослабленных больных при язвенном туберкулезе кожи и слизистых оболочек. Они могут становиться негативными при наличии у больных тяжелых сопутствующих заболеваний (злокачественных лимфом и др.), под влиянием массивной кортикостероидной терапии, а также с возрастом при благоприятной эпидемической ситуации как отражение стерилизации организма от инфекции. Иногда отрицательные туберкулиновые пробы наблюдают при диссеминированных формах туберкулеза кожи, которые протекают на фоне повышенной чувствительности к микобактериям.

Особенность современного течения туберкулеза кожи — снижение чувствительности к туберкулину. Специфический бугорковый инфильтрат наиболее характерен для туберкулезной волчанки. При других формах обычно наблюдают туберкулоидные структуры в сочетании с различной степенью выраженности неспецифической воспалительной реакции. На ранней стадии развития воспалительной реакции в коже на месте внедрения микобактерий преобладают неспецифические явления экссудации и альтерации; в инфильтратах доминируют полинуклеарные клетки, обнаруживают многочисленные микобактерии с небольшим количеством лимфоцитов. Если фагоцитарный ответ недостаточен для разрушения бактерий, то характер клеточной реакции меняется и наступает пролиферативная фаза воспаления с развитием гранулематоза, формированием казеозного некроза. В этот период микобактерии встречаются редко, становится положительной туберкулиновая проба.

Микобактерии наряду с клеточно-опосредованным иммунитетом индуцируют и антителообразование. Однако роль гуморального иммунитета в формировании резистентности к туберкулезу пока неясна, как и роль аутоиммунных реакций.

Недостаточно изучены факторы, определяющие ту или иную локализацию внелегочного туберкулеза. Возможно, что каждая из форм болезни может также контролироваться генетическими факторами, способствующими на фоне предрасположенности к туберкулезу развитию конкретной его локализации. О предрасположенности к туберкулезу свидетельствует увеличение числа больных среди

родственников пробандов, большая конкордантность монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными, ассоциация ряда антигенов HLA-системы, преимущественно локусов B и DR.

Доказана неблагоприятная роль ряда провоцирующих факторов: снижение неспецифической резистентности организма, острые инфекции, травмы, функциональные нарушения нервной системы, эндокринные расстройства, в первую очередь сахарный диабет, недостаточное питание, гиповитаминозы, беременность, кортикостероидная и цитостатическая терапия.

Имеются данные о роли аллергического компонента в возникновении рассеянных форм туберкулеза кожи.

Туберкулез кожи развивается, как правило, вторично у лиц, ранее переболевших или болеющих в настоящее время туберкулезом других органов. Первичное поражение кожи — туберкулезный шанкр — наблюдают крайне редко из-за свойственной коже барьерной функции.

Механизм развития туберкулезной инфекции сложен, так как кожа — неблагоприятная среда для жизнедеятельности микобактерий туберкулеза. В возникновении туберкулезного поражения особое значение имеют гормональные дисфункции, состояние нервной системы, витаминный баланс, расстройство водного и минерального обмена и сосудистые нарушения. В патогенезе туберкулезных поражений кожи немаловажная роль принадлежит социальным (условиям быта, характеру питания, производственным вредностям) и климатическим факторам. Кроме того, следует особо подчеркнуть значение уровня иммунологических и аллергических реакций организма. Известно, что нередко развитию туберкулеза предшествуют перенесенные инфекционные заболевания, истощающие иммунные механизмы и сопровождающиеся сенсибилизацией. У детей в этом отношении особенно опасны корь, коклюш, грипп. Туберкулезные поражения возникают вследствие комплексного сложного сочетания патогенетических факторов с иммунной недостаточностью и повышенной аллергизирующей активностью возбудителя.

Лишь вследствие комплексного сочетания нарушения различных физиологических функций кожи в совокупности со снижением иммунитета и развитием сенсибилизации возникает туберкулез кожи. При этом, как правило, увеличивается вирулентность и аллергизирующая способность возбудителя. Чем слабее неспецифический иммунитет, тем активнее аллергизация. Специфическая сенсибилизация усугубляется парааллергическими феноменами и неспецифическими аллергизирующими воздействиями.

Микобактерии туберкулеза попадают в кожу и на слизистую оболочку рта чаще всего гематогенным или лимфогенным путем из какого-либо туберкулезного очага во внутренних органах или *per continuitatem* с подлежащих органов и тканей, пораженных туберкулезом. Сенсибилизирующее действие туберкулезного возбудителя подтверждают повышенной чувствительностью к туберкулину. Кожные туберкулиновые пробы предложены Пирке (1905). По принципу скарификационной реакции Пирке в последующие годы стали применять внутрикожный метод Манту и накожную пробу Моро. Реакцию Пирке производят путем нанесения на скарификационный участок кожи сгибательной поверхности предплечья разведенного (1–5–10–15%) туберкулина. Внутрикожный метод Манту осуществляется введением внутрикожно 0,1 мл разведенного туберкулина (1:10 000). Накожную пробу Моро производят путем втирания в кожу 50% туберкулиновой мази на ланолине в течение 1 мин на участке 5 см^2. Помимо туберкулиновых проб диагностику кожных форм туберкулеза подтверждают обнаружением микобактерий туберкулеза в ткани патологических очагов путем высевания их на питательные среды, положительными результатами прививок патологического материала морским свинкам, обладающим высокой и специфической чувстви-

тельностью к возбудителю туберкулеза, а также наличием туберкулоидной структуры инфильтрата в коже.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Патогенез туберкулеза кожи сложен и во многом еще неясен. Это обстоятельство, а также многообразие клинических форм туберкулеза кожи, большая вариабельность его гистоморфологических проявлений затрудняют создание единой классификации туберкулеза.

Еще Дарье в 1896 г. предложил разделять туберкулез кожи на истинный туберкулез и туберкулиды.

К истинному туберкулезу кожи относят первичный комплекс, туберкулезную волчанку, веррукозный, острый милиарный, язвенный туберкулез кожи и слизистых оболочек, а также первичный и вторичный колликвативный туберкулез и нежелательные последствия прививки вакциной БЦЖ.

К туберкулидам относят лишай золотушных, папулонекротический туберкулид, узловатую и индуративную эритему.

В классификации Braun-Falco и соавт. (1991) выделены формы, протекающие при анергии (туберкулезный первичный комплекс; реакция на БЦЖ; туберкулез кожи милиарный диссеминированный; туберкулез кожи милиарный язвенный и слизистых оболочек; туберкулез фунгозный серпигинирующий) и на фоне аллергии (туберкулез кожи бородавчатый; туберкулезная волчанка; колликвативный туберкулез кожи и туберкулиды).

Ряд классификаций туберкулеза кожи был предложен отечественными авторами. М.М. Бременер (1937) разработал классификацию, основанную на связи клинических проявлений заболевания с общим течением туберкулезной инфекции организма. В ней нашли отражение состояние реактивности организма (иммунитет, аллергия), стадийность течения туберкулеза (первичная, вторичная стадии), особенности морфологии.

С.Т. Павлов (1969) подразделял все формы туберкулеза кожи на локализованные (волчанка, бородавчатый туберкулез, колликвативный, или скрофулодерма, язвенный и туберкулезный шанкр) и диссеминированные (туберкулиды), к которым относят лихеноидный туберкулез кожи, или лишай золотушных, папулонекротический туберкулез, уплотненный туберкулез кожи, или индуративную эритему, и милиарную диссеминированную волчанку.

В.Н. Мордовцев и М.И. Шаповал (1995) попытались разделить все формы туберкулеза кожи на две группы:

- ✧ туберкулез кожи, развившийся у ранее не инфицированных лиц, — первичный аффект (первичный комплекс), милиарный туберкулез, колликвативный туберкулез (первичная, гематогенная скрофулодерма), первичный аффект на месте прививки БЦЖ;
- ✧ туберкулез кожи, развившийся у ранее инфицированных больных.

Локальные формы: туберкулезная волчанка, бородавчатый туберкулез, скрофулодерма (вторичная по отношению к туберкулезу лимфатических узлов и, реже, других подлежащих тканей), язвенный (периорифициальный) туберкулез. Диссеминированные формы, папулонекротический туберкулез, лишай золотушных, эритема уплотненная, волчанка милиарная диссеминированная лица.

Фицпатрик и соавт. (1999) выделяют экзогенные, эндогенные формы кожного туберкулеза и поствакциональный туберкулез.

Экзогенные формы: первичный туберкулез кожи (туберкулезный шанкр) и бородавчатый туберкулез кожи.

Эндогенные формы: туберкулезная волчанка, скрофулодерма, колликвативный туберкулез кожи, милиарный туберкулез кожи и язвенный туберкулез кожи.

Поствакцинальный туберкулез включает в себя осложнения, возникшие при введении вакцины БЦЖ.

Наиболее популярна в последние годы классификация, согласно которой все многочисленные формы туберкулезных поражений кожи делят на две группы: локализованный (очаговый) и диссеминированный туберкулез кожи. К наиболее часто встречающимся локализованным формам относят: первичный туберкулез кожи, туберкулезную волчанку, скрофулодерму (колликвативный туберкулез кожи), бородавчатый и язвенный туберкулез кожи, индуративную эритему Базена. Группу диссеминированного туберкулеза кожи составляют милиарный туберкулез, лишай золотушных, папулонекротический туберкулез.

Туберкулез кожи первичный

СИНОНИМЫ

Шанкр туберкулезный, аффект туберкулезный первичный.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Редко встречающаяся форма туберкулеза кожи, возникает обычно у ранее не инфицированных.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болеют преимущественно дети, но не исключено развитие заболевания у взрослых.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Первичный аффект развивается на месте входных ворот инфекции (бытовая травма, царапины, укусы насекомых, уколы плохо стерилизованными иглами, прокалывание ушных мочек, ритуальная процедура обрезания и др.).

Заражение происходит при прямом контакте с инфицированным материалом (мокротой, слюной) от больных активным туберкулезом.

Через 3 нед в месте проникновения микобактерий появляется красновато-коричневатая папула плотноватой консистенции, превращающаяся в поверхностную безболезненную язву, сходную с пиококковой, но без острых воспалительных явлений по периферии. Размеры язвы обычно не превышают 1,5–2,0 см в диаметре. Дно ее покрыто отделяемым. Края обычно мягкие, подрытые, но могут быть и уплотненными, что придает очагу шанкриформный или эпителиомоподобный характер. При глубоком проникновении бактерий возникает узловатый инфильтрат в подкожной клетчатке, который, расплавляясь, приобретает черты скрофулодермы. Через 2–4 нед от момента появления язвы возникают лимфангиит и регионарный лимфаденит — первичный туберкулезный комплекс. Лимфатические узлы безболезненны, вначале плотные, изолированные, подвижные, затем спаиваются между собой и с кожей, размягчаются и часто вскрываются с образованием язвы, сходной с таковой при скрофулодерме. Вокруг первичного язвенно-некротического дефекта иногда появляются люпомы, процесс может трансформироваться в волчанку. Через несколько недель или месяцев язвы заживают с образованием рубца, на котором не исключено развитие бугорков, происходят обызвествление лимфатических узлов или генерализация инфекции с развитием диссеминированных форм — папулонекротического или милиарного туберкулеза кожи.

Одним из паранеспецифических признаков может быть возникновение узловатой эритемы. Иногда, особенно при расположении входных ворот инфекции в полости рта, наблюдают лишь регионарный лимфаденит, поэтому появление лимфаденита у детей младшего возраста можно рассматривать как один из признаков наличия туберкулеза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз проводят с паронихией, панарицием, другими проявлениями пиодермии, глубокими микозами, актиномикозом, болезнью кошачьих царапин, пиогенной гранулемой, сифилисом.

На ранней стадии развития туберкулеза гистологические изменения неспецифичные, доминируют островоспалительная инфильтрация, деструкция. Обнаруживают многочисленные микобактерии. Постепенно реакция меняется на типичную гранулематозную. Количество бактерий резко уменьшается. Иногда их обнаруживают только при прививке материала морским свинкам. Отрицательные туберкулиновые пробы становятся в дальнейшем положительными.

ПРОГНОЗ

Прогноз первичного туберкулезного комплекса благоприятный. Высыпания разрешаются через несколько месяцев. Не исключена реактивация процесса в обызвествленных лимфатических узлах под влиянием неспецифических воздействий, ослабляющих иммунитет, или суперинфекций.

Туберкулезная волчанка

СИНОНИМЫ

Туберкулез кожи люпоидный, волчанка вульгарная.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Туберкулезная волчанка — наиболее частая форма туберкулеза кожи. Она характеризуется хроническим медленным прогрессирующим течением и наклонностью к расплавлению тканей. Заболевание обычно начинается в детстве и тянется годами или десятками лет, иногда в течение всей жизни. В последнее время участились случаи возникновения туберкулезной волчанки у взрослых.



Рис. 12-1. Туберкулезная волчанка.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Туберкулезная волчанка локализуется чаще всего на лице, особенно на носу (в 80% случаев) (рис. 12-1), щеках, верхней губе, реже — на шее, туловище, конечностях, нередко на слизистых оболочках (70% больных).

У 5–10% больных волчанкой обнаруживают туберкулез легких и в таком же проценте — туберкулез костей и суставов. Заражение кожи происходит преимущественно гематогенным или лимфогенным путем. Процесс нередко начинается под влиянием травм, в этом случае происходит активизация латентной инфекции.

Заболевание начинается с появления люпом — бугорков размером от булавочной головки до горошины, коричнево-красноватого цвета с различными оттенками желто-бурого тона, мягкой, тестоватой консистенции с гладкой, слегка блестящей поверхностью, которая затем шелушится. Люпомы высыпают обычно группой, вначале располагают-

ся изолированно, а затем сливаются; по их периферии всегда имеется застойно-гиперемированная зона. Мягкая тестоватая консистенция люпомы вследствие гибели эластической и соединительной тканей приводит к тому, что при надавливании пуговчатым зондом он легко погружается в глубину ткани (признак Поспелова). Не менее важен для диагностики люпомы другой признак: при надавливании предметным стеклом (диаскопия) на волчаночный очаг из расширенных капилляров выдавливается кровь, пораженная ткань обескровливается и люпомы просвечивают в виде восковидных желто-бурых пятен. Этот буроватый цвет напоминает яблочное желе, в связи с этим признак получил название «феномен яблочного желе».

Бугорки постепенно увеличиваются, сливаются, образуя неправильной формы бляшковидные и опухолевидные очаги. В результате деструкции инфильтрата образуются обширные язвы. В 4% случаев волчаночный туберкулез осложняется спиноцеллюлярной или базально-клеточной карциномой. При сухом разрешении волчаночного инфильтрата образуется рубцовая атрофия. Рубцы, появляющиеся на месте люпом, чаще всего плоские, нежные, белесоватые, по внешнему виду напоминающие папиросную бумагу. На местах рубцовой атрофии или на хорошо сформированных рубцах вновь могут появляться волчаночные бугорки, что служит патогномоничным для волчанки признаком. Существует несколько клинических форм туберкулезной волчанки, отличающихся особенностями внешнего вида бугорков, преобладанием некоторых стадий их развития и течением процесса.

Описанная выше основная форма называется плоской волчанкой (*Lupus planus*).

Различают пятнистую (*Lupus planus maculosus*) и бугорковую (*Lupus planus tuberculosis*) плоскую волчанку.

При первой форме бляшки, образованные люпомами, не возвышаются над уровнем кожи, при второй — люпомы на поверхности бляшек располагаются рельефнее в виде бугристых ограниченных утолщений.

Опухолевидная волчанка *(Lupus tumidus)* образуется в результате слияния мелких бугорков в виде конгломерата. Локализуется на ушных раковинах и кончике носа. Отмечена их наклонность к язвенному распаду.

Эритематозная форма характеризуется резко гиперемированными очагами и выраженным гиперкератозом.

Сквамозно-гиперкератотическая форма проявляется выраженным пластинчатым шелушением люпозных очагов.

Веррукозная форма характеризуется папилломатозными и бородавчатыми разрастаниями.

Язвенная форма проявляется обширными изъязвлениями с фестончатыми краями, вялогранулирующим дном и небольшим количеством серозного отделяемого. Рубцевание язв происходит с образованием глубоких рубцов. Располагаясь на лице, они значительно деформируют внешний вид больного. На местах рубцовой атрофии или на хорошо сформированных рубцах вновь могут появляться волчаночные бугорки, что служит патогномоничным признаком для туберкулезного процесса.

В ряде случаев деструктивные язвенные изменения вовлекают в процесс глубоко подлежащие ткани (хрящи, кости, суставы) с образованием мутиляций, фиброзных, келоидных рубцов и обезображиванием носа, ушных раковин, пальцев, век, конечностей (*Lupus mutilans*). При разрушении носовой перегородки хрящей носа он укорачивается и заостряется, напоминая птичий клюв; можно наблюдать выворот век, сужение ротового отверстия, деформацию ушных раковин.

Tuberculosis luposa mucosae характеризуется поражением слизистых оболочек носа и полости рта. В полости рта процесс чаще всего локализуется на слизистой оболочке десен и твердого неба: вначале образуются мелкие бугорки синюшно-красного цвета величиной с просяное зерно, которые из-за тесной группировки придают пораженному участку своеобразный сернистый вид. Постоянное травмирование приводит к образованию изъязвлений. Язвы имеют неровные фестон-

чатые границы, зернистое дно, легко кровоточат, покрыты желтоватым налетом, вокруг них имеются отдельные бугорки.

Процесс сохраняется в течение многих лет, прогрессирует очень медленно, сопровождаясь лимфаденитом и элефантиазом.

Диагностика облегчается при одновременном наличии проявлений на коже. При поражении слизистых оболочек носа образуется мягкий бугристый инфильтрат синюшного цвета, распадающийся с образованием легкокровоточащей язвы. Вследствие разрушения хряща образуется перфоративное отверстие. Нередко поражению кожных покровов лица при волчанке предшествуют проявления на слизистой оболочке носа.

Питириазиформная волчанка (*Lupus vulgaris pityriasiformis*), при которой отмечается легкое шелушение вследствие расстройства процесса ороговения, псориазиформная волчанка (*Lupus vulgaris psoriasiformis*), когда чешуйки приобретают серебристо-блестящий оттенок, серпигинозная форма (*Lupus vulgaris serpiginosus*), когда люпомы, разрешаясь в центре с образованием рубцовой атрофии, появляются по периферии и на месте старых рубцов. При этом очаги поражения принимают различные очертания. Существуют и другие разновидности заболевания (*Lupus vulgaris exfoliativus, rupioides, crustosus*).

Туберкулезная волчанка нередко осложняется рожистым воспалением, лимфангитами, пиодермией (*Lupus impetiginosus*), развитием рака кожи (*Lupus carcinoma*).

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В дерме выявляют эпителоидные и гигантские клетки, окруженные лимфоцитами. Гигантские клетки Лангханса располагаются в центральной части бугорка, в периферической зоне — лимфоциты и в большом количестве плазматические клетки. В бугорках казеозный некроз выражен очень слабо. Отмечают новообразование сосудов или их облитерацию. Микобактерии туберкулеза обнаруживают с трудом и в небольшом количестве. Иногда выявляют диффузный лимфоидный инфильтрат с гигантскими клетками; коллагеновая и эластическая ткань в области инфильтрата отсутствует. В эпидермисе наблюдают изменения вторичного характера: гиперкератоз, акантоз и папилломатоз (при веррукозной форме волчанки). Края волчаночных язв находятся в состоянии значительного акантоза. В области рубцов иногда сохраняется волчаночный инфильтрат, что обусловливает рецидив люпом на рубцовой ткани.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывают на клинических симптомах болезни, характерных свойствах люпом (симптомы «яблочного желе», зонда), их локализации, на течении процесса и характере остающихся рубцов.

Дифференциальную диагностику проводят с бугорковым сифилисом, туберкулоидной формой лепры, туберкулоидной формой кожного лейшманиоза, актиномикозом, дискоидной формой красной волчанки. При бугорковом сифилисе отмечают плотность бугорков, фокусность их расположения, отсутствие склонности к слиянию, отрицательные результаты при проведении диаскопии и пробы с зондом, образование мозаичного (неровного по рельефу и неравномерно пигментированного) рубца после разрешения бугорков, на котором никогда не возникают новые бугорки, относительную быстроту течения процесса (от нескольких недель до нескольких месяцев, а не годами), положительные серологические реакции в ряде случаев [реакции: иммунофлуоресценции (РИФ), иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) и РПГА]. Туберкулоидная форма лепры характеризуется отсутствием на пораженном участке кожи болевой и температурной чувствительности, полиморфностью высыпаний (пятнистыми, папулезными и бугорковыми элементами), плотноватой консистенцией узелков и бугорков, буровато-ржавым оттен-

ком, широким диапазоном трофических нарушений кожи, нахождением палочки Ганзена при микроскопическом исследовании тканевой жидкости лепром. Для диагностики туберкулоидной формы кожного лейшманиоза большое значение имеют анамнез (пребывание больного в эндемичной зоне), расположение бугорков вокруг рубца, образованного зажившей лейшманиомой, локализации бугорков на открытых участках кожи, их быстрое изъязвление с обильным гнойным отделяемым, образование вокруг лейшманиомы лимфангитов с четкообразными утолщениями и, наконец, обнаружение возбудителя. Бугорковые образования при актиномикозе встречаются не часто и характеризуются значительной плотностью, склонностью к слиянию и изъязвлению. Свищевые отверстия окружены плотным инфильтратом. В жидком гное имеются крошковатые включения желтоватого цвета — друзы актиномицетов. Некоторые формы туберкулезной волчанки (с шелушением и гиперкератозом при расположении в области носа и щек) могут напоминать СКВ. В таких случаях отсутствие фолликулярного гиперкератоза, нежность атрофического рубца, напоминающего папиросную бумагу, наличие на рубце бугорковых элементов говорит в пользу туберкулезной волчанки. Иногда приходится прибегать к гистологическому исследованию.

ПРОГНОЗ

Характерна длительность течения процесса. В одних случаях даже без лечения очаг поражения на протяжении многих лет может не проявлять тенденции к прогрессированию, в других — отмечают медленное распространение патологического процесса, который захватывает все новые участки кожного покрова. Последнему способствуют интеркуррентные заболевания, неблагоприятные условия жизни и другие факторы, ослабляющие защитные силы организма и снижающие его реактивность.

Скрофулодерма

СИНОНИМЫ

Колликвативный туберкулез.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Довольно частая форма туберкулеза кожи, регистрируемая почти исключительно в детском и юношеском возрасте. Различают первичную скрофулодерму, при которой поражение кожи возникает на любом участке кожного покрова вследствие гематогенного заноса туберкулезных микобактерий в кожу (чаще это одиночное поражение), и вторичную скрофулодерму (значительно чаще), при которой отмечают переход инфекции *per continuitatem* с пораженных туберкулезом лимфатических узлов, реже костей, суставов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется глубокими, расположенными в глубине кожи или в подкожной жировой клетчатке плотноватыми, овальной формы, безболезненными или слегка болезненными фиолетово-красными узлами, которые в дальнейшем размягчаются, спаиваются между собой в виде бугристых мягких конгломератов. Они расплавляются и абсцедируют с образованием фистул и язв. Язвы поверхностные, неправильной формы, с гладкими мягкими синюшными подрытыми краями, покрыты грануляциями и жидким крошащимся творожистым распадом. При их заживлении образуются типичные втянутые неровные мостовидные, с перемычками и ворсинками обезображивающие рубцы, описанные А.И. Поспеловым как «рубцы с мостиком», «мохнатые рубцы». Эти рубцы заслуженно называют поспеловскими (рис. 12-2).



Рис. 12-2. Колликвативный туберкулез кожи.

Предпочтительная локализация поражений: на боковых поверхностях шеи, в подчелюстных и надчелюстных областях, около ушных раковин, в надключичной и подключичной областях, в подмышечных впадинах и около суставов. Отмечают нередкое сочетание скрофулодермы с туберкулезным поражением костей, суставов, глаз, легких и другими формами поражений кожи (волчанкой, бородавчатым туберкулезом, лишаем золотушным).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывается на клинической симптоматике, результатах реакции Пирке (она резко положительна у детей старшего возраста при доброкачественном течении процесса и дает разноречивые результаты у детей младшего возраста). Учитывают данные анамнеза, результаты клинико-рентгенологического и гистологического исследований.

Дифференциальную диагностику проводят с сифилитическими гуммами, актиномикозом, хронической язвенной пиодермией и уплотненной эритемой Базена.

Сифилитические гуммы подвергаются только центральному распаду, образуют кратерообразные язвы, окруженные валом плотного инфильтрата, нередко сопровождаются положительными серологическими реакциями. Рубцы после гумм отличаются звездчатостью. Положительные РИФ и РИБТ служат подтверждением специфического процесса.

Актиномикоз с локализацией на шее или в подчелюстной области характеризуется крупными узлами полушаровидной формы довольно плотной, деревянистой консистенции. После их слияния образуется инфильтрат деревянистой плотности, в центре которого формируются свищевые отверстия, из которых выделяется жидкий гной с крошковатыми желтоватыми включениями (друзы).

Хроническая язвенная пиодермия, как правило, бывает у взрослых и характеризуется поверхностными и глубокими изъязвлениями с выраженной воспалительной реакцией в окружности язвы.

Уплотненную эритему Базена приходится дифференцировать с первичной скрофулодермой при локализации ее на голенях. Эритема Базена обычно симметрична, в виде плоского диффузного инфильтрата, редко изъязвляющегося.

ПРОГНОЗ

Заболевание хроническое, длится месяцами и годами с ремиссиями. Легкие случаи успешно излечиваются современными методами. В случаях далеко зашедшего язвенного процесса прогноз менее благоприятен.

Бородавчатый туберкулез кожи (*tuberculosis verrucosa cutis*)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание наблюдают большей частью у взрослых, мужчины болеют чаще. В основном заболевают лица, которые в соответствии с характером профессии непосредственно соприкасаются с туберкулезным материалом (трупами людей, животных, мясными тушами), — ветеринары, патологоанатомы, мясники, работ-

ники боен и др.) или больными, страдающими активными формами туберкулеза (обслуживающий медицинский персонал). В этих случаях заболевание возникает в результате суперинфекции. Больные, страдающие открытым туберкулезом легких, кишечника и других органов, могут заболеть бородавчатым туберкулезом в результате аутоинокуляции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поражение обычно локализуется на тыле кистей, пальцах рук, реже на стопах. Начинается с образования плотного, величиной с крупную горошину синюшно-красного цвета бугорка, который, разрастаясь, превращается в плоскую плотную бляшку с бородавчатыми разрастаниями и массивным гиперкератозом на ее поверхности. В развитом состоянии очаг бородавчатого туберкулеза кожи имеет три зоны: периферическую (фиолетово-красная каемка), среднюю (бородавчатые плотные возвышения, трещины, корки) и центральную (атрофический участок кожи с неровным, бугристым дном). При разрешении очаги рубцуются. В процесс нередко вовлекаются регионарные лимфатические сосуды и узлы. При надавливании на бородавчатые разрастания с боков из трещины появляются капельки гноя, выделяющиеся из подэпидермальных микроабсцессов. По периферии основного очага могут образовываться новые узелки и бляшки, которые постепенно сливаются между собой (рис. 12-3).

По разрешении активного процесса остается рубцовая атрофия, на этих участках, в отличие от волчанки, новых элементов не образуется. Общее состояние больных обычно удовлетворительное. Туберкулиновые реакции положительные у 80–96,3% больных.

У детей бородавчатый туберкулез возникает чаще в результате аутоинокуляции на месте травмы. В этих случаях возможно нарушение общего состояния с появлением лимфангитов и лимфаденита. В период регресса очаги рубцуются, но по периферии основного очага могут образовываться новые бугорки. На месте бывших очагов остаются атрофические рубцы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинической картины, локализации процесса, данных гистологического исследования, положительных результатах туберкулиновых проб и результатах прививки ткани морским свинкам.

Дифференциальный диагноз проводят с вульгарными бородавками, вегетирующей пиодермией, глубокими микозами, шиповидноклеточным раком кожи.

Вульгарные бородавки не имеют воспалительных изменений. Вегетирующая пиодермия протекает с выраженным воспалением, обильным гнойным отделяемым.

Бластомикоз, хромомикоз, споротрихоз характеризуются наличием мягкого, сочного инфильтрата и своеобразного отделяемого. Диагноз этих глубоких микозов подтверждается результатами бактериоскопии, бактериологии и гистологического исследования.



Рис. 12-3. Бородавчатый туберкулез кожи.

Спиноцеллюлярный рак располагается асимметрично в области естественных отверстий и быстро подвергается язвенному распаду.

ПРОГНОЗ

Прогноз обычно благоприятный, хотя течение болезни может быть длительным и хроническим.

Язвенный туберкулез кожи и слизистых оболочек (*tuberculosis ulcerosa cutis et mucosae*)

СИНОНИМЫ

Милиарный язвенный туберкулез кожи (слизистых оболочек), вторичная туберкулезная язва, туберкулез естественных отверстий.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Это редкая форма туберкулеза кожи, наблюдаемая у больных с активным туберкулезом внутренних органов (легких, гортани, кишечника, почек), обусловлена аутоинокуляцией. Заболевание чаще всего локализуется у естественных отверстий, в месте перехода кожи в слизистые оболочки: области рта, носа, ануса, гениталий. У этих больных микобактерии туберкулеза выделяются с мокротой, мочой, калом и инокулируются в кожу или слизистые оболочки.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Мелкие (с булавочную головку) желтовато-красные узелки быстро превращаются в пустулы, которые вскрываются и сливаются, образуя мелкие язвы с фестончатыми мягкими, слегка подрытыми краями бледно-красного цвета и неровным зернистым дном, имеющим вялые серые грануляции, часто кровоточащие, покрытые скудным серозно-гнойным налетом. На дне и вокруг язв вновь образуются казеозно перерожденные желтого цвета туберкулезные бугорки (зерна Трела), за счет которых происходит углубление и серпигинизирующее распространение очагов. Язвы характеризуются резкой болезненностью, что затрудняет прием пищи, физиологические отправления: дефекацию, мочеиспускание.

При бактериоскопии обнаруживают большое количество микобактерий. Из-за истощения иммуногенеза и состояния анергии туберкулиновые реакции у этих больных обычно отрицательны.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Основывается на клинической картине, наличии активного туберкулеза внутренних органов, зерен Трела, резкой болезненности, обнаружении микобактерий.

Дифференциальная диагностика проводится с язвенными сифилидами вторичного сифилиса, учитывая плотную консистенцию их краев и дна, нахождение бледных трепонем в отделяемом, другие клинические симптомы вторичного сифилиса и результаты серологических реакций.

Бугорки третичного сифилиса образуют язвы правильной округлой формы с плотными валикообразными краями, отличающиеся отсутствием болезненности.

При изъязвленной форме туберкулезной волчанки по периферии язвенных поверхностей имеются характерные люпомы с характерными феноменами зонда и яблочного желе. Учитываются положительный результат туберкулиновых проб, общее хорошее самочувствие.

Язвы мягкого шанкра протекают с острыми воспалительными явлениями, обильным гнойным отделяемым, возникновением отсевов по периферии язв, нередким наличием воспалительного регионарного лимфаденита. При лабораторном исследовании находят стрептобациллы Дюкрея–Унны–Петерсена.

Спиналиомы отличаются уплотненными краями язв, дискообразной твердостью лимфатических узлов, положительной цитологией (атипические клетки).

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от течения туберкулеза внутренних органов. В настоящее время в связи с успехами в терапии общего туберкулеза улучшился прогноз язвенного туберкулеза кожи и слизистых оболочек.

ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ ФОРМЫ

Лихеноидный туберкулез

СИНОНИМЫ

Лишай золотушных.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание нередко возникает у ослабленных детей, страдающих активным туберкулезом легких, лимфатических узлов или костно-суставного аппарата. Лишай золотушных может возникнуть при активном лечении туберкулезной волчанки за счет диссеминации продуктов распада бацилл.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Рассеянные или сгруппированные фолликулярные, мелкие плоские или конусовидные папулезные узелки серовато-красноватого цвета или цвета нормальной кожи. На поверхности узелков могут быть мелкие чешуйки. Высыпания располагаются преимущественно симметрично на боковых поверхностях туловища, ягодицах, лице, изредка на слизистой оболочке губ. Они спонтанно исчезают, однако через некоторое время снова рецидивируют. Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют. После лечения туберкулеза внутренних органов рецидивы на коже не наступают. На месте разрешившихся папул остается небольшая пигментация или мелкие атрофические рубчики. Реакция Пирке положительная.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывается на наличии очагов органного туберкулеза и положительной накожной туберкулиновой реакции Моро у 100% больных.

Дифференциальный диагноз проводят с другими лихеноидными высыпаниями, в частности с блестящим лихеном и красным плоским лишаем. Для блестящего лихена и красного плоского лишая характерны полиморфная реакция, блеск папул и отсутствие фолликулярных элементов. Кроме того, высыпания красного плоского лишая сопровождаются зудом.

Папулонекротический туберкулез кожи (*tuberculosis cutis papulonecrotica*)

СИНОНИМЫ

Папулонекротический туберкулид.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Папулонекротический туберкулез развивается обычно в детском или юношеском возрасте, локализуясь на разгибательных поверхностях конечностей, туловище и лице. Основными морфологическими проявлениями являются многочисленные, сгруппированные, плотные, буровато-фиолетового цвета узелки размером с конопляное зерно. В центре их образуются некротические



Рис. 12-4. Папулонекротический туберкулид кожи. На предплечье видна положительная внутрикожная проба с туберкулином.

корочки. В дальнейшем на месте узелков остаются мелкие поверхностные округлые язвочки, после заживления которых остаются штампованные рубчики, окаймленные фиолетовым ободком. Эволюция отдельных очагов и их рубцевание длятся 4–8 нед. Высыпания появляются приступообразно, поэтому можно найти элементы, находящиеся в разных стадиях развития. Заболевание протекает с рецидивами обычно ранней весной и зимой, летом не проявляется. Папулонекротический туберкулез нередко сочетается с туберкулезом лимфатических узлов, легких, костей, индуративной эритемой. Туберкулиновые пробы, как правило, положительны (рис. 12-4).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают несколько разновидностей папулонекротического туберкулеза.

• Акнит (*acnitis*) — папулезная форма, возникающая у детей в препубертатном и пубертатном периодах и внешне напоминающая вульгарные угри. Элементы сыпи появляются симметрично на лице, реже на коже груди и разгибательных поверхностях верхних конечностей, оставляют после изъязвления глубокие рубцы.

• *Folliclis* — глубокая пустулезная разновидность, проявляющаяся фолликулярными пустулами на коже туловища и нижних конечностей у подростков и юношей.

• *Acne cachecticorum* — папулопустулы с характерными кратероформными язвами и оспенноподобными рубцами. При данной разновидности туберкулиновые пробы отрицательны, что связано с низкой иммунологической реактивностью организма этих больных.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Элементы сыпи располагаются преимущественно на коже предплечий, бедер, голеней, ягодиц, лица, туловища. Папулы разрешаются формированием штампованных рубчиков. У ослабленных, астенизированных больных возможно появление более крупных уплотненных элементов, представляющих папулонекротический туберкулез, трансформирующийся в уплотненную эритему Базена. В этих случаях некротизация и изъязвление менее выражены. Локализуется процесс чаще в области голеней. Заболевание протекает с рецидивами обычно ранней весной и поздней осенью. Папулонекротический туберкулез нередко сочетается с туберкулезом лимфатических узлов, легких, костей. Туберкулиновые пробы положительные.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностике способствуют наличие характерных штампованных рубчиков, локализация элементов, результаты туберкулиновых проб и гистологических исследований.

Дифференциальную диагностику проводят в основном с некротическим васкулитом, что возможно только на основании гистологического исследования, при котором обнаруживают типичные туберкулоидные изменения в поверхностном слое дермы у больных папулонекротическим туберкулезом.

Милиарный туберкулез кожи

СИНОНИМЫ

Милиарная диссеминированная волчанка.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически заболевание проявляется высыпанием на коже лица отдельно расположенных бугорков, не сливающихся, размером с мелкую горошину, чечевицу. Консистенция их тестоватая и, подобно туберкулезной волчанке, бугоркам свойственен положительный феномен зонда. При диаскопии также выявляется симптом яблочного желе. Отличаются бугорки от туберкулезной волчанки наличием центрального очага некроза, напоминающего пустулу, и характером течения. Они быстро разрешаются, оставляя легкую пигментацию или едва заметные поверхностные атрофические рубчики. Болеют чаще женщины молодого возраста.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основывается на клинической картине высыпаний, наличии казеозного некроза бугорка.

Заболевание дифференцируют с папулезным сифилидом, папулонекротическим туберкулезом.

Миллиарные папулезные сифилиды имеют выраженную плотность, сочетаются с другими специфическими симптомами и положительными данными серологических реакций.

Папулонекротический туберкулез кожи возникает в более раннем возрасте у детей и подростков, высыпания не столь множественны, более плотные, феномены зонда и яблочного желе отрицательны.

Индуративная эритема Базена (*erythema induratum Bazin*)

СИНОНИМЫ

Болезнь Базена, индуративный туберкулез кожи.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевают обычно женщины молодого возраста, нередко страдающие одной из форм туберкулеза (легких, лимфатических узлов, скрофулодермой, папулонекротическим туберкулезом). Проявлению заболевания способствуют сопутствующие расстройства кровообращения (акроцианоз, варикозное расширение вен), охлаждение нижних конечностей. Осенью и зимой возможны рецидивы заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Индуративная эритема клинически проявляется плотными, глубоко расположенными, медленно увеличивающимися узлами или плоскими обширными инфильтратами синюшно-красного цвета размером от лесного ореха до томата. Узлы залегают глубоко в коже и подкожной клетчатке. Они, как правило, симметричны, преимущественно локализуются на голенях, бедрах, ягодицах, верхних конечностях. Может поражаться слизистая оболочка рта и носоглотки. Через несколько недель или месяцев узлы начинают регрессировать, оставляя после себя кольцевидную атрофию и пигментацию. В части случаев очаги при слиянии подвергаются центральному расплавлению с образованием безболезненных фисту-

лезных изъязвлений с подрытыми краями, покрытыми грязно-серыми грануляциями (гетчинсоновская форма). После заживления язв остаются атрофические пигментированные рубцы.

Без лечения заболевание длится месяцами и даже годами, рецидивируя в холодное время года. Узлы могут осложняться лимфангитами, локализующимися радиарно по ходу сосудов. Индуративный туберкулез кожи развивается как гиперергическая форма воспаления при хорошо выраженном иммунитете, поэтому туберкулиновые тесты положительны приблизительно у 60–70% больных.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят с учетом клинико-гистологических данных. Наибольшие трудности представляет дифференциальный диагноз с узловатой эритемой и скрофулодермой при их локализации на голенях.

Узловатая эритема характеризуется узлами на передней поверхности голеней без наклонности к распаду и изъязвлению. У больных не находят очагов туберкулеза, реакция Пирке отрицательна. В сложных случаях учитывают эффективность специфического лечения.

Для скрофулодермы характерны мягкая консистенция узлов в основании изъязвленных участков, лоскутообразность краев язв, наличие свищевых ходов.

При гуммозных сифилидах отсутствуют субъективные ощущения, имеются хрящевидная плотность узлов и другие симптомы сифилитической инфекции.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных туберкулезом кожи должно быть комплексным, непрерывным, длительным. Его проводят с учетом теоретических основ химиотерапии при туберкулезе. Этиологическое лечение сочетается с патогенетическим.

Антибактериальную терапию проводят туберкулостатическими препаратами [Хоменко А.Г., 1996].

- Изониазид — чистый гидразид изоникотиновой кислоты. Назначают внутрь в суточной дозе 0,6–0,9 г (в 1–2 приема), детям — по 0,006–0,012 г на 1 кг массы тела в сутки (в 1–2 приема). Этот препарат при туберкулезе наиболее эффективен.
- Фтивазид — отечественный препарат гидразида изоникотиновой кислоты, показан при всех формах туберкулеза кожи. Терапевтическая доза для взрослых стационарных больных — от 1 до 1,5 г в день (2–3 раза по 0,5 г). В амбулаторной практике суточная доза препарата составляет 0,75–1,0 г. На курс лечения при хорошей переносимости назначают 150–200 г фтивазида. При заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем, а также при нарушениях функций печени и почек доза фтивазида — не более 0,5 г в сут. Детям назначают от 20 до 30 мг на 1 кг массы тела.
- Рифампицин — антибиотик широкого спектра действия с высокой туберкулостатической активностью, но быстрым нарастанием устойчивости к нему микобактерий. Назначают внутрь натощак в суточной дозе 600 мг (по 300 мг 2 раза в день), детям — по 8–10 мг на 1 кг массы тела в сутки, но не более 0,45 г. Побочные реакции (потеря аппетита, тошнота, диспепсические расстройства) возникают редко и обычно не требуют прекращения лечения.
- Стрептомицин оказывает терапевтическое действие при всех формах кожного туберкулеза. Суточную дозу препарата для лечения взрослых больных (0,5–1,0 г) можно вводить в 1 прием. Дозы выше 0,5 г в сут назначают только в стационаре. Стрептомицин вводят также в очаги поражения по 0,1; 0,2; 0,3 г в зависимости от их величины один раз в 4–6 дней, при этом суммарная доза антибиотика (внутримышечно и внутрикожно) не должна превышать 1 г в сут.

В случае появления звона в ушах при лечении стрептомицином в суточной дозе 1 г препарат следует временно отменить или резко сократить дозу.

- Канамицин — антибиотик широкого спектра действия, равен стрептомицину по туберкулостатической активности, но более токсичен. Назначают внутримышечно по 0,5–1,0 г 1 раз в день, суточная доза для детей и подростков составляет 10–20 мг/кг, но не более 0,5 г для детей и 0,75 г — для подростков. Для профилактики невритов показана пантотеновая кислота.
- Амикацин для взрослых и детей по 10 мг/кг 2–3 раза в сут в/м, в/в 7–10 дней.
- Канамицин: взрослым — по 1,0 мг/кг 1 раз в сут в/м, в/в, в полости; детям — по 15 мг/кг в/м 1 мес и более 1 раз в сут 6 дней в нед (на 7-й день — перерыв).
- Этамбутол принимают внутрь однократно. Доза для взрослых — 25 мг/кг, для детей — 20–25 мг/кг в сут, но не более 1 г. В процессе лечения необходим контроль органов зрения.
- Этионамид — синтетический препарат, рекомендуется вместо парааминосалициловой кислоты в комбинации со стрептомицином, изониазидом, циклосерином в виде таблеток по 0,25 г — по 1 таблетке 3 раза в день. Детям назначают по 0,01–0,02 г/кг в сут через 1 ч после еды или в свечах по 0,25 г 3 раза в день. Диспепсические расстройства, возникающие при приеме этионамида, могут быть ослаблены одновременным применением никотинамида по 0,05 г 3 раза или никотиновой кислоты по 0,05 г 3 раза в сут, а также висмута нитрата основного* по 0,5 г 3 раза в день.
- Пиразинамид используют при устойчивости микобактерий туберкулеза к препаратам группы гидразида изоникотиновой кислоты. Назначают вместо них или вместе с тубазидом по 0,5 г 3–4 раза в сут или по 0,75–1,0 г 2 раза в день. Для уменьшения токсического действия на печень рекомендуют прием метионина по 0,5 г 3 раза в сут. Детям препарат назначают по 20–30 мг/кг, но не более 1,5 г в сут.
- Парааминосалициловая кислота: с лечебной целью применяют натриевую соль парааминосалициловой кислоты и кальциевую соль парабензоламиносалициловой кислоты (бепаск*). Парааминосалициловую кислоту назначают перорально в суточной дозе 9–12 г (детям — 0,15–0,2 г/кг), а также местно в виде 25% мази. Препарат усиливает действие стрептомицина. Бепаск* применяют при непереносимости парааминосалициловой кислоты, его действие основано на том, что при попадании в организм от него отщепляется парааминосалициловая кислота. Назначают бепаск* в порошках по 2 г 4 раза в сут; порошок размешивают в 0,5 стакана щелочной минеральной воды.

При проведении антибактериальной терапии можно наблюдать побочные явления аллергического, токсико-аллергического, токсического характера, для устранения которых используют противовоспалительные, антигистаминные, а в тяжелых случаях — глюкокортикоидные препараты (при шоке — в комбинации с сердечными средствами, адреналином). Туберкулостатики не отменяют только в случае легко протекающих реакций и при эффективности принятых мер.

Для повышения эффективности используют комбинированную антибактериальную терапию, что значительно снижает скорость развития лекарственной устойчивости и позволяет проводить длительное лечение больных. Кроме того, благодаря различному механизму действия отдельных антибактериальных препаратов их совместное применение приводит к синергическому действию, которое может быть выявлено как *in vitro*, так и *in vivo*.

Основной курс антибактериальной терапии желательно проводить в условиях специализированного стационара (санатория) или отделения для больных внелегочными формами туберкулеза, где обеспечивают необходимый лечебно-охранительный режим.

Начинать лечение следует с трех препаратов: стрептомицина или его производных, парааминосалициловой кислоты, фтивазида или тубазида. Через 3 мес стрептомицин можно отменить, так как его действие наиболее выражено при свежих воспалительных изменениях, а также для предотвращения побочного ототоксического влияния препарата. Парааминосалициловую кислоту следует заменить бепаском*, который лучше переносится больными. При хорошей переносимости и эффективности такое лечение можно проводить до окончания основного курса, который продолжают 10–12 мес. При явлениях быстрой инактивации препаратов группы гидразида изоникотиновой кислоты, устойчивости к туберкулостатикам или непереносимости возможны другие комбинации противотуберкулезных препаратов (табл. 12-1).

Таблица 12-1. Схема противотуберкулезной терапии

Препарат	Суточная доза на 1 кг массы тела, мг	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц	4-й месяц	5-й месяц	6-й месяц	Дополнительно
Лечение четырьмя препаратами								
Изониазид	5	+	+	+	+	+	+	30 мг пиридоксина
Рифампицин	10	+	+	+	+	+	+	–
Этамбутол	20	+	+	–	–	–	–	–
Пиразинамид	30	+	+	–	–	–	–	–
Лечение тремя препаратами								
Изониазид	5	+	+	+	+	+	+	30 мг пиридоксина
Рифампицин	10	+	+	+	+	+	+	–
Этамбутол	20	+	–	–	–	–	–	–

Патогенетическая терапия включает витамины, десенсибилизирующие средства, физиотерапевтическое воздействие, климатические факторы, лечебное питание, различные симптоматические средства. В комплексном лечении больных диссеминированными формами туберкулеза кожи при упорном течении заболевания, плохой переносимости медикаментозных средств, гиперергических туберкулиновых пробах, параспецифических аллергических реакциях (узловатой эритеме, кольцевидной гранулеме, волчаночных реакциях и т.д.) можно на короткий срок назначить глюкокортикоиды (например, преднизолон в дозе 30 мг в сут в течение 2 нед с постепенным снижением дозы на 5 мг в нед). Во избежание обострения заболевания при отмене препарата в последнюю неделю терапевтического курса и в течение недели после его отмены следует назначать антигистаминные средства. Можно использовать производные преднизолона (дексаметазон) в дозах, соответствующих преднизолону. В целях иммунокоррекции применяют интерферон, стимулирующий продукцию интерлейкинов глютаксим по 60 мг/сут (30 мг 2 раза) ежедневно в течение 2 мес. Полиоксидоний — взрослым в/м, в/в капельно по 6–12 мг/сут однократно, ежедневно, через день или 1–2 раза в нед, 5–7 инъекций. Детям от 6 мес – по 0,1–0,15 мг/кг в сут однократно в течение 10 дней в/м.

Из физиотерапевтических методов назначают электрофорез 10% раствора натрия тиосульфата (на очаги уплотненной эритемы при выраженной плотности элементов и упорном течении процесса), ультрафиолетовое местное и общее облучение при туберкулезной волчанке по общепринятым методикам в субэритемных дозах. Используют климатические факторы, главным образом гелиотерапию. При рассеянных формах гиперинсоляция противопоказана. Имеет значение и лечебное питание. Больным назначают стол № 11. Величину рациона

соотносят с энергозатратами больного, возрастом, исходной массой тела и проводимым лечебным режимом. Белки, витамины и соли кальция — главные пищевые компоненты в питании больных, их количество должно быть повышено по сравнению с нормой в среднем на 30%. К патогенетическим средствам при рассеянных формах туберкулеза кожи относят препараты, улучшающие периферическое кровообращение: трибенозид, эскузан* и др., которые надо принимать в течение 1–2 мес. Витамин D_2, ранее широко применявшийся для лечения больных туберкулезной волчанкой, в настоящее время практически не назначают вследствие возможных побочных явлений, а также в связи с наличием более эффективных туберкулостатиков. При рассеянных формах туберкулеза кожи витамин D_2 противопоказан.

Местное лечение при туберкулезе кожи не имеет практического значения. В ряде случаев при торпидном лечении язвенных форм уплотненной эритемы Ю.Г. Жаров и соавт. (1984) рекомендуют применять фибринную пленку, 5% раствор опиниазида, усниновую кислоту (1% водно-спиртовой или 0,5% масляный раствор натрия уснината с добавлением 2% анестезина), цинк-желатиновые повязки. Местные прижигающие средства, использовавшиеся ранее при туберкулезной волчанке, в настоящее время не рекомендуют, так как они приводят к образованию грубых, обезображивающих рубцов. Хирургическое лечение применяют в основном при колликвативном туберкулезе. Оно заключается в удалении казеозноизмененных лимфатических узлов, обезображивающих рубцов, вскрытии гнойных карманов и натечников. Весь операционный материал должен направляться на гистологическое исследование и посев на питательные среды.

Для получения стойкого клинического излечения, помимо основного курса лечения, необходимо 3–4 мес после окончания основного курса, второй курс — через 9 мес после окончания первого. При туберкулезной волчанке профилактическое лечение проводят в течение 3 лет специфическими препаратами курсами по 2 мес. Больным с рассеянными формами профилактическое лечение показано в количестве двух курсов в течение 3–4 мес. Поскольку рецидивы у больных папулонекротическим туберкулезом и уплотненной эритемой чаще возникают в холодное время года, желательно приурочить начало лечения к этому периоду. Лиц, болевших волчанкой и скрофулодермой, после клинического излечения необходимо систематически наблюдать в течение 5 лет.

Для больных кожным туберкулезом в период между противотуберкулезными курсами лечения важно проведение общеоздоровительных мероприятий, в частности, санаторно-курортное лечение.

ПРОФИЛАКТИКА И ОРГАНИЗАЦИЯ ДИСПАНСЕРНОЙ ПОМОЩИ

Организация борьбы с туберкулезом кожи предусматривает, помимо санитарно-профилактических мероприятий и специфической профилактики общего туберкулеза, возможно более раннее выявление болезни при периодических медицинских осмотрах населения, а также среди больных активным туберкулезом легких и его внелегочными формами.

Больных туберкулезом кожи ставят на учет в противотуберкулезные учреждения. В этих учреждениях проводят основное и противорецидивное лечение (вместе с диспансерным наблюдением). В специализированные стационары (люпозории), а также в стационары, имеющие койки для больных туберкулезом кожи, принимают больных с любыми активными формами туберкулеза кожи, впервые диагностированными; с обострениями и рецидивами туберкулезного процесса; нуждающихся в проведении курса противорецидивной терапии. Срочной госпитализации подлежат больные, у которых развитие туберкулезного процесса кожи может вызвать нарушение функции какого-либо важного органа или тяжелый косметический дефект.

Раннее выявление больных туберкулезом кожи осуществляется путем проведения профилактических осмотров лиц, страдающих активным легочным и внелегочным туберкулезом (взрослые и дети), детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции, а также лиц, находящихся в контакте с больными, особенно бациллярными формами туберкулеза.

Подлежат обследованию на наличие туберкулеза кожи с применением рентгенологических, бактериологических и других лабораторных методов больные хроническими дерматозами, длительное лечение которых не дало положительного результата. Это, прежде всего, больные с инфекционными и паразитарными заболеваниями, особенно больные сифилисом, глубокими микозами, лейшманиозом, а также с атипичными вариантами СКВ, саркоидозом, глубокими и некротическими васкулитами, включая и вариолиформный парапсориаз. Должны быть обследованы больные с новообразованиями кожи, с инфильтративными и деструктивными болезнями слизистых оболочек рта и носоглотки, одонтогенной гранулемой, а также дети с длительно существующими себорейными, лихеноидными поражениями кожи, с торпидно протекающими лимфаденитами неясной этиологии. Обследование больного могут проводить дерматолог и специалисты общей медицинской сети. Результаты обследования должны содержать заключение фтизиодерматолога.

Противотуберкулезные диспансеры должны осуществлять ежегодные плановые осмотры лиц с повышенным риском заболевания туберкулезом: детей и подростков в период «виража» туберкулиновых реакций; контингенты детских учреждений для инфицированных детей; лиц, находящихся в контакте с бациллярными больными; взрослых и детей, состоящих под наблюдением противотуберкулезных учреждений в различных группах диспансерного учета; лиц, ранее перенесших туберкулез независимо от локализаций, с гиперергическими реакциями на туберкулин, а также работающих в неблагополучных по туберкулезу хозяйствах крупного рогатого скота; своевременную госпитализацию всех впервые выявленных больных туберкулезом, а также больных с активными формами, обострениями и рецидивами заболевания. На врачебных конференциях совместно с врачами общей лечебной сети противотуберкулезные диспансеры проводят разбор случаев выявления больных с запущенными формами туберкулеза кожи.

Учитывая незначительную контагиозность больных туберкулезом кожи и нежелательность их суперинфицирования, пребывание их в стационарах вместе с больными открытой формой туберкулеза легких недопустимо. В целях профилактики генерализации туберкулезного процесса больные туберкулезом кожи должны лечиться во внелегочных стационарах и санаториях.

Одним из основных разделов диспансерной помощи больным туберкулезом кожи является организация правильного учета больных — их учитывают в V группе диспансерного учета.

- В группу V-а входят больные с активными клиническими проявлениями. Они получают основной курс лечения, который продолжают от 10 мес до 1–2 лет.
- Группу V-б составляют пациенты в стадии клинического излечения (ликвидации активных клинических и морфологических проявлений). Таким больным проводят противорецидивное лечение: с локализованными формами — в течение 5 лет по 2 курса в год (всего 10 курсов) — 2 мес весной и 2 мес осенью; с диссеминированными формами — в течение 3 лет (6 курсов).
- В группу V-в входят больные, у которых наступило клиническое излечение (стойкая ликвидация активных клинических и морфологических проявлений кожно-туберкулезного процесса), подтвержденное гистологическим исследованием. Активное диспансерное наблюдение больных этой группы продолжают в течение 5 лет с двукратным (в течение года) врачебным контролем, после чего больные могут быть сняты с учета.

В VII группу учета по фтизиодерматологии могут быть отнесены следующие лица: переболевшие той или иной формой туберкулеза кожи, получившие полноценное противотуберкулезное лечение, снятые с учета с заключением о клиническом излечении, но имеющие серьезные функциональные и косметические дефекты, устранение которых требует пластических и восстановительных операций. К последствиям туберкулезного процесса (главным образом, после перенесенной туберкулезной волчанки и скрофулодермы) относят рубцовые изменения со стойким выворотом век (эктропион) с последующим развитием конъюнктивита и дакриоцистита; мутилирующий процесс в тканях носа, ведущий к разрушению кончика носа («птичий клюв»), кожной и хрящевой перегородки, сужению или исчезновению носовых ходов; рубцовые изменения тканей рта, дающие выраженное сужение ротового отверстия; мутилирующий процесс, ведущий к разрушению тканей ушной раковины и рубцовому сужению слухового прохода; мутилирующие процессы на конечностях; слоновость конечностей; процессы разрушения и рубцевания на слизистых оболочках рта, носоглотки, десен, а также ведущие к нарушениям функций дыхания, приема пищи, глотания; любые другие рубцовые, атрофические и прочие изменения, нарушающие внешний облик человека и функции его органов.

Лиц, заболевших той или иной формой туберкулеза кожи в доантибактериальный период, у которых процесс утратил активность (регрессировал) без применения антибактериальных средств, также относят к этой группе учета. Больные VII группы должны регулярно посещать кабинет туберкулеза кожи областного противотуберкулезного диспансера не реже 1 раза в год.

Показания для снятия с учета больных туберкулезом кожи:

- полное рассасывание туберкулезных очагов кожи или формирование на их месте окрепшего рубца;
- подтверждение заживления или рубцевания этих очагов заключительным гистологическим исследованием образца ткани;
- нормализация легочного или внелегочного туберкулезного процесса, устанавливаемая клинико-лабораторно-рентгенологическим обследованием;
- проведение полноценной антибактериальной и патогенетической терапии туберкулеза кожи и заключение о клиническом излечении;
- отсутствие в период пятилетнего активного диспансерного наблюдения в группе учета рецидивов туберкулезного процесса кожи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Авербах М.М. Иммунология и иммунопатология туберкулеза. — М.: Медицина, 1976. — 309 с.

Иванов О.Л. и др. Туберкулез — кожные и венерические болезни. — М.: Шико, 2002. — 144 с.

Поздняков О.Л. Туберкулез кожи. Лечение кожных болезней. — М.: Медицина, 1990. — 199 с.

Choudhury A.M., Ara S. Cutaneous tuberculosis, a study of 400 cases // Bangladesh Med. Res. Counc. Bull. — 2006, Aug. — N 32(2). — P. 60–65.

Fanlo P., Tiberio G. Extrapulmonary tuberculosis // An. Sist. Sanit. Navar. — 2007. — N 30. — Suppl. 12. — P. 143–162.

Kilic A., Gul U. Saylu S. et al. Scrofuloderma:a forgotten disease? // Skinmed. — 2007, Nov–Dec. — N 6(6). — P. 303–304.

Motswaledi M.H., Doman C. Lupus vulgaris with squamous cell carcinoma // J. Cutan. Pathol. — 2007, Dec. — N 34 (12). — P. 939–941.

Olson D.P., Day C.L., Magula N.P. et al. Cutaneous extensively drug-resistant tuberculosis // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2007, Sep. — N 77(3). — P. 551–554.

Глава 13

Лепра

Лепра (болезнь Гансена, гансеноз, хансениаз, проказа) — хроническое инфекционное заболевание человека, вызываемое микобактериями лепры, характеризуемое гранулематозным поражением кожи, слизистой оболочки верхних дыхательных путей, периферической нервной системы, костно-мышечной системы и внутренних органов. В случае поздней диагностики болезнь приводит к тяжелой инвалидизации.

Лепра — одна из древнейших инфекций, известных человечеству. Ее первые описания встречаются еще в древнеиндийских ведах (XV–X вв. до н.э.). Прародиной лепры считают Юго-Восточную Азию и Центральную Африку, откуда болезнь распространилась по всему миру. На территорию Российской империи лепра проникла из сопредельных стран в результате развития торговых отношений и военных походов. Сформировалось несколько сравнительно ограниченных эндемических очагов в Центральной Азии, Сибири, Дальнем Востоке, Нижнем Поволжье и Северном Кавказе, Закавказье, на Украине и в Прибалтике. На территории современной РФ наибольшее количество больных зарегистрировано в Астраханской области. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире регистрируют до 300 тыс. новых случаев заболевания, общее число активных больных — около миллиона человек. В РФ заболеваемость лепрой носит спорадический характер; на 1 января 2008 г. состоят на учете немногим более 500 человек. Лепра — заболевание с ярко выраженным социальным компонентом.

Борьба с лепрой — одна из сложных проблем здравоохранения из-за длительности и неопределенности инкубационного периода (в среднем 5–7 лет, а иногда десятилетия), затяжного течения заболевания и медленного регресса под влиянием лечения (терапия современными средствами в зависимости от формы и стадии болезни имеет продолжительность от 6 мес до 2 лет и более), высокой частоты и тяжести развивающихся осложнений, вызывающих инвалидность, отсутствия специфической вакцины.

Возбудитель лепры был описан норвежским врачом А. Гансеном в 1874 г. Микобактерии *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) — грамположительные, кислото- и спиртоустойчивые палочки длиной 2–7 мкм, диаметром 0,2–0,5 мкм, окрашиваются по методу Циля–Нильсена в красный цвет, размножаются поперечным делением. По форме, размерам и тинкториальным свойствам *M. leprae* близки к возбудителю туберкулеза (рис. 13-1–13-3).



Рис. 13-1. Лепроматозный тип лепры. Массивный гранулематозный инфильтрат состоящий в основном из макрофагов различной степени вакуолизации (окраска гематоксилином и эозином, ×100) [из коллекции A.R. Verhagen (CIBA)].



Рис. 13-2. Деление *M. leprae* путем образования поперечной перегородки, врастающей от периферии к центру.

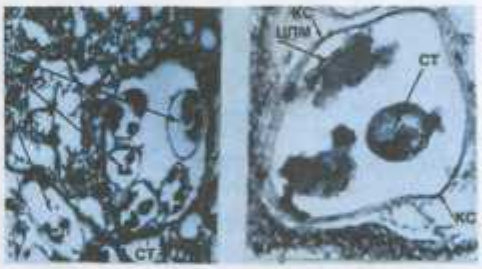

Рис. 13-3. Разрушенные *M. leprae* в фаголизосоме фагоцита (видны спороподобные тельца).

Единственным источником инфекции при лепре считали больного человека, однако в последние годы все больше исследователей подтверждают возможность заражения от различных животных (описана лепра буйволов, обезьян, девятипоясных броненосцев). Не сбрасывают со счетов также почвенную и водную теории заражения лепрой, согласно которым *M. leprae* — почвенный хемоаутотроф и может существовать как в организме человека, так и в почве, которая и выступает в качестве альтернативного источника инфекции.

M. leprae отличает длительный цикл размножения, время их генерации в тканях экспериментально зараженных животных составляет около 12 сут. Во второй половине XX в. были достигнуты успехи в разработке воспроизводимых экспериментальных моделей лепры на лабораторных животных. В 1960 г. К. Шепард сообщил об ограниченном локальном размножении *M. leprae*, введенных интраплантарно мышам, а в 1971 г. В.Ф. Киршхаймер и Е.Е. Шторс получили генерализованный лепроматозоподобный процесс при заражении девятипоясных броненосцев (*Dasypus novemcinctus, Linn*).

ПАТОГЕНЕЗ

Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный, вместе с тем не исключают и другие пути заражения (через поврежденные кожные покровы,

укусы кровососущих насекомых). Микобактерии лепры попадают в клетки эндотелия сосудов и оседают в шванновских клетках кожных нервов, к которым они имеют тропность, объясняемую сходством антигенов *M. leprae* и ткани периферических нервов, где и происходит длительный период их адаптации и размножения. Инфекционный процесс сопровождается клеточной реакцией воспалительно-гранулематозного характера, развивающейся в соединительной ткани ретикулогистиоцитарной системы. Особенности патогенеза лепры обусловлены внутриклеточным паразитированием возбудителя и низкой иммуногенностью антигенов *M. leprae*, а также наличием дефектов функционирования макрофагального звена и Т-лимфоцитов организма-хозяина. При выраженной сопротивляемости возникает туберкулоидная гранулема, при ареактивности — макрофагальная, при неопределенном характере реактивности — промежуточные формы заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления лепры отражают баланс, который складывается в инфицированном организме между размножением возбудителя и клеточно-опосредованным иммунным ответом хозяина. К основным признакам, определяющим лепру, относят:

- ✧ характерное поражение кожного покрова;
- ✧ утолщение пораженных периферических нервов;
- ✧ нарушения различных видов чувствительности кожи;
- ✧ наличие кислотоустойчивых микобактерий в мазках из скарификатов кожи и соскобов со слизистой оболочки носа, а также в тканевых срезах биоптата кожных поражений.

При подозрении на лепру, прежде всего, уточняют эпидемиологический анамнез: имелись ли контакты с больными лепрой, не проживал ли обследуемый в эндемичных по лепре регионах. Проводят осмотр всего кожного покрова, лучше при дневном рассеянном свете, пользуясь при необходимости лупой. Обращают внимание на изменения окраски кожи, особенно на лице, состояние бровей (разреженность, выпадение волос), наличие эритемы, акроцианоза, сыпи, полиаденита, отека и пастозности лица, тыла кистей и стоп, трофические расстройства (нарушение пото- и салоотделения, сухость кожи, утолщение и ломкость ногтей), пузыри на голенях и предплечьях, заканчивающиеся рубцами, парезы нервов и деформации конечностей (чаще всего контрактура V, IV и III пальцев руки), атрофии мышц кистей и стоп, незаживающие панарации, остеомиелиты, невриты, полиневрит с поражением верхней ветви лицевого нерва, хронические язвы стоп.

Необходимо установить характер и длительность существования высыпаний (эритематозные, гипер- и гипопигментные пятна, папулы, инфильтраты, бугорки, узлы), обратить внимание на отсутствие болевых ощущений при случайных ожогах и ранах, наличие нерезко выраженных контрактур пальцев кистей. Большое значение имеют анамнестические данные о продромальных симптомах: слабость в конечностях, трудность при ходьбе и удержании предметов, заложенность носа и носовые кровотечения, парестезии и боли по ходу нервов, а также присутствующие общие симптомы — лихорадка, боль в суставах, артриты, миозиты, лимфадениты.

В основе современной классификации лепры (классификация Ридли–Джоплинга, 1966) лежит деление больных в зависимости от состояния их иммунологической реактивности по отношению к *M. leprae*, отражаемой в клинических проявлениях, а также в данных гистопатологических, бактериоскопических и иммунобиологических исследований. Лепрозный процесс рассматривают как непрерывный спектр иммунопатологических изменений между туберкулоидным (*Tuberculoid type* — TT) и лепроматозным (*Lepromatous type* — LL) типами лепры, называемыми полярны-

ми, с выделением трех пограничных (*Borderline leprosy* – BB) и одной недифференцированной (*Indeterminate* – I) форм.

Приняты следующие обозначения клинических форм лепры:

- TTp – полярный туберкулоидный тип лепры (полярный туберкулоид);
- TTs – субполярная туберкулоидная форма (субполярный туберкулоид);
- BT – погранично-туберкулоидная форма (пограничный туберкулоид);
- BB – пограничная форма (по другим классификациям – диморфная лепра);
- BL – погранично-лепроматозная форма (пограничный лепроматоз);
- LLs – субполярная лепроматозная форма (субполярный лепроматоз);
- LLp – полярный лепроматозный тип лепры (полярный лепроматоз);
- I – недифференцированная форма лепры.

Лепроматозный тип лепры, ее субполярную форму, погранично-лепроматозную, пограничную форму лепры и некоторые случаи (при числе очагов свыше 5) погранично-туберкулоидной лепры относят к многобактериальным формам лепры (MB – *multibacillary leprosy*).

Туберкулоидный тип, субполярную туберкулоидную форму, погранично-туберкулоидную форму и недифференцированную форму болезни относят к малобактериальным формам лепры (PB – *paucibacillary leprosy*).

Туберкулоидный тип лепры отличается более легким по сравнению с лепроматозом течением, лучше поддается лечению. Поражаются в основном кожа и периферические нервы, реже – некоторые внутренние органы. *M. leprae* выявляют с трудом и только при гистологическом исследовании, а в соскобе кожных поражений и слизистой носа, как правило, отсутствуют. Реакция на внутрикожное введение лепромина положительная.

Кожные проявления туберкулоидного типа в зависимости от стадии, имеют вид одиночных пятен или папулезных высыпаний, бляшек, саркоидных и бордюрных элементов с четко очерченным приподнятым краем. Характерный признак высыпаний при лепре туберкулоидного типа – раннее снижение тактильной, температурной и болевой чувствительности, выходящее на 0,5 см за пределы видимых поражений, нарушение потоотделения, а также выпадение пушковых волос. При регрессе всех элементов туберкулоидного типа лепры на их месте остаются гипопигментные пятна, а в случае более глубокой инфильтрации – атрофия кожи (рис. 13-4).



Рис. 13-4. Туберкулоидный тип лепры [из коллекции Verhagen A.R. (CIBA)].

Лепроматозный тип отличает большее разнообразие кожных проявлений, раннее вовлечение в процесс слизистых оболочек и внутренних органов и позднее – нервной системы, труднее поддается лечению. Во всех высыпаниях выявляют огромное количество *M. leprae*. Лепроминовая реакция отрицательная.

Начальные высыпания при лепроматозном типе на коже чаще всего имеют вид многочисленных эритематозных, эритематозно-пигментных или эритематозно-гипопигментных пятен, характерные признаки которых – симметричное расположение, небольшие размеры и отсутствие четких контуров.



Рис. 13-5. Лепроматозный тип лепры [из коллекции Verhagen A.R. (CIBA)].



Рис. 13-6. Лепроматозный тип лепры [из коллекции Verhagen A.R. (CIBA)].



Рис. 13-7. Лепроматозный тип лепры [из коллекции Verhagen A.R. (CIBA)].

Наиболее часто пятна локализованы на лице, разгибательных поверхностях кистей, предплечий и голенях, а также ягодицах. Поверхность их гладкая, блестящая. Со временем первоначальный красный цвет пятен приобретает бурый или желтоватый (медный, рыжий) оттенок. Чувствительность и потоотделение в пределах пятен на начальных стадиях болезни не нарушены, пушковые волосы сохранены (рис. 13-5).

В дальнейшем нарастает инфильтрация кожи, сопровождаемая усилением функции сальных желез, вследствие чего кожа в области пятен и инфильтратов становится жирной, блестящей, лоснящейся. Расширение фолликулов пушковых волос и выводных протоков потовых желез придает коже вид апельсиновой корки.

При диффузной инфильтрации кожи лица естественные морщины и складки углубляются, надбровные дуги резко выступают, нос утолщен, щеки, губы и подбородок имеют дольчатый вид (львиная морда — *facies leonina*) (рис. 13-6). Инфильтрация кожи лица при лепроматозном типе, как правило, не переходит на волосистую часть головы. Не развиваются инфильтраты также на коже локтевых и коленных сгибательных поверхностей, подмышечных впадин и внутренней части век — на так называемых иммунных зонах.

В области инфильтратов часто уже на ранних стадиях возникают одиночные или множественные бугорки и узлы (лепромы), размеры которых варьируют от 1–2 мм до 2–3 см. Лепромы чаще локализованы на лице (надбровные дуги, лоб, крылья носа, подбородок, щеки), мочках ушей, а также на коже кистей, предплечий, голеней, реже — бедер, ягодиц, спины. Они резко отграничены от окружающей кожи, безболезненны (рис. 13-7).

Лепромы могут быть дермальными или гиподермальными, что зависит от глубины залегания инфильтрата. Наиболее частый исход развития лепромы при отсутствии противолепрозного лечения — изъязвление (рис. 13-8).

Во всех случаях лепроматозного типа имеется поражение слизистой оболочки носа, а в запущенных случаях поражаются слизистая оболочка рта, гортани, а также спинки языка и красной каймы губ.



Рис. 13-8. Недифференцированная форма лепры.

При лепроматозном типе, так же как и при других формах лепры, обычно возникают изменения ногтей. Они становятся тусклыми, сероватыми, утолщенными, изрезанными продольными бороздками, ломкими, легко крошатся.

Периферическая нервная система поражается при всех разновидностях лепры. Особенность лепрозных невритов — восходящий характер и «островковый» («рамускулярный») тип расстройства чувствительности, что обусловлено разрушением в первую очередь нервных окончаний в очагах высыпаний, поражением кожных веточек нервов и отдельных стволов. Обычно нервные стволы поражаются вначале в определенных участках, считаемых более уязвимыми для *M. leprae* (участках предилекции). Чаще всего инвалидность при лепре обусловливает именно поражение периферической нервной системы.

При всех разновидностях лепры можно наблюдать острую или подострую активацию процесса (реакцию, реактивную фазу, обострение), общепринятой классификации которых не существует. Чаще различают два типа реакций: реакции, сопровождаемые переходом (трансформацией) болезни в другую классификационную группу (так называемые пограничные реакции или реакции первого типа); и реакции, представляющие собой активизацию (обострение) имеющейся формы заболевания (реакции второго типа). Пограничные реакции делят в свою очередь:

- на восходящие (обратные, оборонительные, реверсивные реакции), при которых происходит трансформация в направлении туберкулоидного типа лепры;
- нисходящие, сопровождаемые изменениями классификационного положения лепрозного процесса в направлении лепроматозного типа лепры (рис. 13-9).

Нисходящие реакции, свидетельствующие об утяжелении заболевания, в настоящее время при регулярном и полноценном лечении



Рис. 13-9. Лепроматозный тип лепры [из коллекции Verhagen A.R. (CIBA)].



Рис. 13-10. Лепроматозный тип лепры [из коллекции Verhagen A.R. (CIBA)].

встречают крайне редко. Внимание клиницистов все больше привлекают реверсивные реакции, количество которых возросло и которые, с одной стороны, расценивают как благоприятный в эпидемиологическом отношении исход проводимого лечения, а с другой — как возможный фактор усиления инвалидизации больных (в результате аутоиммунного поражения периферической нервной системы). Нисходящие реакции при многобактериальной форме лепры чаще всего протекают по типу лепрозной узловатой эритемы (рис. 13-10).

Распространенное и трудно поддающееся лечению осложнение лепрозного процесса — развитие трофических язв стоп, которыми страдают до 30% больных. Первоначально отмечают признаки дистрофии, кожа становится сухой, теряет свою упругость и эластичность, а в дальнейшем развивается выраженный гиперкератоз. На пораженном участке возникает флюктуирующая припухлость, содержащая некротические массы или кровянистую жидкость. После прорыва некротического пузыря образуется поверхностная нейротрофическая язва стопы, при которой дефект тканей ограничивают эпидермис и собственно дерма. При отсутствии лечения, продолжающейся травматизации и присоединении вторичной инфекции процесс изъязвления распространяется на глубжележащие ткани (фасции, мышцы) и может развиться остеомиелит, т.е. формируется прободная трофическая язва. При неадекватном лечении подобные язвы обычно рецидивируют и приводят к развитию мутиляций и деформации стопы, т.е. к тяжелым инвалидизирующим последствиям.

Особенно важна диагностика начальных проявлений лепры, которые могут быть в виде единичных или немногочисленных эритематозных, гипохромных пятен, мелкопапулезных (лихеноидных) сгруппированных высыпаний, овальных приподнятых инфильтраций, розеолоподобной сыпи, кольцевидных фигурных эритем, мелкоочаговых множественных сливных инфильтратов, напоминающих мраморную синюшность при озноблении, состояния типа акроцианоза, застойных эритем различной этиологии. Важные критерии диагностики лепры — расстройство поверхностной чувствительности и трофические изменения, обусловленные поражением кожных нервных окончаний в очагах поражения.

Поражения периферической нервной системы характеризуются различными вазомоторными, секреторными и трофическими расстройствами, выявить которые помогают функциональные пробы (с никотиновой кислотой, с горчичником, на потоотделение, гистаминовая и др.). Для лепры характерны мраморность кожи, не исчезающая при согревании, и стойкая синюшность при ее охлаждении; «воспламенение» и отек высыпаний (включая и еще невидимые) после внутривенного введения никотиновой кислоты; более бледная окраска этих высыпаний по сравнению с окружающей кожей после аппликации горчичника или облучения

ультрафиолетовыми лучами в эритемной дозе; отсутствие фазы рефлекторной эритемы при постановке на гипохромных пятнах внутрикожных проб с гистамином, морфином или этилморфином; нарушение потоотделения и секреции сальных желез; сухость, шелушение и истончение кожи; выпадение пушковых волос (рис. 13-11, 13-12).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В качестве ошибочного диагноза при лепре чаще всего фигурируют сифилис, экссудативная многоформная эритема, розовый лишай, витилиго, красный плоский лишай, узловатая и индуративная эритема, трихофития гладкой кожи, ретикулезы кожи, саркоидоз, болезнь Реклингхаузена, сирингомиелия, ревматизм. Это свидетельствует о многообразии ранних дерматологических и неврологических проявлений лепры. В случае неясных, не регрессирующих при проведении обычной терапии высыпаний на коже (эритема, гипер- или гипопигментные пятна, папулы, инфильтраты, бугорки, узлы) следует провести дополнительное обследование, включающее изучение неврологического статуса, болевой, тактильной и температурной чувствительности в очагах поражения и дистальных отделах конечностей, функциональные пробы, бактериоскопическое и гистологическое исследования очагов поражения.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика

Бактериоскопическое исследование остается базовым лабораторным критерием для диагностики лепры, итоговым выражением которой выступает так называемый бактериоскопический индекс.

Материалом для бактериоскопии служат соскоб со слизистой оболочки перегородки носа и тканевая жидкость, получаемая при скарификации кожи (с помощью скальпеля или скарификатора). Длина надреза должна быть в пределах



Рис. 13-11. Недифференцированный тип лепры.



Рис. 13-12. Недифференцированный тип лепры.

5–10 мм, глубина — не более 2 мм, примеси крови в материале следует избегать. Скарификаты следует брать с шести участков: мочек ушей, надбровных дуг, подбородка и нескольких пораженных высыпаниями участков кожи. Материал наносят на чистое обезжиренное предметное стекло и окрашивают по Цилю–Нильсену. Микобактерии лепры при этом хорошо окрашиваются в красный цвет и на голубом фоне легко различимы под микроскопом в виде отдельных экземпляров или скоплений.

Для подсчета количества *M. leprae* и вычисления бактериоскопического индекса просматривают 100 полей зрения. Количество кислотоустойчивых микобактерий оценивают в плюсах по шестибалльной системе. При этом для данного больного вычисляют бактериоскопический индекс каждого мазка и среднеарифметический бактериоскопический индекс мазков из всех шести исследованных участков.

При наличии от 1 до 10 кислотоустойчивых микобактерий в одном поле зрения (бактериоскопический индекс — 3+) и более допускается снижение числа подсчитываемых полей зрения до 25.

Однократное обнаружение одной-двух кислотоустойчивых микобактерий не является достаточным основанием для установления диагноза лепры, так как на коже и слизистых могут присутствовать кислотоустойчивые микобактерии, не являющиеся возбудителем лепры и в то же время морфологически схожие с ним (*M. tuberculosis*, *M. ulcerans* и др.). В подобных ситуациях следует произвести повторное взятие и исследование материала, при котором необходимо учитывать некоторые характерные особенности, присущие *M. leprae*, — тенденцию к группированию и образованию скоплений, а также внутриклеточное их расположение в макрофагах.

В ходе лечения лепры для оценки его эффективности исследование бактериоскопического индекса проводят через 3, 6, 12, 18 и 24 мес лечения.

При оценке эффективности лечения, помимо бактериоскопического индекса, используют также подсчет морфологического индекса, отражающего соотношение в препарате гомогенных (равномерно окрашенных) и зернистых форм кислотоустойчивых микобактерий. Для этого в поле зрения микроскопа подсчитывают подряд 100–200 микобактерий. Доля (%) в их числе гомогенных форм возбудителя — количественное выражение морфологического индекса.

Кроме этого вычисляют так называемый индекс зернистости, количественно характеризующий три морфологические формы возбудителя (гомогенные, фрагментированные, зернистые).

Патоморфологические исследования

Для правильного установления диагноза лепры, уточнения типа, по которому протекает заболевание, а также для контроля эффективности лечения и прогнозирования течения процесса проводят бактериоскопическое и гистологическое изучение биоптата кожи с мест поражения. Результаты этих исследований служат также основным критерием излечения больного. Биопсийный материал берут из периферической части подозрительного на лепру элемента под местной анестезией. Биоптат должен быть не менее 0,5×2,0 см (1,0×0,5 см) и вместе с дермой захватывать подкожную жировую клетчатку (фиксацию производят в 10% растворе формалина), при взятии биоптата делают также мазок-отпечаток на стекле для бактериоскопического исследования (тупф-препарат).

Количественный показатель, характеризующий бактериальную насыщенность пораженной ткани, — гистологический индекс, объединяющий в едином количественном выражении концентрацию микобактерий и долевую часть кожи, занятую гранулемой, содержащей микобактерии. Для его определения десятичный логарифм относительной площади гранулемы суммируют с ее бактериоскопическим индексом, определяемым по той же шестибалльной плюсовой системе (см. выше).

Величина бактериоскопического индекса гранулемы прямо пропорциональна степени бактериальной насыщенности пораженной ткани.

Иммунологическое состояние больного по отношению к *M. leprae* определяют лепроминовой пробой (реакцией Мицуда): 0,1 мл лепромина (антиген, взвесь убитых автоклавированием микобактерий лепры в физиологическом растворе с добавлением 0,5% фенола) вводят внутрикожно в область сгибательной поверхности предплечья. Результат реакции учитывают на 21-й день. Лепроминовую пробу считают положительной, если на месте введения антигена развивается инфильтрат диаметром 3 мм и более. Реакция положительна у большинства здоровых лиц, а также у больных туберкулоидным типом лепры и отрицательна при лепроматозном типе заболевания. Лепроминовая проба имеет дифференциально-диагностическое и прогностическое значение, а также позволяет следить за динамикой резистентности организма к *M. leprae*. В настоящее время ведут поиск и разработку новых способов диагностики, позволяющих устанавливать инфицированность *M. leprae* с помощью серологического анализа на присутствие антигенов возбудителя или соответствующих антител в сыворотке крови тестируемого. Наиболее перспективными в этом отношении оказались методы выявления специфических антител к *M. leprae* на основе ИФА.

Достижения клеточной иммунологии и иммуногенетики также не могли не сказаться на комплексе лабораторных методов, привлекаемых для наблюдения за состоянием реактивности организма больного лепрой, заболевания, в основе патогенеза которого (особенно при лепроматозном типе) лежит дефект в системе клеточного иммунитета. При обследовании иммунного статуса больных используют тесты первого и второго уровней (реакция бласттрансформации лимфоцитов на митогены и специфический антиген, оценка активности Т-супрессоров, количественное соотношение основных популяций иммунокомпетентных клеток, фагоцитарная активность и тест торможения миграции лейкоцитов). С учетом установления некоторых генетических маркеров развития лепроматозных форм лепры (в частности для русской популяции это *HLA-DR3, DR2* и *B7*) рекомендуют проводить типирование по этим антигенам гистосовместимости как больных, так и контактных с ними лиц (последних — в целях оценки степени риска заболевания). Для этой же этнической группы определены генетические маркеры, наиболее часто регистрируемые у лиц с неустойчивым при нерегулярном лечении, рецидивирующим течением лепры (*HLA-DR2, A-10, DQw1*), что важно для прогнозирования индивидуальной динамики болезни.

Учитывая характерное для лепры и особенно лепроматозных ее форм специфическое и неспецифическое поражение внутренних органов, из которых наибольшее клиническое значение имеют изменения печени, желудочно-кишечного тракта, почек и надпочечников, у больных лепрой должен осуществляться постоянный контроль основных клинических и лабораторных параметров, характеризующих функции этих органов, а также состояние белкового, углеводного и липидного метаболизма.

ЛЕЧЕНИЕ

Начало успешному лечению больных лепрой было положено применением препарата промина®, относимого к группе сульфонов. В настоящее время лепра — излечимое заболевание, прежде всего благодаря успешному применению комбинированной противолепрозной терапии. Сочетание этиотропного лечения со средствами патогенетической терапии позволяет сократить сроки терапии больных, минимизировать развитие рецидива болезни.

Основными являются препараты сульфонового ряда (дапсон, авлосульфон®, сульфетрон®, солюсульфон•, диуцифон®, димоцифон• и др.), в комбинации с которыми применяют рифампицин и клофазимин®. После 6 мес лечения следует

перерыв 1 мес. В качестве дополнительных противолепрозных средств можно применять: протионамид, этионамид и пиразинамид. Предпринимают попытки увеличения эффективности противолепрозной терапии с помощью офлоксацина, миноциклина® и других антибиотиков.

Лечение многобактериальных форм лепры по схемам ВОЗ: в первый день месяца три препарата (дапсон 100 мг, рифампицин 600 мг, клофазимин® 300 мг); в последующие дни месяца ежедневно по два препарата (дапсон 100 мг, клофазимин® 50 мг). Длительность курса лечения многобактериального типа лепры составляет 1,5–2 года (до исчезновения *M. leprae* в биоптатах кожи).

При малобактериальных формах лепры назначают два препарата: в первый день месяца — рифампицин 600 мг, дапсон 100 мг; в последующие дни месяца ежедневно — один дапсон по 100 мг. Длительность курса — не менее 6 мес.

В основе комбинированного лечения лежит принцип одновременного применения нескольких препаратов для предупреждения развития лекарственной устойчивости, причем каждый из препаратов препятствует росту организмов, устойчивых к другому компоненту лекарственной комбинации.

Считают, что в организме больного лепрой в популяции *M. leprae* одна бактериальная клетка на 1010 особей оказывается в высокой степени устойчивой к дапсону и одна на 107 — устойчива к рифампицину. Низкие дозы препаратов, нерегулярное лечение или монотерапия способствуют селекции лекарственно-резистентных *M. leprae*.

Наряду со схемами, предложенными ВОЗ, применяют и другие варианты комбинированного лечения.

Применение иммунокорригирующих средств в сочетании с комбинированной противолепрозной терапией способствует нормализации иммунного статуса, в том числе позитивации лепроминовой пробы, улучшению бактериоскопических и гистологических показателей, т.е. развитию восходящей трансформации лепрозного процесса. Назначению иммунокорректоров должно предшествовать определение показателей иммунитета у данного больного и чувствительности клеток к иммуномодуляторам (в тестах *in vitro*).

В целях неспецифической иммунокоррекции рекомендуют применять следующие препараты. Лейкоцитарная взвесь — подкожно или внутримышечно от $8{,}0\times10^7$ до $2{,}0\times10^8$ клеток на одну инъекцию; количество введений — 8–10 на курс с интервалом между инъекциями 1–1,5 мес. Левамизол — по 150 мг 2 раза в нед в течение 3 мес. Гидроксиксиметилурацил в таблетках — по 500 мг 4 раза в сут во время еды в течение 3–4 нед; перерыв между курсами составляет месяц. Тимуса экстракт — внутримышечно по 10 мг ежедневно в течение 10 дней с перерывом 6 мес между курсами. Альфа-глутамил-триптофан — внутримышечно по 1,0 мл ежедневно по 10 инъекций на курс; перерыв между — курсами 6 мес. Интерферон лейкоцитарный человеческий — по 10 000 ЕД внутримышечно 2 раза в нед, 8–10 инъекций на курс.

В процессе лечения больных лепрой увеличивается выброс в кровяное русло антигенов, разрушающихся *M. leprae*, и одновременно усиливаются реакции клеточного иммунитета, что может приводить к развитию реактивных состояний (лепрозных реакций). Включение в состав комбинированной противолепрозной терапии клофазимина®, обладающего выраженным противовоспалительным действием, в большинстве случаев предотвращает клинические проявления реакций, несмотря на имеющуюся трансформацию патоморфологических характеристик в другую классификационную группу. Характер проявления реакций зависит от степени антигенной нагрузки и индивидуального уровня (напряженности) реакций клеточного иммунитета. В случае клинически проявляемых лепрозных реакций нередко наблюдают резкое обострение существующих хронических («немых») или подострых невритов, а также появление острых иридоциклитов, что сопрово-

ждается быстрым нарастанием болевого синдрома, симптомов нарушения различных видов кожной чувствительности, вегетативных и двигательных расстройств, нарушение зрения.

Для лечения острых лепрозных реакций применяют глюкокортикоиды, анальгетики и противовоспалительные средства, витамины, средства, улучшающие проводимость в нервах и предупреждающие развитие мышечных атрофий (неостигмина метилсульфат, амбенония хлорид, бендазол, инвалин® и др.), десенсибилизирующие препараты (хлоропирамин, дифенгидрамин, прометазин, кальций хлорид и др.), соответствующие физиотерапевтические и другие процедуры. Глюкокортикоиды — основные лекарственные средства профилактики и купирования лепрозных невритов, назначаемые одновременно с началом противолепрозного лечения.

Клофазимин® при развитии лепрозной узловатой эритемы применяют по 300 мг ежедневно в несколько приемов в течение двух недель, затем по 200 мг ежедневно в течение 1–2 мес и в последующем по 100 мг ежедневно до полного исчезновения признаков реакции.

Важная составляющая комплексного лечения больных лепрой — физиотерапевтическое лечение, применяемое не только в целях предотвращения развития инвалидизирующих проявлений лепрозного процесса, но и лечения развившихся специфических невритов, контрактур, амиотрофий и трофических язв. Наиболее часто применяют электрофорез, УВЧ, микроволновую терапию, электростимуляцию, ультразвуковую терапию, фонофорез, электролазеропунктуру, парафиновые аппликации.

УВЧ-терапию при остром течении неврита проводят в атермическом режиме, при подостром и хроническом течении — в слаботермическом. При лечении неврита локтевого нерва используют поперечную, при неврите малоберцового нерва — продольную методики УВЧ-терапии. Процедуры проводят ежедневно продолжительностью по 10–20 мин; количество процедур на курс — 10–20.

Микроволновую терапию применяют при лечении лепрозных невритов, особенно в подострой и хронической стадиях.

Основная методика ультразвуковой терапии — сканирование по ходу пораженных нервных стволов. Длительность сеанса составляет 5–10 мин. Процедуры выполняют ежедневно, курс лечения — 5–15 сеансов. При лечении острой стадии лепрозных невритов в комплексе лечебных мероприятий проводят фонофорез с сочетанием препаратов гидрокортизона (0,5–1%) и метамизола натрия (10–20%). При хронической стадии неврита применяют фонофорез с мазью, содержащей гидрокортизон, метамизол натрия и биостимуляторы (алоэ древовидного листья, гумизоль*), в количествах, примерно равных количеству ланолина. Обычно в год проводят 2–4 курса лечения. Хороший эффект дает комбинированное применение ультразвука с синусоидальными моделированными токами, микроволновой терапией. Фонофорез с мазями, содержащими антибиотики (тетрациклиновой мазью 3%*, 0,1% гентамициновой*), а также с препаратами, ускоряющими репаративные процессы (солкосерилом*, актовегином*, соком побегов каланхоэ), применяют для ускорения эпителизации первичных поверхностных нейротрофических язв стоп. Число процедур, назначаемых на курс, варьирует от 10 до 15.

Электро-, лазеро- и фонопунктуру применяют в основном при невритах лицевого нерва. При острых невритах показана седативная методика воздействия, при хронических — тонизирующая. Курс лечения состоит из 10–15 сеансов продолжительностью 10–20 мин каждый.

Магнитофорез назначают при гипертрофических формах невритов. Марлевую прокладку в два слоя смачивают составом, содержащим 4 мл 25% раствора диметилсульфоксида, 64 ЕД гиалуронидазы, и накладывают на место наибольшего утолщения нерва. Затем проводят сеанс магнитотерапии при мощности воздей-

ствия 25–30 мТ длительностью до 30 мин, после которого смоченную прокладку оставляют на коже еще в течение 3 ч. Курс лечения составляет 10–12 сеансов.

При атрофии мышц лица и конечностей хороший эффект дают ежедневные аппликации гальваногрази и парафина при температуре 40–42 °С продолжительностью 20–30 мин. Затем переходят на массаж в течение 6–8 мин.

Для лечения двигательных нарушений, амиотрофий, параличей используют электростимуляцию. Курс лечения состоит из 15–20 процедур продолжительностью от 15 до 20 мин каждая.

В лечении поверхностных нейротрофических язв стоп с успехом применяют низкоинтенсивную лазеротерапию, длительность сеанса — 8–10 мин, фокусное расстояние в зависимости от вида излучателя — 0,5–1,0 м. Количество процедур на курс лечения варьирует от 15 до 30. При лазеромагнитной терапии длительность лечебного сеанса составляет 3–5 мин, курс лечения — 10–20 сеансов.

Локальную баротерапию с использованием барокамеры Кравченко применяют для коррекции сосудистых нарушений, в особенности у больных с нейротрофическими язвами стоп и варикозными язвами голени. Общая продолжительность процедуры составляет 10–20 мин. Курс лечения — 20–30 сеансов, ежедневно или через день.

Важная составляющая реабилитационных мероприятий — массаж и механотерапия (на тренажерах), направленные на увеличение мышечной силы, объема движений в суставах конечностей. При лечении контрактур эффективность этих процедур возрастает при предварительной парафинотерапии. Средняя продолжительность массажа для всей конечности составляет до 15 мин, отдельных суставов и групп мышц — 5–10 мин; назначают от 20 до 30 процедур на курс.

Особое место в реабилитационных мероприятиях отводят протезно-ортопедической помощи больным — изготовлению качественной ортопедической обуви, вспомогательных приспособлений и протезов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Абдиров Ч.А., Ющенко А.А., Вдовина Н.А. Руководство по борьбе с лепрой. — Нукус: Каракалпакстан, 1987. — 172 с.

Драбик Р., Ющенко А.А., Юшин М.Ю. Опыт применения модулана в реабилитации больных лепрой: Руководство для врачей. — Астрахань, 2005. — 26 с.

Дячина М.Н. и др. Иммуноэпидемиологическое обследование контактных по лепре лиц: Методические рекомендации. — Астрахань, 1994. — 12 с.

Дячина М.Н. и др. Серологический контроль за эффективностью химиотерапии при лепре: Методические рекомендации. — Астрахань, 1994. —16 с.

Комитет экспертов ВОЗ по лепре: Шестой доклад. — Женева: ВОЗ, 1990. — 51 с.

Наумов В.З. и др. Биохимический контроль в процессе химиотерапии при лепре: Пособие для научных работников и врачей. — Астрахань, 2001. — 28 с.

Наумов В.З., Цемба В.П., Урляпова Н.Г., Аюпова А.К. Способ оценки активности лепрозного процесса и мониторинг эффективности лечения лепры: мед. технология. — Астрахань, 2006. — 20 с.

Шац Е.И. Современные методы профилактики и лечения нейротрофических язв у больных лепрой: Пособие для врачей. — Астрахань, 2000. — 28 с.

Шац Е.И., Урляпова Н.Г., Безрукавникова О.А., Умнова З.Г. Физические методы реабилитации больных лепрой: мед. технология. — Астрахань, 2007. — 16 с.

Ющенко А.А. Лепра (Lepra). Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей: В 4 т. — М.: Медицина, 1995. — Т. 1.

Ющенко А.А., Урляпова Н.Г., Дуйко В.В. Анализ и прогноз эпидемиологической ситуации по лепре в России (по материалам 1951–2000 гг.): Аналитический обзор. — Астрахань, 2002. — 43 с.

Ющенко А.А., Урляпова Н.Г., Шац Е.И., Савин Л.А., Аюпова А.К. Применение перфторана в комплексном лечении нейротрофических язв у больных лепрой: Пособие для врачей. — Астрахань, 2004. — 25 с.

A guide to eliminating leprosy as a public health problem. — Geneva: WHO, 1995. — 102 p.

Bryceson A., Pfaltzgraff R.E. Leprosy. 3rd ed. — New York, 1990. — 240 p.

Chakrabarty A.N., Dastidar S.G. Is soil an alternative sorce of leprosy infection? // Acta Lerpol. — 2002. — N 2. — P. 79–84.

Duiko V.V. On elimination of leprosy in Russia // 17th Int. Leprosy Congress: Abstracts. — Hyderabad, India, 2008. — P. 130.

Faget G.H. et al. La prominoterapia de la lepra. Estudios en progreso // Int. J. Lepr. — 1943. — Vol. 11. — P. 52–63.

Harada K. Biopsy of skin lesions in leprosy. — Tokyo, 1995. — 72 p.

Kirchheimer W.F., Storrs E.E. Attempts to establish the armadillo (Dasypus novemcinctus Linn.) as a model for the study of leprosy // Int. J. Lepr. — 1971. — N 3. — P. 693–702.

Koticha K.K. Leprosy. — Bombay, 1990. — 393 p.

La lerpe / Ed. H. Sansarricq — Paris: Ellipses, 1995. — 384 p.

Leprosy / Ed. R.C. Hastings. — New York, 1985. — 331 p.

Naumov V.Z., Tsemba V.P., Aprishkina M.S. et al. Pathogenetic factors of liver damage and their correction in treated leprosy patients // 17th Int. Leprosy Congress: Abstracts. — Hyderabad, India, 2008. — P. 189.

Ridley D.S., Jopling W.H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system // Int. J. Lepr. — 1966. — N 3. — P. 255–273.

Shats E.I., Bezrukavnikova O.A., Urlyapova N.G., Umnova Z.G. Physical methods of leprosy patients rehabilitation // 17th Int. Leprosy Congress: Abstracts. — Hyderabad, India, 2008. — P. 190.

Shepard C.C. Acid-fast bacilli in nasal secretions in leprosy and results of inoculation of mice // Am. J. Hyg. — 1960. — Vol. 71. — P. 147–157.

Summer A. Leprosy for field staff. — HK: Northants, 1993. – 116 p.

Urlyapova N.G., Juschenko A.A., Anokhina V.V., Umnova Z.G. The frequency of ENL in patients received WHO MDT // 17th Int. Leprosy Congress: Abstracts. — Hyderabad, India, 2008. — P. 18.

Глава 14

Лейшманиозы

Лейшманиозы – группа протозойных трансмиссивных болезней человека и животных, характеризуемых поражением кожи (кожный лейшманиоз), кожи и слизистых оболочек (кожно-слизистый лейшманиоз) и внутренних органов (висцеральный лейшманиоз).

Первое достоверное описание кожного лейшманиоза сделал в 1745 г. английский врач Рососк, обнаруживший его в Сирии. Несколько позже, в 1756 г., братья Рассел подробно описали клиническую картину кожного лейшманиоза. В 1787 г. Вулни, путешествуя по Сирии и Египту, отметил в этих странах эндемическое заболевание, которое местные жители называли финиковым, или алеппским, прыщом.

В РФ первая работа, посвященная кожному лейшманиозу, – диссертация Н. Арендта (1862), в которой автор описывает клиническую картину, эпидемиологию и лечение этой болезни. Дальнейшее знакомство русских врачей с кожным лейшманиозом связано с присоединением и освоением среднеазиатских территорий (1865–1885). В 1885 г. среди войсковых контингентов, расположенных в Мургабском оазисе Туркестана, возникла эпидемия в виде язвенных поражений кожи. Наибольшее количество заболеваний было в районе пендинского приставства, поэтому заболевание получило название пендинской язвы.

В 1886 г. Л.Л. Гейденрейх издал монографию «Пендинская язва», в которой описал клиническую картину и предложил называть это заболевание тропической язвой.

В 1889 г. ординатору Ташкентского военного госпиталя П.Ф. Боровскому удалось обнаружить и описать возбудителя болезни, которого автор отнес к простейшим. Последующими работами К.Я. Шульгина, Е.И. Марциновского, Л.С. Богрова (1902–1904) подтверждено открытие П.Ф. Боровского. В 1909 г. Е.И. Марциновский защитил диссертацию «Этиология восточной язвы и краткие сведения об этой болезни».

В 1902 г. К.Я. Шульгин, П.Ф. Боровский, а позже Е.И. Марциновский высказали мнение о передаче болезни кровососущими насекомыми, как при малярии. Позднее Сергент (1921), Адлер (1924) доказали, что переносчиками болезни являются москиты. В дальнейшем работами П.В. Кожевникова, Н.И. Латышева, А.П. Крюковой, П.А. Петрищевой доказана природная очаговость остронекротизирующейся формы кожного лейшманиоза, что легло в основу профилактики этого заболевания. В 1923 г. Кристоферсон

описал форму, клинически сходную с туберкулезной волчанкой. В 30-х годах И.И. Гительзон подробно изучил этот туберкулоидный лейшманиоз, назвав его «металейшманиоз». Им же впервые применен метод профилактических прививок кожного лейшманиоза культурой возбудителя.

В Ашхабаде в 1941 г. опубликован сборник научных трудов «Проблемы кожного лейшманиоза». В 1947 г. вышла монография П.В. Кожевникова, Н.В. Добротворской и Н.И. Латышева «Учение о кожном лейшманиозе».

Географическое распространение лейшманиоза связано с местами обитания переносчика этого заболевания — москитами, для жизнедеятельности которых нужен теплый климат, чтобы суточная температура воздуха не менее чем в течение 50 дней (время развития одной популяции) была не ниже 20 °С. Различные формы лейшманиоза регистрируют более чем в 80 странах мира, где насчитывают до 60 млн больных.

Лейшманиоз распространен преимущественно в тропических и субтропических странах. Наиболее активные очаги лейшманиоза расположены в Северной и Центральной Африке (Марокко, Алжире, Тунисе, Ливии, Египте, Эфиопии, Судане и др.) и в Азии (Сирии, Ираке, Израиле, Иордании, Турции, Иране, Саудовской Аравии, Пакистане, Индии и Афганистане).

В Европе небольшое количество больных регистрируют в Греции, Италии, Испании, Португалии и на юге Франции. В Америке особая форма лейшманиоза, близкая по клинической картине к кожному лейшманиозу Старого Света, встречается в Аргентине, Боливии, Бразилии, Венесуэле, Колумбии, Мексике, Перу и др. Зоонозный кожный лейшманиоз распространен в Туркмении и Узбекистане. Антропонозный кожный лейшманиоз за последние 10 лет в указанных регионах регистрировали очень редко.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель кожного лейшманиоза открыт П.Ф. Боровским в 1889 г. На срезах и содержимом лейшманиозных язв он обнаружил и описал овальные тельца, заполнявшие протоплазму клетки, и отнес их к типу простейших *Protozoa*. В 1903 г. Дж. Райт у приезжего больного из Армении нашел таких же паразитов и дал им название *Helcosoma tropicum*.

В 1900 г. английский врач В. Лейшман в мазках из селезенки умершего больного от тропической болезни кала-азар обнаружил паразитов в виде овальных телец, описание которых он дал через три года. В 1903 г. ирландский врач-бактериолог Ч. Донован в Мадрасе (Индия) из пунктата селезенки больных кала-азаром обнаружил аналогичных паразитов, идентичных тем, которых видел В. Лейшман.

В том же году паразитолог Р. Росс описал этого паразита и также отнес его к простейшим. Этому возбудителю болезни кала-азар дали название *Leishmania donovani*.

Возбудитель кожного лейшманиоза, открытый П.Ф. Боровским, морфологически похож на *Leishmania donovani*. По предложению Дж. Райта возбудитель кожного лейшманиоза получил название *Leishmania tropica*.

Исходя из сроков и приоритета открытия возбудителя кожного лейшманиоза, многие отечественные ученые справедливо считают, что этому возбудителю следовало бы дать название «тельца Боровского», а заболевание называть термином «болезнь Боровского». Однако исходя из международных правил зоологической номенклатуры большинство отечественных ученых (акад. Е.Н. Павловский и др.) высказались за сохранение термина «лейшмания». По тем же соображениям сохраняют и термины «кожный лейшманиоз» с допустимым добавлением «болезнь Боровского». Возбудителем кожного лейшманиоза принято считать *Leishmania tropica*.

В организме человека и других позвоночных лейшмании имеют внутриклеточную, неподвижную лейшманиальную стадию амастиготы, а в кишечнике пере-

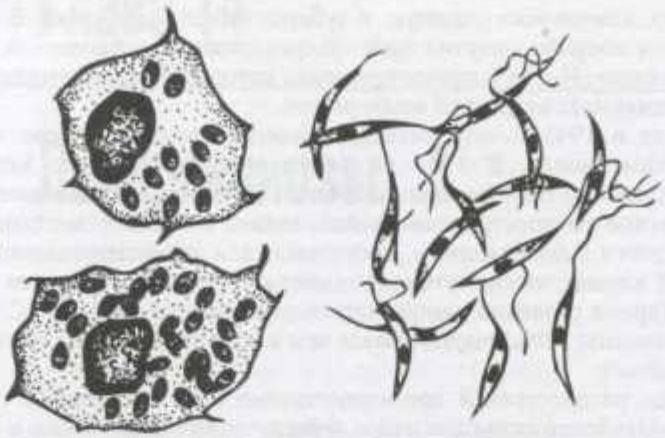

Рис. 14-1. Лейшмании. а — амастиготы; б — промастиготы.

носчика (флеботомуса) и на искусственных средах — жгутиковую подвижную лептомонадную стадию — промастигот (рис. 14-1).

В стадии амастиготы лейшмании овальные или круглые, величиной от 2×2 до 6×3 мкм. Протоплазма гомогенна и окрашивается по методу Романовского–Гимзе в голубоватый цвет. Ядро размером 0,8–1,5 мкм, округлое, окрашивается в красный цвет. В протоплазме присутствует округлый или палочковидный кинетопласт. Лейшмании-амастиготы размножаются путем продольного деления надвое, которое происходит в протоплазме клеток ретикулоэндотелиальной системы. Паразиты, размножаясь, разрушают клетку и из межклеточного пространства попадают в другие клетки.

В 1913–1915 гг. В.Л. Якимов по морфологическим особенностям выделил две разновидности лейшманий:

- *Leishmania tropica* подвида *major* — в виде крупных (5,49×3,92 мкм) паразитов округлой формы;
- *Leishmania tropica* подвида *minor* — мелкие (3,92×3,24 мкм) разновидности паразитов, преимущественно в форме рисового зерна.

В последующем П.В. Кожевников и Н.И. Латышев показали, что *L. tropica major* вызывает остронекротизирующую форму (сельский, зоонозный тип) кожного лейшманиоза, а *L. tropica minor* — медленно некротизирующую форму (городской, антропонозный тип) заболевания.

В стадии промастиготы лейшмании имеют удлиненную веретенообразную форму с задним заостренным и передним тупым концом. Длина лептомонады составляет 10–25 мкм, ширина — 5–6 мкм. Ядро расположено в средней части, кинетопласт — в переднем конце тела паразита. Жгутик длиной 15–20 мкм берет начало у кинетопласта. Делится промастигота продольно: сначала разделяется кинетопласт, затем ядро и цитоплазма. При окраске по Романовскому–Гимзе цитоплазма окрашивается в голубой, ядро и кинетопласт — в красно-фиолетовый, жгутик — в сиренево-розовый цвета. Лептомонады-промастиготы в кишечном канале москитов и на питательных средах развиваются из лейшманий-амастигот примерно через 20 ч.

Культивирование лейшманий производят на разных средах, чаще всего применяют среду NNN (*Novy–Nial–Nicol*), содержащую 14 г агара, 6 г хлорида натрия и 900 мл дистиллированной воды с последующим добавлением дефибринированной крови кролика из расчета одна часть крови на три части агара. Лейшмании на сре-

дах растут при оптимальной температуре 22 °С и pH 7,4–7,6. Через 3–4 дня появляются мелкие прозрачные колонии, состоящие из промастигот. При температуре 45 °С лейшмании быстро погибают, но при значительном снижении температуры длительно сохраняют жизнеспособность.

На ультратонких срезах тело промастигот имеет вытянутую или торпедовидную форму, трехслойную мембрану, субпеликулярные микротрубочки, тянущиеся по всей длине лептомонады, цитоплазму с рибосомами, эндоплазматическим ретикулумом, характерным ядром, кинетопластом с центральной спиралью из ДНК и жгутика, заключенного в мешок. Комплекс Гольджи и митохондрии являются составной частью цитоплазмы. Функция жгутика заключена в движении и затягивании пищевых частиц в мешок. Этот мешок имеет прямое отношение к пищеварению, в котором принимают участие липидные гранулы, лизосомы и другие (рис. 14-2).

Сельский тип кожного лейшманиоза — одна из распространенных болезней диких грызунов, обитающих в пустынных и полупустынных местностях.

Заражение человека происходит во время его пребывания в местности с природными лейшманиозными очагами в период лета москитов.

Основной источник заражения кожным лейшманиозом городского типа — больной человек, поэтому принято городской тип кожного лейшманиоза называть антропонозным.

Переносчики возбудителя кожного лейшманиоза — двукрылые кровососущие насекомые — москиты семейства *Psychodidae* (бабочниц) подсемейства *Phlebotominae*.

Москиты заражаются лейшманиями при кровососании пораженных участков кожи, заглатывая не только кровь, но и тканевую жидкость и клетки, в которых содержатся паразиты. В кишечнике москита лейшмании-амастиготы превращаются в жгутиковые формы лептомонады-промастиготы к концу первых суток, и к четвертому дню их обнаруживают в глотке переносчика. Москиты, пораженные лептомонадами, при укусе переносят их человеку, вызывая у него кожный патологический процесс.

К настоящему времени кожный лейшманиоз отнесен к природно-очаговым, облигатно-трансмиссивным инфекциям.

Заболеваемость кожным лейшманиозом носит сезонный характер и связана с жизнедеятельностью москитов, активность которых начинается в мае месяце и прекращается осенью. На этот период приходится основное число случаев заболевания сельским типом кожного лейшманиоза. С прекращением лёта москитов в ноябре прекращаются и случаи заболевания лейшманиозом.

В Центральной и Южной Америке инфекцию переносят флеботомусы рода *Lutzomyia*.

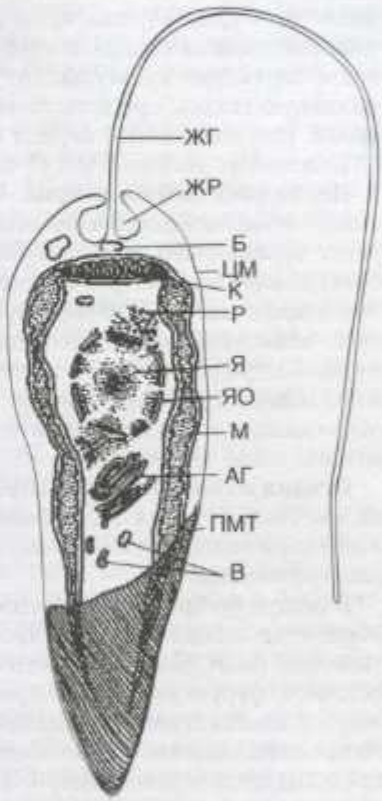

Рис. 14-2. Схематическое изображение ультратонкого строения промастиготной стадии лейшмании. ЖГ — жгутики; ЖР — жгутиковый резервуар; Б — блефаропласт; ЦМ — цитоплазматическая мембрана; К — кинетопласт; Р — рибосомы; Я — ядро; ЯО — ядерная оболочка; М — митохондрии; АГ — аппарат Гольджи; В — цитоплазматичекие включения (лизосомы, липосомы); ПМТ — пелликулярные микротрубочки.

В частности, переносчики при кожно-слизистом лейшманиозе — *Lutzomyia trapidoi* и *Lutzomyia cruciata*.

ЛЕЙШМАНИОЗ КОЖНЫЙ

Синонимы: лейшманиоз Старого Света, тропическая язва, эндемическая язва, пендинская язва, ашхабадская язва, каирская язва, багдадская язва, делийская язва, афганская язва, алеппский прыщ, прыщ Бискры и другие в зависимости от географического места. В странах Нового Света: ута (Перу, Венесуэла), язва чиклеро (Мексика, Гватемала).

Лейшманиоз кожный зоонозный

Синонимы: лейшманиоз кожный остронекротизирующийся, лейшманиоз кожный влажный, лейшманиоз кожный сельский тип.

Инкубационный период. При укусе зараженного москита в кожу человека внедряются лептомонады-промастиготы, которые затем трансформируются в лейшмании-амастиготы. Патологический процесс в коже развивается только после этой трансформации, на которую требуется некоторое время. В культуре ткани переход из стадии лептомонад в стадию лейшманий происходит через 24 ч после заражения культуры. По-видимому, трансформация лептомонад в лейшманийную стадию при естественном заражении человека происходит за такое же время. Инкубационный период при зоонозном кожном лейшманиозе составляет от нескольких дней до 2 мес (в большинстве случаев — 5–15 дней).

Первичная лейшманиома. Стадия бугорка. Клинические проявления этой стадии лейшманиоза развиваются на коже после инкубационного периода на месте укуса зараженного москита. Появляется ограниченный, островоспалительный болезненный инфильтрат красного цвета величиной 2–4 мм. Вначале он плоский, затем принимает конусообразную форму, похожую на начальную стадию фурункула, отличаясь от него меньшими плотностью и болезненностью. Инфильтрат очень быстро растет, увеличивается по периферии и уже ко 2–3-му дню достигает 8–10 и даже 15–20 мм в диаметре. По мере роста инфильтрата увеличивается и окружающий воспалительный отек кожи, который в некоторых случаях достигает значительной величины.

Стадия изъязвления. Быстрота наступающего некротического распада бугорка и острота течения образовавшейся язвы послужили основанием к выделению этого типа кожного лейшманиоза в самостоятельную разновидность *Leishmaniosis cutis cito necrotisans*.

В центре бугорка формируется некроз, после отторжения некротической ткани образуется небольшая, диаметром 2–4 мм, язва с обрывистыми краями и некротическим дном. Вокруг некротической язвы имеется довольно широкая, как при обычном фурункуле, зона инфильтрата с воспалительным отеком окружающей кожи. Клиника лейшманиомы напоминает фурункул, однако в отличие от последнего при лейшманиоме нет болезненности и некротического стержня. Некротизация происходит довольно быстро. Иногда образовавшийся струп не отторгается, а задерживается над поверхностью инфильтрата. Эту клиническую разновидность кожного лейшманиоза можно назвать фурункулоидной лейшманиомой.

Зона некроза центральной части бугорка расширяется по периферии как за счет распада окружающего инфильтрата, так и за счет присоединившихся новых некротических очагов вокруг инфильтрата. Изъязвление идет довольно быстро, и за 3–5 дней диаметр язв может достигать 3–4 см.

Величина язв подвержена большим колебаниям. Одиночные язвы более крупные, множественные лейшманиомы небольшого размера (5–8 мм в диаметре).

Отделяемое язв серозно-гнойное, обильное. Иногда это отделяемое ссыхается и язва покрывается рыхлой буровато-гнойной коркой, которая легко отторгается.

В дальнейшем дно язв, покрытое беловато-серым или гнойным налетом, начинает постепенно очищаться от некротических масс, появляются красные сосочковые зернистые разрастания, напоминающие икру. Форма язв круглая, овальная или неправильная. Края ровные, подрытые или фестончатые, как бы изъеденные. В некоторых случаях края нависают над дном язвы, образуя карманы.

Величина инфильтрата вокруг язвы различная. Иногда этот инфильтрат довольно мощный. В таких случаях он возвышается над язвой в виде валика. По мере удаления от язвы он становится более пологим и постепенно выравнивается с поверхностью кожи. В других случаях инфильтрат вовлекается в язвенный процесс и остается ободок (шириной 1–3 мм), слегка возвышаясь вокруг язвы.

Постепенно дно язвы полностью очищается от некротических наслоений, грануляции быстро разрастаются, сосочки становятся высокими, напоминая папилломы. Верхушки сосочков покрываются белесоватым налетом, между сосочками образуются глубокие бороздки, из которых при надавливании выделяется серозно-гнойная жидкость. Сосочки вскоре высыхают, грубеют и начинают безболезненно отторгаться, оставляя шероховатую поверхность (симптом Добротворской). Такая клиническая разновидность может быть названа вегетирующей лейшманиомой. Длительность язвенной стадии без лечения имеет продолжительность от 2 до 4 мес.

Стадия рубцевания. Начало завершающей стадии лейшманиоза — период отторжения сосочков и очищения язвы от некротических наслоений. В центре язвы возникают островки эпителизации, которые, быстро увеличиваясь, сливаются и покрывают все дно язвы. Центральная эпителизация характерна для зоонозного кожного лейшманиоза. После начала эпителизации язвы могут продолжаться дальнейший распад и некротизация инфильтрата. В этом случае дно язвы покрывается свежим молодым эпителием, а по краям его, полукольцом или кольцом, окружает изъязвленный инфильтрат. В некоторых случаях распад инфильтрата происходит не полностью, не распавшиеся участки его остаются до полного заживления язвы и нависают над оформившимся рубцом. В большинстве случаев стадия рубцевания при зоонозном лейшманиозе длится 15–30 дней.

Длительность течения первичной лейшманиомы зоонозного типа от времени появления бугорка до полного рубцевания составляет от 3 до 6 мес.

Первичный морфологический элемент при зоонозном типе — бугорок, представленный узелковым инфильтратом. Одни узелки состоят из эпителиоидных клеток, зернистых лейкоцитов, лимфоидных и гистиоцитарных элементов. В центре, как правило, расположен сосуд с явлениями фибриноидного набухания и фибриноидного некроза стенки. В других сосудах видны тромбы. Периваскулярная зона пропитывается белковой жидкостью и лейкоцитами. В центре бугорка возникает некроз. Вокруг зоны первичного некроза происходит формирование узелковых инфильтратов. Среди эпителиоидных клеток нередко можно видеть гигантские клетки, похожие на клетки Пирогова–Лангерганса, что в целом напоминает туберкулезные бугорки. Другие узелки образованы скоплением гистиоцитов, зернистых лейкоцитов и лимфоидных клеток. В подобных гистиоцитарных узелках всегда присутствует множество внутриклеточно расположенных лейшманий. В центре этих бугорков постепенно также развивается некроз. Зона некроза в одних узелках окаймлена беспорядочно лежащими эпителиоидными клетками, в других — полиморфноядерными лейкоцитами или гистиоцитами. Эти узелковые образования отделяются в виде светлых и темных очагов среди диффузного инфильтрата, а в глубоких слоях и по периферии лейшманиом они образуют изолированные мелкие узелки. По мере роста и развития лейшманиомы в верхних слоях инфильтрата зоны некроза сливаются, а в глубине некроз расположен соответственно центру узелков. Формирующаяся грануляционная ткань в глубине инфильтрата постепенно вытесняет некротические массы.

Начиная со 2–3 мес отмечают нарастание количества пиронинофильных плазматических клеток и гистиоцитов. Этот период совпадает с началом фибропластического процесса и активной иммунологической перестройки.

Осложнения язвенной лейшманиомы. Осложнения могут быть связаны с возбудителем болезни — лейшманиями и называются специфическими. В других случаях осложнения возникают по различным причинам, не имеющим прямого отношения к возбудителю.

К специфическим осложнениям относят так называемые бугорки обсеменения и лейшманиозные лимфангииты.

В период изъязвления основной лейшманиомы на нераспавшемся инфильтрате и за его пределами появляются одиночные или многочисленные бугорки округлой формы темно-красного цвета величиной 2–5 мм. Они могут быть изолированными или сливаться друг с другом и с основной лейшманиомой. Некоторые бугорки после своего возникновения на этом завершают цикл развития, другие распадаются с образованием небольших язвочек; сливаясь с основной лейшманиозной язвой, они образуют фестончатость ее краев. При локализации лейшманиом на стопах, кистях и спине бугорки всегда множественные, количество их может достигать нескольких десятков. В бугорках обсеменения обнаруживают лейшмании, но появляются они в меньшем количестве, чем в основной лейшманиоме. При зоонозном типе кожного лейшманиоза бугорки обсеменения наблюдают у 75% больных (рис. 14-3).

Есть два возможных объяснения появления бугорков обсеменения. Они могут возникнуть в результате последовательного внедрения в кожу возбудителя после укуса одного и того же зараженного москита. При первом укусе в кожу внедряется максимальное количество возбудителя, что ведет к возникновению основной лейшманиомы. При повторных укусах того же москита количество возбудителя постепенно уменьшается, возникают менее развитые лейшманиомы-бугорки.



Рис. 14-3. Кожный лейшманиоз (болезнь Боровского).

Возможно появление бугорков в результате миграции лейшманий по межклеточным канальцам из основной лейшманиомы. Это подтверждает появление бугорков вокруг прививной лейшманиомы, когда естественное заражение от москита исключено.

Рубцевание распавшихся бугорков обсеменения идет одновременно с рубцеванием основной лейшманиомы или позже.

К другим осложнениям язвенной стадии лейшманиомы относят лимфангииты и лимфадениты. Они возникают в первой половине язвенной стадии в результате миграции лейшманий по лимфатическим сосудам вплоть до лимфатических узлов. Лейшманиозные лимфангииты имеют своеобразную клиническую картину. От верхнего края распавшейся лейшманиомы в подкожной клетчатке или более поверхностно появляются плотные, малоболезненные узлы величи-

ной от мелкой горошины до лесного ореха. Кожа над ними вначале слегка натянута, не спаяна с узлами, нормального цвета. Затем узлы начинают несколько увеличиваться, спаиваться с кожей, которая над ними приобретает сине-красный цвет. Консистенция узлов становится тестоватой, появляется болезненность. Воспалительный процесс в некоторых узлах прогрессирует и приводит к их язвенному распаду. Другие узлы в своем развитии не доходят до распада и остаются в таком состоянии длительное время, даже после заживления основной лейшманиомы. Иногда от язвы отходят тяжи или шнуры, достигающие 1 см в поперечнике и 5–10 см в длину. Они расположены в подкожной клетчатке, плотные на ощупь и вначале не спаяны с кожей. Затем в них усиливаются воспалительные явления с возможным образованием язвочек с гнойно-серозным отделяемым.

Прямой связи между количеством лейшманиозных язв и частотой лимфангиитов не существует. Они могут быть при одиночных лейшманиомах и отсутствовать при множественных. Чаще всего узловатый лимфангиит наблюдают на верхних и нижних конечностях, на лице. На конечностях четкообразные лимфангииты могут тянуться через всю голень или предплечье и заканчиваться на бедре или плече, не доходя до бедренных и подмышечных лимфатических узлов. Чаще всего лимфангииты наблюдают на 2-м и 3-м месяцах язвенной стадии на верхних и нижних конечностях у лиц, занятых физическим трудом. Частота их у разных групп больных колеблется от 12 до 76%. Специфические лимфадениты встречают примерно в 34% случаев.

Разрешение лимфангиитов идет медленнее, чем заживление основной лейшманиомы. Рассасывание узловатых лимфангиитов может задерживаться на 1–2 мес после полного рубцевания язвы.

Неспецифические осложнения обычно наблюдают при язвенной стадии и связаны с локализацией лейшманиомы и присоединением гнойной кокковой инфекции. Локализация язв в области коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных суставов ограничивает их подвижность и нередко ведет к потере трудоспособности. Постоянная травматизация расположенных в области суставов лейшманиом мешает эпителизации, а присоединение вторичной инфекции при отсутствии рационального лечения усиливает воспалительные явления. В подобных случаях кожа вокруг язвы краснеет, отекает, усиливается болезненность. Клиническая картина напоминает таковую при рожистом воспалении. В подобных случаях нарушается общее состояние больного: развивается слабость, повышается температура тела. Иногда возникают пиогенные лимфангииты в виде красных полос шириной 3–10 мм, сопровождаемые резкой болезненностью и отечностью кожи. Процесс протекает остро и после назначения антибактериальных препаратов заканчивается в течение нескольких дней.

К имеющемуся специфическому лейшманиозному лимфангииту может присоединиться вторичная инфекция. В таких случаях в некоторых узлах усиливается отечность, возникает ограниченное покраснение, не выходящее за пределы лимфангиита, повышается местная и температура тела, усиливается болезненность.

В язвенной стадии лейшманиоза бактериальная флора оказывает большое влияние как на клинические проявления, так и на длительность лейшманиозного процесса. В лейшманиозных язвах обнаруживают разнообразную микрофлору, но наиболее часто — гемолитический стрептококк и золотистый стафилококк.

Лейшманиоз кожный антропонозный

Синонимы: лейшманиоз кожный позднозъязвляющийся, лейшманиоз кожный сухой тип.

Инкубационный период. Длительность инкубационного периода кожного лейшманиоза антропонозного типа составляет от 3 до 6 мес с колебаниями в сторону удлинения.

Первичная лейшманиома. Стадия бугорка. В отличие от зоонозного типа стадия бугорка кожного лейшманиоза антропонозного типа развивается медленно и протекает длительно. На месте внедрения в кожу возбудителя после длительной инкубации возникает небольшой, еле заметный бугорок цвета нормальной кожи или буроватой окраски. Постепенно бугорок выступает над поверхностью кожи, уплотняется, принимает округлую форму и более интенсивную буроватую окраску. Величина его вначале небольшая (2–3 мм), затем постепенно увеличивается и через 3–4 мес может достигнуть от 5 до 20 мм в поперечнике.

По мере роста бугорка кожа над ним становится напряженной, блестящей. В центре его возникает небольшое кратерообразное углубление с роговыми чешуйками на дне. Как только на поверхности бугорка возникает шелушение, углубление исчезает. Блеск бугорка, его плотность, наличие в центре углубления – характерные диагностические признаки лейшманиозного бугорка.

Длительность стадии бугорка колеблется от 2 мес до года.

Стадия изъязвления. Распад бугорка и переход его в язвенную стадию происходят на 4–8-м месяце. После отторжения кровянисто-гнойной корки обнажается эрозивная кровоточащая поверхность. Образовавшаяся неглубокая язва имеет неровные обрывистые края, розовое, слегка зернистое дно и скудное серозно-гнойное отделяемое. Воспалительные явления постепенно нарастают, дно язвы покрывается беловатым или сероватым налетом, возникает некротизация язвы. Язва окружена нераспавшимся валикообразным инфильтратом, нависающим над ее поверхностью. Глубина язвы – 2–3 мм, ее размеры зависят от локализации, величины окружающего инфильтрата и возникающих осложнений.

Длительность стадии изъязвления у 55% больных имеет продолжительность 3 мес, у 40% – 6 мес и только у 5% больных затягивается до года и более.

Стадия рубцевания. Обратное развитие лейшманиомы начинается с очищения язвы от некротических наслоений, появления зернистости и островков эпителизации. Воспалительные явления стихают, уменьшается болезненность. Разрастающиеся сосочки дна язвы поднимаются до уровня ее краев, с которых начинает нарастать эпителий. Эпителизация может также начинаться и с центра, однако для антропонозного лейшманиоза более характерна краевая эпителизация. Окружающий язву нераспавшийся инфильтрат начинает оседать, уплощаться и рассасываться. Этот обратный процесс рассасывания инфильтрата по времени может не совпадать с эпителизацией язвы, задерживаясь на 1–1,5 мес.

Центральная часть сформированного рубца окружена рубцовой атрофией, по цвету близкой к нормальной коже. Дно рубца может быть шероховатым или гладким. Иногда на рубце возникают новые узлы лимфангиита или бугорки обсеменения. Такие лейшманиозные рубцы могут оставаться до года и более. В этих рубцах при гистологическом исследовании обнаруживают лейшмании, поэтому не всегда эпителизация лейшманиозной язвы означает окончание болезни.

Стадия рубцевания по времени протекает быстрее, чем две предыдущие. У 60% больных рубцевание лейшманиомы завершается в течение месяца от начала появления островков эпителизации на дне язвы. В более редких случаях оно затягивается до 2 мес.

Характерная особенность антропонозного кожного лейшманиоза – медленное и относительно спокойное развитие всех стадий первичной лейшманиомы, особенно стадии бугорка. Поздний язвенный распад бугорка послужил основанием П.В. Кожевникову дать название этому типу кожного лейшманиоза «поздноизъязвляющийся лейшманиоз» (*leishmaniosis cutis tarde exulcerans*). По сравнению с зоонозным типом несколько медленнее протекают и другие стадии: изъязвления и рубцевания. Длительность течения первичной лейшманиомы антропонозного типа от появления бугорка до стойкого рубца колеблется от 6 мес до года, но может затягиваться до 2 лет.

Морфологическое проявление антропонозного типа кожного лейшманиоза — продуктивное воспаление в дерме очагового или диффузного характера с образованием туберкулоидных узелков. Кажущийся клеточный полиморфизм даже при одной и той же клинической форме имеет свои закономерности. Структура инфильтрата и его состав зависят от давности лейшманиозного процесса, иммунного фона и последовательности высыпания лейшманиом. Например, первичные одиночные гранулемы в первые 6–8 мес имеют гистиоцитарный узелковый или диффузный инфильтрат с туберкулоидными узелками, представленными эпителиоидными клетками. Нередко среди эпителиоидных клеток обнаруживают гигантские клетки, похожие на клетки типа Пирогова–Лангханса. Некроза в инфильтрате не наблюдают. Лейшмании обнаруживают в макрофагах, эпителиоидных клетках и гигантских клетках, а в отдельных случаях — в эпителии. Начиная с 7–8 мес в инфильтрате появляются и постепенно увеличиваются в количестве лимфоидные и плазматические клетки, что совпадает с началом фибропластического процесса. С этого времени идет активная иммунологическая перестройка. Количество лейшманий в инфильтрате заметно уменьшается. Заживление лейшманиомы происходит по типу специфического фиброзного процесса с постепенным новообразованием аргирофильных, коллагеновых и эластических волокон.

Осложнения язвенной лейшманиомы. При антропонозном кожном лейшманиозе у больных могут возникать те же специфические и неспецифические осложнения, которые наблюдают и при зоонозном кожном лейшманиозе.

Бугорки обсеменения встречают относительно редко. Они возникают через 6 мес и позже от начала заболевания, в период перехода бугорковой стадии в стадию изъязвления, иногда остаются до полного рубцевания лейшманиомы.

Лейшманиозные лимфангиты и лимфадениты при антропонозном типе встречают редко и протекают более доброкачественно.

Иногда возникают неспецифические осложнения, обусловленные вторичной инфекцией. Они возникают внезапно и клинически протекают остро в виде красных болезненных полос. Весь процесс длится короткое время и при антибактериальной терапии бесследно заканчивается в течение нескольких дней.

Сравнительная характеристика двух типов кожного лейшманиоза Старого Света прекрасно изложена в табл. 14-1, разработанной П.В. Кожевниковым и Н.И. Латышевым в 1940 г.

Таблица 14-1. Особенности двух типов кожного лейшманиоза

Признаки	I тип	II тип
Синонимы	Позднеизъязвляющийся лейшманиоз Ашхабадская язва Кокандка Годовик	Остронекротизирующийся лейшманиоз Пендинская язва Мургабская язва
Инкубационный период	Длительный, обычно 2–6 мес, нередко 1–2 года	Короткий, обычно 1–4 нед
Начальные явления	Небольшая папула-бугорок телесного или буроватого цвета	Значительный островоспалительный, часто фурункулоподобный инфильтрат
Развитие процесса	Медленное	Быстрое
Время наступления изъязвления	Через 3–6 мес и более	Через 1–3 нед
Лимфангиты	Редко	Часто
Бугорки обсеменения	Относительно редко	Часто
Локализация	На лице чаще, чем на нижних конечностях	На нижних конечностях чаще, чем на лице

Окончание табл. 14-1

Длительность процесса до эпителизации	Год и более	3–6 мес
Сезонность	Первичное заболевание возможно на протяжении всего года	Первичное заболевание возможно только в летне-осенние месяцы (с июля по октябрь)
Эпидемические вспышки	Наблюдают редко	Легко развиваются тяжелые вспышки
Хранитель паразитов	Человек, бездомные собаки	Дикие грызуны пустыни
Места распространения	Преимущественно в городах (*typus urbanus*)	В сельских поселках, на окраинах городов и в пустынных местностях (*typus rusticus*)
Количество паразитов в лейшманиомах	Много	Мало
Вирулентность для белых мышей	Малая	Большая
Возбудитель	*Leishmania tropica* подвида *minor*	*Leishmania tropica* подвида *major*

Межтиповые клинические формы кожного лейшманиоза

В практике врачей, работающих в эндемичных лейшманиозных зонах, встречаются больные, у которых определить тип кожного лейшманиоза затруднительно. У таких больных начальные клинические и эпидемиологические признаки соответствуют одному из типов кожного лейшманиоза, однако при дальнейшем развитии патологического процесса возникают изменения, свойственные другому типу лейшманиоза. В подобных случаях кожный лейшманиоз клинически протекает с наличием признаков как зоонозного, так и антропонозного типа, занимая промежуточное, переходное положение между ними. Эти клинические формы кожного лейшманиоза называют межтиповыми.

Туберкулоидный (люпоидный) тип кожного лейшманиоза

Синоним: металейшманиоз.

Туберкулоидный лейшманиоз — особая разновидность кожного лейшманиоза антропонозного типа. Развивается у человека с измененной реактивностью организма в результате активации сохранившихся лейшманий или в результате естественной суперинфекции.

Туберкулоидный лейшманиоз встречают повсеместно, как в странах Старого, так и Нового Света. Возбудитель заболевания — *L. tropica* подвида *minor*.

Основное морфологическое проявление туберкулоидного лейшманиоза — небольшой бугорок желтовато-бурого цвета величиной от просяного зерна до чечевицы плоской, конической или полушаровидной формы. Характерно, что при витропрессии бугорков последние приобретают желтоватый цвет как при туберкулезной волчанке (симптом яблочного желе). Эти бугорки могут быть изолированными или сливаться друг с другом, образовывая бугорковые инфильтраты. Поверхность бугорков, как правило, гладкая, блестящая, иногда с шелушением. При пальпации бугорков ощущают некоторую упругость, незначительную болезненность. Располагаются бугорки на неизмененной коже.

Лейшманиозные туберкулоидные бугорки никогда не появляются первично. Они возникают или в процессе обратного развития первичной лейшманиомы антропонозного типа, или после образования лейшманиозного рубца. По внешнему виду бугорки напоминают люпомы при туберкулезной волчанке, поэтому туберкулоидный лейшманиоз иногда называют люпоидным лейшманиозом (рис. 14-4).

Туберкулоидный лейшманиоз встречают чаще у детей и лиц молодого возраста, однако наблюдались случаи возникновения его и у лиц пожилого возраста. Наиболее часто проявления туберкулоидного лейшманиоза возникают на коже лица. Случаи возникновения бугорков на других участках кожи относительно редки. Если бугорки появляются на закрытых участках, то их течение относительное доброкачественное.



Рис. 14-4. Туберкулоидная форма кожного лейшманиоза.

Как правило, туберкулоидный лейшманиоз чаще всего возникает или в процессе заживления, или вскоре после заживления первичной лейшманиомы. У части больных он развивается после искусственного удаления первичной лейшманиомы в ее ранней стадии путем замораживания углекислотой, обкалывания раствором мепакрина и прижиганием различными кислотами и щелочами. В большинстве случаев бугорки возникают по краю рубца или на рубце после первичной лейшманиомы, в более редких случаях — на некотором расстоянии от рубца.

Туберкулоидный лейшманиоз — хронический процесс. Возникнув в период заживления первичной лейшманиомы или через некоторое время после формирования рубца, этот процесс тянется годами, то затухая, то обостряясь. Просуществовав неопределенно долгое время, бугорки или рассасываются с образованием атрофического рубца, или изъязвляются, покрываясь буровато-гнойной корочкой. Обычно изъязвляются более старые бугорки, давностью 1–2 года. На пораженном участке можно наблюдать наряду с изъязвленными и свежие бугорки. На месте изъязвленных бугорков через 3–5 мес формируется рубец, на котором могут вновь появиться лейшманиозные бугорки. В результате распада и появления новых бугорков зона поражения постепенно увеличивается, захватывая новые участки кожи, например, всю кожу щеки, носа или ушной раковины.

Последовательные лейшманиомы

Если человек, заболевший кожным лейшманиозом, продолжает находиться в лейшманиозном очаге, то на протяжении болезни до полного формирования иммунитета он остается под угрозой суперинфекции, в результате которой могут возникать новые лейшманиомы.

Появившимся у больного в результате повторного заражения новым лейшманиомам П.В. Кожевников дал название «последовательные лейшманиомы». Клиническая картина последовательных лейшманиом и длительность их течения связаны с давностью и стадией первичной лейшманиомы. Однако, как правило, последовательные лейшманиомы регрессируют одновременно с первичной лейшманиомой. Можно считать, что последовательные лейшманиомы — суперинфекция на разных этапах специфического иммунитета. Последовательные лейшманиомы могут возникать при обоих типах кожного лейшманиоза, но более демонстративны при антропонозном типе, при котором иммунитет развивается медленнее, чем при зоонозном типе.

Новое внедрение в кожу лейшманий при наличии их в организме больного не всегда вызывает лейшманиомы с полным циклом развития. По времени появления их можно разделить на ранние, средние и поздние.

- Ранние последовательные лейшманиомы возникают после первичной лейшманиомы через 10–15 дней при зоонозном типе и через 2–3 мес — при антропонозном. В своем клиническом развитии ранние последовательные лейшманиомы проходят все стадии первичной лейшманиомы.
- Средние последовательные лейшманиомы возникают после первичной лейшманиомы через 20–30 дней при зоонозном типе и через 3–6 мес — при антропонозном. Клинически протекают в виде бугорка, окруженного инфильтратом, без выраженных воспалительных явлений.
- Поздние последовательные лейшманиомы возникают после первичной лейшманиомы через 30–50 дней при зоонозном типе и через 7–8 мес и более — при антропонозном. Клинически протекают абортивно, в виде небольших бугорков, окруженных воспалительным венчиком.

Наличие последовательных лейшманиом различной давности создает значительный полиморфизм кожных проявлений. У таких больных можно одновременно наблюдать лейшманиомы, находящиеся в различной стадии развития: от начальной стадии бугорка до начальной стадии рубцевания.

Лейшмании обнаруживают в 63,1% ранних последовательных лейшманиом при зоонозном типе и в 70% лейшманиом — при антропонозном типе; в 20 и 37,5% средних и в 8,9 и 17,6% поздних последовательных лейшманиом соответственно. Чем позже возникает последовательная лейшманиома, тем меньше в ней лейшманий.

Диссеминированный кожный лейшманиоз (диффузно инфильтрирующая лейшманиома)

Эту клиническую разновидность кожного лейшманиоза встречают в 3–6% случаев и чаще наблюдают при антропонозном типе, однако в классификации она выделена в самостоятельную форму.

Диффузно инфильтрирующую лейшманиому наблюдают чаще у пожилых людей на лице, кистях, стопах, она характеризуются большей величиной поражения. На 3–4-м месяце развития типично лейшманиозного бугорка кожа вокруг него приобретает застойно-красный цвет, становится отечной, напряженной, с гладкой или зернистой поверхностью. Возникший диффузный инфильтрат постепенно растет, увеличиваясь по периферии. В таком состоянии процесс остается длительное время. Затем на поверхности инфильтрата появляются плотно сидящие чешуйки, инфильтрат начинает постепенно оседать, рассасываться и, наконец, полностью разрешается, иногда оставляя незначительный очаг атрофии кожи, который постепенно исчезает.

Период от появления первичного бугорка до полного исчезновения его составляет от 6 мес до года.

Иногда заболевание, начавшись с папулы, бляшки или узла, вокруг которого появляются множественные сателлиты (последующие лейшманиомы), распространяется на весь кожный покров с преимущественной локализацией на открытых участках кожи. Болезнь протекает торпидно, не поддаваясь проводимой терапии. Тест Монтенегро отрицателен. Заболевание может напоминать лепру, туберозную ксантому, паракокцидиоидоз, келоидную форму бластомикоза (болезнь Лобо).

Эту форму кожного лейшманиоза встречают как в Африке (Эфиопии, Судане, Кении, Египте, Ливии, Уганде, Сомали), так и в Южной и Центральной Америке.

Диффузно инфильтрирующую лейшманиому вызывают *L. nilotica*, *L. aethiopica*, *L. mexicana* и различные подвиды этих лейшманий. Заболевание описывают как суданский или эфиопский типы кожного лейшманиоза.

Лейшманиоз кожный суданский и эфиопский

Суданский лейшманиоз вызывает особая разновидность лейшманий — *Leishmania nilotica*.

Инкубационный период не установлен. Начальные проявления болезни сходны с зоонозным кожным лейшманиозом. В дальнейшем инфильтрат принимает келоидный характер в виде келоидных рубцов без наклонности к изъязвлению. Встречают в Судане, Египте, Кении, Сомали, Ливии и Уганде. Течение длительное. Прогноз благоприятный.

В Эфиопии встречают малоизученный кожный лейшманиоз с появлением на коже плотных инфильтратов, сливающихся в диффузные бляшки. Заболевание протекает длительно (2–3 года), может напоминать проказу (лепроматозная форма кожного лейшманиоза). Возбудитель близок к бразильскому лейшманиозу, поэтому нозологическая самостоятельность эфиопского кожного лейшманиоза еще не установлена.

При всех формах лейшманиоза диагноз ставят на основании клинических признаков, нахождения в очагах поражения возбудителя болезни и положительной кожной пробы с лейшманином (реакция Монтенегро).

Лейшманиоз кожный американский

Заболевание встречают преимущественно в странах Центральной и Латинской Америки, его вызывают различные виды и подвиды лейшманий: *L. mexicana*, включающая пять подвидов, *L. braziliensis* с тремя подвидами и *L. peruviana*.

Переносчики болезни — москиты подвида *Lutzomyia*, которые, в отличие от флеботомусов Нового Света, нападают на людей в дневные часы, когда те заняты сельхозработами. Заражение происходит в большинстве случаев в сезон дождей. Заболевание встречают, главным образом, среди сельского населения, у рабочих каучуковых, рисовых, кофейных плантаций, лесорубов в джунглях, строителей дорог, при разведке и добыче нефти, у горнорабочих.

Клинические проявления сходны с таковыми при кожном лейшманиозе восточного полушария. Американский кожный лейшманиоз отличается склонностью к более тяжелому и длительному течению.

Различают несколько клинических разновидностей, каждая из которых распространена в определенной местности и вызывается определенным возбудителем.

Язва чиклеро (chiclero ulcer)

Синоним: мексиканский кожный лейшманиоз.

Заболевание встречают в северной части Центральной Америки (Мексике, Гватемале, Гондурасе). Возбудитель — *L. mexicana*. Источник и резервуар инфекции — различные виды крыс и мышей, обитающих в густых, влажных, низменных тропических лесах. Переносчик инфекции — москит *Lutzomyia flaviscutellata*. Болеют обычно рабочие тропических лесов.

Инкубационный период длится от 2 нед до 3 мес. Затем на месте укуса насекомого (чаще на ушных раковинах, реже голове, кистях) появляется бугорок, после вскрытия которого образуется крупная язва от 3 до 15 см в диаметре. Нередко на дне язвы появляются папилломатозные, бородавчатые разрастания. Лейшманиомы на ушных раковинах нередко осложняются регионарным лимфаденитом. Язвы на ушных раковинах характеризуются длительным торпидным течением, что приводит к разрушению хрящевой ткани и деформации ушных раковин.

Лейшманиомы на кистях и голове, как правило, не изъязвляются и разрешаются самопроизвольно.

Перуанский кожный лейшманиоз

Синоним: ута (*Uta*).

Заболевание встречают в горных районах Анд на высоте 1200–1800 м над уровнем моря и в основном в трех странах: Перу, Аргентине и Боливии.

Возбудитель заболевания — *L. peruviana*. Резервуар инфекции — больные люди и собаки.

Болеют преимущественно дети. Поражается только кожа. Заболевание протекает относительно доброкачественно. Единичные лейшманиомы спонтанно заживают через 4–12 мес.

Кожный лейшманиоз гвианский

Синонимы: лесной пиан, лесная фрамбезия.

Заболевание встречают в северных районах Южной Америки (Гайане, Суринаме, Панаме).

Возбудитель заболевания — *Leishmania braziliensis* подвида *guyanensis*. Резервуар инфекции — щетинистые крысы лесных районов.

Лейшманиомы располагаются на открытых участках кожи в виде сухих язв. Заболевание протекает доброкачественно, несмотря на то что при нем могут поражаться слизистые оболочки. Эрозии и поверхностные язвы на слизистых разрешаются самостоятельно. Спонтанное выздоровление происходит обычно через 8–9 мес.

Кожный лейшманиоз панамский

Это наиболее распространенная форма кожного лейшманиоза Нового Света и встречается в основном в странах Центральной Америки.

Возбудитель — *L. braziliensis* подвида *panamensis*. Источник инфекции — обезьяны, ленивцы, цепкохвостые медведи, коати, хлопковые крысы.

Болезнь протекает по типу влажного, остронекротизирующего лейшманиоза с лимфогенной диссеминацией язв и их осложнением вторичной инфекцией. Это наиболее тяжелая форма кожного лейшманиоза Нового Света.

Кожно-слизистый лейшманиоз

Синонимы: эспундия (*исп.*), мутиляция, лейшманиоз американский.

Кожно-слизистый лейшманиоз — самое тяжелое проявление поражения кожи и слизистых оболочек лейшманиями, приводящее к значительным деструктивным изменениям кожи и слизистых.

Заболевание имеет природно-очаговый характер, его ареал располагается между 21-м градусом северной и 30-м градусом южной широты Западного полушария, что соответствует странам Центральной и Южной Америки. Возбудитель заболевания — *L. braziliensis* подвида *braziliensis*. Резервуар инфекции — лесные крысы и мыши. Переносчик инфекции — москиты *Lutzomyia trapidoi* и *Lutzomyia cruciata*.

Для данного вида лейшманиоза характерно поражение слизистых оболочек, которое наблюдают в 90% случаев, вследствие метастазирования лейшманий из первичного кожного очага. Причем это может произойти через несколько месяцев или лет после кожного лейшманиоза. У 30% больных слизистая симптоматика появляется через 3–10 лет после разрешения первичной лейшманиомы. Возникает гиперемия слизистой носа, сопровождаемая упорным насморком. Затем присоединяются отек, изъязвление слизистой носа, перфорация хрящевой части носовой перегородки (рис. 14-5). Воспалительно-язвенный процесс распространяется на слизистую рта, миндалины, глотку, гортань, трахею, бронхи, что ведет к нарушению дыхания, глотания и в дальнейшем — кахексии. Деструктивные изменения касаются только хрящевой части носа, кости носа никогда не вовлекаются (в отличие от сифилиса).

Нос приобретает крючковатую форму и его сравнивают с клювом попугая, носом верблюда или тапира. Развивается язвенный гингивит, разрушаются миндалины, язычок. Возможно поражение слизистых оболочек глаз, гениталий.



Рис. 14-5. Кожно-слизистый лейшманиоз (эспундия).

Деструктивные изменения слизистых при отсутствии лечения приводят к гибели таких больных.

Лейшманиоз висцеральный

Синонимы: кала-азар, лихорадка дум-дум, черная болезнь.

Висцеральные лейшманиозы характеризуются хроническим течением, волнообразной лихорадкой, гепатоспленомегалией, прогрессирующей анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, кахексией.

Различают следующие клинико-эпидемиологические варианты висцерального лейшманиоза: индийский, средиземноморско-среднеазиатский, восточноафриканский и южноамериканский.

Индийский висцеральный лейшманиоз

Синонимы: кала-азар, лихорадка дум-дум, черная болезнь.

Заболевание распространено в Индии, Пакистане, Бангладеше, Непале.

Возбудитель — *L. donovani*. Источник инфекции — больной человек. Переносчик — москит *Phlebotomus argentipes*, самки которых питаются кровью человека, нападая на него в сумеречное и ночное время. Развитие лейшманий в моските заканчивается за 6–8 сут. Человек заражается при укусе переносчика. Описаны случаи заражения при гемотрансфузиях.

Восприимчивы к заболеванию люди всех возрастов, но чаще болеют в возрасте 10–30 лет, проживающие в сельской местности, особенно в низменных районах с большим количеством осадков.

Для этой формы лейшманиоза характерно периодическое возникновение эпидемических вспышек.

Патогенез обусловлен поражением клеток ретикулоэндотелиальной системы селезенки, печени, костного мозга, лимфатических узлов. Продукты метаболизма и гибели лейшманий являются причиной интоксикации. В пораженных органах развиваются воспалительные, дистрофические и некротические изменения. Получены доказательства, что в патогенезе висцерального лейшманиоза важное место занимают иммунопатологические процессы.

В течении кала-азара различают начальный, спленомегалический и кахектический периоды.

После инкубационного периода (от 3 нед до нескольких месяцев и даже до года) на месте укуса москита появляется первичный аффект в виде розоватой папулы или бугорка — начальная стадия лейшманиоза. Просуществовав неопределенное время, папула рассасывается, на месте бугорка остается атрофический малозаметный рубец.

Второй период проявляется лихорадкой, гепатоспленомегалией и меланодермией. Длительность лихорадочных волн и ремиссий колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев, что сильно изнуряет больных. Резко увеличивается селезенка, затем присоединяется гепатомегалия. Развивается меланодермия (отсюда название «черная лихорадка»), особенно выраженная в области лба, висков, вокруг рта, центральной части живота, возникающая в результате отложения меланина. Помимо селезенки и печени поражаются другие кроветворные органы, в частности костный мозг, что проявляется анемией, агранулоцитозом, тромбоцитопенией, пурпурой и носовыми кровотечениями. Нарастают общая слабость, адинамия, потеря веса, приводящая к кахексии — третьей стадии лейшманиоза. Часто присоединяется вторичная инфекция и при отсутствии лечения наступает смерть.

Средиземноморско-среднеазиатский висцеральный лейшманиоз

Синоним: детский кала-азар, детский лейшманиоз.

Заболевание встречают в странах Средиземноморья, Ближнем Востоке, Китае, Средней Азии, Закавказье.

Возбудитель — *Leishmania donovani* подвида *infantum*.

Источник инфекции — домашние и дикие животные. Детский лейшманиоз — зоонозный лейшманиоз. Различают три типа очагов инфекции:

- природные, в которых возбудитель циркулирует среди диких животных (шакалов, лисиц, сусликов и других грызунов);
- сельские, в которых возбудитель циркулирует у собак и диких животных;
- городские (синантропные), в которых основным источником инвазии служат собаки и синантропные крысы.

Переносчики инфекции — различные виды флеботомусов: *Ph. sergenti*, *Ph. chinensis* и др.

Болеют в основном дети в возрасте от года до 5 лет, а также взрослые-приезжие из неэндемичных районов.

Заболеваемость носит спорадический характер — в городах возможны вспышки. Сезон заражения — лето, а сезон заболеваемости — осень этого года или весна следующего.

Патогенез не отличается от такового при индийском лейшманиозе.

Длительность инкубационного периода — от 20 дней до 3–5 мес. В месте укуса насекомого появляется первичный аффект в виде бледно-розовой папулы с шелушением на ее поверхности. Важно знать, что в соскобе чешуек, как правило, обнаруживают лейшмании, в дальнейшем развитии болезни их находят значительно реже.

Клиническая картина принципиально не отличается от клиники индийского лейшманиоза и характеризуется симптомами системного ретикулоэндотелиоза.

В отличие от индийского лейшманиоза, при этой форме кожные покровы не темнеют, а, напротив, бледнеют, становятся «фарфоровыми», с восковидным, землистым оттенком.

Заболевание может проявляться в острой, подострой и затяжной формах.

Острую форму чаще наблюдают у детей 1–5 лет, она характеризуется бурным, тяжелым течением, нередко с летальным исходом.

Затяжная форма наиболее благоприятна, встречается у детей старшего возраста и взрослых.

Восточноафриканский висцеральный лейшманиоз

Заболевание носит спорадический характер, но бывают эпидемические вспышки. Встречается в странах Восточной Африки: Судане, Кении, Сомали, Уганде.

Возбудитель — *Leishmania donovani* подвида *archibaldii*. Источники инфекции — человек и дикие млекопитающие из отрядов грызунов и хищников. Переносчики инфекции — москиты *Ph. orientalis* и *Ph. martini*.

Чаще болеют молодые люди из сельских местностей и кочевых племен.

Патогенез болезни сходен с другими формами висцерального лейшманиоза.

Особенности по сравнению с другими формами висцерального лейшманиоза: язвенная форма первичного аффекта на месте укуса москита, развитие кожного лейшманиоида после клинического выздоровления и тенденция к рецидивам болезни.

Американский висцеральный лейшманиоз

Встречают в засушливых, пустынных и полупустынных районах Южной и Центральной Америки.

Возбудитель заболевания — *Leishmania donovani* подвида *infantum* и *L. donovani chagasi*.

Источником инфекции могут быть грызуны, лисы, собаки и человек.

Переносчиком *L. donovani chagasi* является разновидность флеботомуса — *Lutzomyia longipalpis*.

Клинически, по течению и прогнозу Американский висцеральный лейшманиоз практически неотличим от других разновидностей заболевания и без лечения заканчивается летально.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз лейшманиозов устанавливают на основании клинических проявлений, обнаружения амастигот в содержимом язв, мазках-отпечатках, аспирационной жидкости, биопсийном материале, крови, пунктате костного мозга и печени; обнаружения промастигот при посеве патологического материала на кровяную среду NNN; положительного внутрикожного теста с лейшманиями (тест Монтенегро); результатов заражения лабораторных животных.

Для видовой идентификации лейшманий в последние годы используют моноклональные антитела и метод гибридизации ДНК; ИФА — высокочувствительный и специфичный метод в диагностике лейшманиоза.

Диагностика кожного лейшманиоза

Диагностика заболевания в эндемичных зонах не представляет большой трудности.

Изъязвления, окруженные мягким, звездчатым инфильтратом, располагающиеся на открытых участках кожного покрова. Типичная клиническая картина, подтвержденная анамнестическими и эпидемиологическими данными, позволяет поставить диагноз, который необходимо подтвердить обнаружением лейшманий. Патологический материал берут из-под нависшего края язвы или со дна язвы после предварительного его скарифицирования. Для исследования можно использовать аспирационную жидкость, полученную из бугорка или края язвы после предварительного введения 0,5–1,0 мл физиологического раствора. Мазок окрашивают по Романовскому–Гимзе. При микроскопии обнаруживают амастиготы в виде овальных или фасолевидных телец размерами 2–6 мкм с голубой цитоплазмой, крупным красным ядром и палочковидным рубиновым блефаропластом. Лейшмании располагаются как внутри макрофагов (гистиоцитов), так и внеклеточно.

Трудность для диагностики представляет люпоидный (туберкулоидный) лейшманиоз, клинически напоминающий туберкулезную волчанку (*Lupus vulgaris*). Тем более что при туберкулоидном (люпоидном) лейшманиозе, так же как при вульгарной (туберкулезной) волчанке, будет положителен симптом яблочного желе (*apfel muss*). Эти же клинические особенности люпоидного лейшманиоза сближают его с саркоидозом кожи (болезнью Бенье–Бека–Шауманна). В таких случаях необходима патоморфологическая (биопсия) и культуральная диагностика. В биоптатах, окрашенных по Романовскому–Гимзе, обнаруживают лейшмании, что позволяет дифференцировать эту форму кожного лейшманиоза от туберкулезной волчанки и болезни Бенье–Бека–Шауманна (кожного саркоидоза).

При необходимости одновременно проводят бактериологическую (культуральную) диагностику. Для этого патологический материал (например, биоптат) помещают на среду NNN, на которой при температуре 22–28 °С на 21-й день вырастают подвижные жгутиковые формы лейшманий — промастиготы.

В диагностических целях используют также внутрикожное введение суспензии лептомонад (тест Монтенегро) в дозе 0,1 мл. Реакцию считают положительной, если через 48 ч образуется инфильтрат в размере более 5 мм в диаметре. Тест высокоспецифичен и чувствителен в 95% случаев.

При необходимости используют биологический тест — заражение лабораторных животных. К лейшманиям очень чувствительны хомячки. После внутрибрюшинного введения лейшманий животные погибают через 3–6 мес.

Кожный лейшманиоз следует дифференцировать с флеботодермией, фурункулом, карбункулом, эктимой, сибирской язвой, туберкулезной волчанкой и другими видами кожного туберкулеза, лепрой, третичным сифилисом, тропическими трепонематозами, глубокими микозами, саркоидозом, кожными лимфоплазиями, псориазом, акне, келоидными рубцами и другими дерматозами, при которых может нарушаться целостность кожи или развиваться рубцовые изменения.

Диагностика кожно-слизистого лейшманиоза

Клинически кожно-слизистный лейшманиоз проявляется изъязвлениями на коже и слизистых оболочках носа, носоглотки, гортани, трахеи, бронхов, разрушением хрящевой части носа, который напоминает клюв попугая, нос верблюда или тапира. Для этой разновидности лейшманиоза характерно тяжелое течение.

Диагноз подтверждают обнаружением амастигот в патологическом материале, с язвенных образований, мазках-отпечатках и биопсийном материале; положительным (в 95% случаев) интрадермальным тестом Монтенегро; положительным результатом бактериологического исследования (культура промастигот на среде NNN).

В последние годы для подтверждения диагноза кожно-слизистого лейшманиоза используют иммунофлюоресцентный метод.

Диагностика висцерального лейшманиоза

Основные клинические признаки висцерального лейшманиоза — интермиттирующая лихорадка, гепатоспленомегалия и анемия.

Со стороны крови выявляют нормохромную анемию, лейкопению с нейтропенией, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопению, повышение СОЭ, снижение концентрации альбумина в сыворотке крови и увеличение концентрации гаммаглобулинов.

Диагноз висцерального лейшманиоза подтверждают обнаружением лейшманий в крови, пунктате кожного мозга (стернальная пункция), печени, лимфатических узлов. Важную роль в диагностике висцерального лейшманиоза играет бактериологическое исследование (получение культуры промастигот на среде NNN) и внутрикожная проба с лейшманиями (тест Монтенегро), а также биологические пробы с заражением лабораторных животных. Высокочувствительный и специ-

фичный метод диагностики висцерального лейшманиоза — метод гибридизации ДНК, реакция иммунофлюоресценции.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение лейшманиоза зависит от формы, стадии заболевания и общего состояния больного.

Прежде чем приступить к лечению больного лейшманиозом, необходимо знать, что у человека естественная невосприимчивость к кожному лейшманиозу отсутствует. Анализ заболеваемости населения в эндемических очагах показывает, что она не зависит от пола и возраста: мужчины и женщины, старики и дети в равной мере подвержены заболеванию. Отсутствует также и индивидуальная невосприимчивость.

Стойкий иммунитет к кожному лейшманиозу у человека возникает только в результате естественного или искусственного (после прививки) заболевания. Чтобы приобрести невосприимчивость, человек должен переболеть кожным лейшманиозом. Иммунизация убитыми лептомонадами стойкого иммунитета не вызывает. Приобретенная невосприимчивость после перенесения болезни по наследству не передается. Дети, родившиеся от иммунных родителей, остаются восприимчивыми к заболеванию. Среди постоянного населения эндемических лейшманиозных очагов болеют преимущественно дети раннего возраста, и вследствие этого невосприимчивость приобретается в первые годы жизни. Поэтому взрослое постоянное население этих очагов болеет относительно редко.

Между типами кожного лейшманиоза имеется перекрестный иммунитет. Лица, переболевшие антропонозным типом, приобретают невосприимчивость как к этому, так и к зоонозному типу, и наоборот. Однако иммунитет, возникающий после зоонозного типа, отличается быстротой появления, напряженностью и стойкостью. Полная невосприимчивость к суперинфекции при зоонозном типе кожного лейшманиоза наступает на втором месяце болезни, при антропонозном — на седьмом.

Поэтому активное (общее) лечение кожного лейшманиоза не следует начинать до тех пор, пока не сформировалась язва — это период, необходимый для формирования специфического иммунитета. В случаях, когда очаг существует более 6 мес, можно приступать к активному лечению.

При распространенном кожном лейшманиозе, кожно-слизистом и висцеральном лейшманиозе наиболее эффективными остаются препараты пятивалентной сурьмы, производные диамидинов и некоторые антибиотики (амфотерицин В, метациклин[®]). Из препаратов сурьмы наиболее распространены: меглумин, солюсурьмин*, пентастам[®] и неостибазан[®].

Меглумин выпускают в ампулах по 5 мл, содержащих 1,5 г препарата, вводят внутримышечно из расчета 0,06 г/кг в сут в течение 10–15 дней. В первый день препарат вводят в половинной дозе. При необходимости через 2–4 нед курс лечения повторяют. Солюсурьмин* — натриевая соль пятивалентной сурьмы и глюконовой кислоты. Суточная доза препарата — 0,1–0,18 г/кг. Солюсурьмин* используют для внутримышечных и внутривенных инъекций. Первая инъекция должна содержать $^1/_3$ суточной дозы, вторая — половину, начиная с третьей инъекции вводят всю суточную дозу. Детям до 7 лет препарат назначают в суточной дозе 0,5 мл раствора на кг массы тела; на курс — 7,5–9,0 мл/кг. Суточную дозу раствора взрослым вводят 2 раза в день (утром и вечером), детям — 1 раз в день. Продолжительность курса лечения в среднем составляет 3–4 нед. При таком лечении количество лейшманий в очагах поражения начинает уменьшаться в течение первой недели, к 10–14-му дню они не выявляются.

При рецидиве заболевания или недостаточной эффективности лечения следует провести повторный курс инъекций в течение 40–60 дней. Эффективно дополнительное назначение аллопуринола по 20–30 мг/кг в сут в 3 приема внутрь.

При отсутствии эффекта химиотерапии дополнительно назначают интерферон-гамма человеческий рекомбинантный*.

При туберкулоидном лейшманиозе курс лечения иногда приходится повторять из-за наступившего рецидива. В таких случаях повторный курс лечения солюсурьмином* следует проводить не ранее чем через 2 мес после окончания первого.

Пентастам® выпускают в ампулах по 1 мл, содержащих 100 мг антимоина. Препарат используют для внутримышечных и внутривенных инъекций по 6 мл/сут в течение 1–4 нед. Суточная доза для детей до 5 лет равна 2 мл, от 5 до 14 лет — 4 мл/сут.

Неостибазан® используют в виде 25% раствора начиная с 0,1 г/сут; терапевтическая доза составляет 0,2–0,3 г/сут, максимальная — 0,4 г/сут. Препарат вводят внутримышечно или внутривенно; на курс — 18–20 вливаний.

Если препараты пятивалентной сурьмы малоэффективны, можно использовать пентамидин®. Препарат выпускают в ампулах по 3 мл с 0,120 г активного вещества (в 1 мл 40 мг). Пентамидин® вводят внутримышечно через день в дозе 2,5–3,0 мг/кг; на курс 12–15 инъекций. Курсовая дозировка для детей составляет 1,0–2,5 мг/кг. Побочные явления: болезненность инъекций и возможность развития абсцессов в месте введения препарата. Возможен гипотензивный эффект, поэтому после введения пентамидина® больной должен в течение 1–2 ч находиться в постели. Одно из осложнений терапии — возможность развития сахарного диабета.

В случае если лечение перечисленными средствами неэффективно, используют амфотерицин В — полиеновый антибиотик, применяемый обычно для лечения глубоких микозов. Начальная суточная доза препарата составляет 0,1 мг/кг. Ее постепенно увеличивают, доводя до 0,6 мг/кг. Суточную дозу растворяют в 500 мл воды или 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно капельно в течение 8–10 ч 1 раз в двое суток до разрешения высыпаний и других клинических проявлений лейшманиоза. Лечение проводят под контролем функций почек, электрокардиограммы и ионограммы.

В процессе лечения могут наблюдаться такие побочные явления, как озноб, лихорадка, головная боль, анорексия, тошнота, рвота, снижение концентрации гемоглобина, развитие тромбоцитопении, нефрозонефрита, гепатита, неврологической симптоматики. Противопоказания: тяжелые нарушения функций почек, печени.

Для лечения кожного лейшманиоза можно использовать:

- ✧ дапсон в суточной дозировке 2 мг/кг массы тела в течение 21 дня;
- ✧ рифампицин по 600 мг/день в течение 21 дня;
- ✧ левамизол по 50 мг/день 2 дня в нед в течение 8 нед;
- ✧ кетоконазол по 200 мг 3 раза в день в течение месяца;
- ✧ метациклин® 600 мг/сут в течение 2 нед;
- ✧ хлорохин (делагил*) по 250 мг 3 раза в день 10 дней;
- ✧ фуразолидон 150 мг 4 раза в день 18 дней.

Местные методы лечения кожного лейшманиоза дополняют и значительно улучшают терапевтическую эффективность общего лечения. При местном лечении необходимо учитывать стадию лейшманиозного процесса. В ранней стадии бугорка допустимы хирургические и разрушающие средства (электро-, лазеро- и криодеструкция). Учитывая, что язвенная стадия лейшманиомы протекает с наличием пиококковой флоры, уместны дезинфицирующие и ускоряющие процесс эпителизации средства в виде мазевых повязок, примочек и присыпок. Наиболее часто применяют мази с антибиотиками: тетрациклиновую*, эритромициновую*, линкомициновую* и др. Их целесообразно чередовать с примочками из водных растворов нитрофурала, перманганата калия, этакридина, мирамистина*, а также с растворами анилиновых красителей.

Лейшманиомы можно обкалывать препаратами сурьмы.

Один из местных методов лечения кожного лейшманиоза — применение углекислотного и гелий-неонового лазера. С помощью первого лейшманиомы ликвидируются полностью (выпариваются). Облучение гелий-неоновым лазером способствует более быстрому рубцеванию лейшманиозных язв и рассасыванию специфических инфильтратов. Иммунотерапия заключается во введении БЦЖ с убитыми промастиготами.

ПРОФИЛАКТИКА ЛЕЙШМАНИОЗОВ

Для профилактики лейшманиоза важно учитывать эпидемическую цепь. Она состоит из трех звеньев: источника, или резервуара, инфекции, переносчика и объекта заражения. Выпадение любого звена из этой цепи может привести к прекращению эпидемического процесса и затуханию лейшманиозного очага. Профилактические меры могут быть направлены на какое-либо одно звено эпидемической цепи либо на все звенья одновременно.

Меры по отношению к источнику инфекции. При антропонозном типе лейшманиозов необходимо раннее выявление больных и их лечение в условиях, предупреждающих нападения переносчика (засетчивание окон, использование репеллентов), при кожных поражениях — наложение повязок, наклеек.

При зоонозном типе инфекции производят уничтожение грызунов (обработкой нор ядовитыми газами, ловушками и др.). Необходимо также проводить уничтожение бродячих собак и вести ветеринарное наблюдение за служебными и домашними собаками.

Воздействие на переносчик инфекции. Уничтожение москитов и предохранение от их укусов.

Меры, проводимые при зоонозом лейшманиозе (дератизация, уничтожение нор грызунов), одновременно направлены и против переносчика инфекции — москитов, которые размножаются и обитают в норах грызунов.

Общесанитарные меры (уборка помещений, удаление мусора), уничтожение кустарников вокруг населенного пункта ликвидируют возможные места выплода москитов. После механической очистки все подозрительные места подлежат химической обработке инсектицидами.

Меры по отношению к объекту заражения (человеку). Для индивидуальной и групповой защиты от москитов используют различные отпугивающие средства — репелленты. В тропиках необходимы засетчивание окон и дверей, пологи над постелью, пропитанные репеллентами, края которых должны быть заправлены под матрас. Кондиционеры, электрические фумигаторы с инсектицидной таблеткой обеспечивают защиту. Для защиты от укусов насекомых в вечернее время следует носить длинные брюки и носки, одежду с длинными рукавами.

К мерам личной профилактики относят и лейшманийные прививки. Теоретическая основа таких прививок — возникновение стойкого иммунитета после перенесения болезни. Поэтому вакцинацию проводят живыми культурами лептомонад. Появившаяся на месте внутрикожного введения живой культуры прививная лейшманиома клинически протекает значительно легче и быстрее, чем естественная. Привитая на закрытых участках кожи (плечо, бедро), она не оставляет косметического дефекта. После прививной лейшманиомы у человека возникает стойкая невосприимчивость к естественному заболеванию. Для массовых профилактических прививок используют ампулированную живую лептомонадную культуру зоонозного типа, оказывающую лучший иммуногенный эффект.

К мерам индивидуальной защиты от заражения лейшманиозом относят и химиопрофилактику пириметамином. Препарат в дозе 20 мг принимают 1 раз в нед в течение всего периода пребывания в эндемической зоне.

ПРОГНОЗ

При всех формах кожного лейшманиоза прогноз для выздоровления и жизни благоприятен. Больные рано или поздно выздоравливают.

При кожно-слизистом лейшманиозе (эспундии) при отсутствии лечения прогноз неблагоприятный как для выздоровления, так и для жизни. В результате присоединения вторичной бактериальной инфекции больные могут погибнуть.

Висцеральный лейшманиоз: при ранней диагностике и своевременном лечении выздоравливают более 90% больных. Даже на фоне химиотерапии смертность достигает 15–25%. При отсутствии лечения 95% взрослых и 85% детей погибают в течение 3–20 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Иванов О.Л. и др. Кожные и венерические болезни. — М.: Шико, 2002. — 166 с.

Anwar M., Hussian M.A., Ur-Rehman H. Epidemic of cutaneous leishmaniasis:109 cases in a population of 500 // East Mediterr. Health J. — 2007. — Vol. 13. — P. 1211–1215.

Bari A.N., Rahman S.B. Many faces of cutaneous leishmaniasis // Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol. — 2008. — N 1. — P. 23–27.

Gangneus J.P., Sauzet S., Donnard S. Recurrent American cutaneous leishmaniasis // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 13. — P. 1436–1438.

Navaratna S.S., Weilgama D.J. Cutaneous leishmaniasis Shri Lanka // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 13. — P. 1068–1070.

Nguyen C. Dermacase. Cutaneous leishmaniasis // Can. Fam. Physician. — 2007. — Vol. 53. — P. 1307–1317.

Saleem K., Ayaz B., Shaikh A. Histological granding patterns in patient of cutaneous leishmaniasis // Coll. Physician Surg. Pak. — 2007. — Vol. 17. — P. 650–653.

Глава 15

Паразитарные болезни кожи

Паразитарные болезни кожи (дерматозоонозы) — заболевания, вызываемые животными паразитами: простейшими, кишечнополостными, червями, членистоногими и моллюсками. Принято выделять поверхностные паразитарные дерматозы (*epizoa*), при которых паразиты находятся на коже или в эпидермисе, и глубокие (*dermatozoa*), при которых паразиты находятся в коже или в подкожной клетчатке. Другой общепринятой систематики паразитарных заболеваний не существует.

В учебниках, руководствах основное внимание при описании раздела «Паразитарные болезни» уделяют чесотке, другим заболеваниям уделено меньше внимания и многие авторы интерпретируют данный материал по-разному. Создается впечатление о небольшой социально-экономической значимости паразитов в современных условиях. Между тем это не соответствует действительности и связано с недостатками в существующей системе учета и регистрации инфекционных и паразитарных болезней. Число больных даже в экономически развитых странах остается чрезвычайно большим.

Исходя из данных ВОЗ, проводящей оценку глобального распространения отдельных болезней, можно утверждать, что на протяжении своей жизни каждый человек неоднократно болеет паразитарными заболеваниями. Примерно каждый десятый житель планеты страдает от таких болезней, как малярия, шистосомозы, филяриозы, трепонематозы, лейшманиозы, лепра и т.д. Естественно, что спектр таких болезней различен и зависит от региона проживания, уровня социально-экономического развития страны, культурного и имущественного ценза индивидуума.

Показатели заболеваемости паразитарными болезнями по сравнению с инфекционными болезнями значительно выше. Доля сочетанных инвазий у детей и подростков составляет 18,2–24,6%.

Постоянного внимания требует проблема протозоонозов. В последние годы наблюдается рост заболеваемости кожным лейшманиозом как в природных очагах Средней Азии и Казахстана, так и на территории РФ. Участились случаи завоза малярии из-за рубежа.

Особенность многих паразитарных болезней — длительное присутствие возбудителя в организме больного и частые реинвазии. Так, трихомонадная инфекция имеет «космополитический» характер, от нее страдают примерно 170 млн человек во всем мире. Это одно из наиболее распространенных заболеваний мочеполового тракта. От 2 до 40% вульвовагинитов у девочек связаны с трихомонадами. Выделения, характерные для этого заболевания, способны

вызывать дерматит и появление мелких болезненных эрозий в области кожи половых органов.

Ухудшение экологической ситуации, связанное не только с изменениями в природе, но главным образом с деятельностью человека (загрязнение водоемов сточными водами, использование некачественных труб), требует постоянного внимания в отношении кишечных инфекций, амебиаза, глистных инвазий, которые в настоящее время являются наиболее распространенными паразитарными заболеваниями. Кожный амебиаз возникает реже, чем кишечный, но поражения при нем распространяются быстро и кончаются подчас фатально, течение болезни длится от 2 нед до 2 лет.

Наиболее общее патологическое воздействие практически всех возбудителей паразитарных болезней — аллергизация и подавление иммунного ответа организма, что инициирует хронические аллергодерматозы (экзему, нейродермит и др.). Выявлена связь между гельминтами, алопецией и дисхромией кожи. До 80% вульвовагинитов у девочек связаны с паразитированием острриц. Из пяти классов моллюсков патогенен для человека класс брюхоногих, как промежуточные хозяева трематод. В Астраханской области встречают церкариозный дерматит, вызываемый специфическими паразитами водоплавающих птиц, которые внедряются в кожу человека при его пребывании в воде.

Учитывая многообразие дерматологических проявлений паразитарных заболеваний и широкое их распространение, недостаточную изученность этих дерматозов, так как идет процесс накопления материала по этому вопросу, мы полагаем, что целесообразнее излагать материал по разделу «Паразитарные болезни» в соответствии с классификацией беспозвоночных животных и семантической принадлежностью паразитов.

1. Дерматозы, вызываемые простейшими (*Protozoa*).
   1.1. Саркодовыми (*Sarcodina*).
      1.1.1. Амебиаз (*Amoebiasis*).
   1.2. Жгутиковыми (*Mastigophora seu Flagellata*).
      1.2.1. Лейшманиоз (*Leishmaniosis*).
      1.2.2. Трипаносомозы (*Trypanosomiasis*).
      1.2.3. Трихомониаз (*Trichomoniasis*).
      1.2.4. Лямблиоз (*Lambliosis*).
   1.3. Споровиками (*Sporozoa*).
      1.3.1. Малярия (*Malaria*).
      1.3.2. Токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*).
2. Дерматозы, вызываемые кишечнополостными (*Coelenterata sen cnidaria*).
   2.1. Медузами (*Medusae*).
      2.1.1. Гидроидными (*Hydroidea*).
      2.1.2. Сцифоидными (*Scyphozoa*).
   2.2. Коралловыми полипами (*Anthozoa*).
3. Дерматозы, вызываемые червями (*Helmintes*).
   3.1. Плоскими червями (*Plathelmithes*).
      3.1.1. Сосальщиками (*Trematodes*).
         3.1.1.1. Шистосомозы или церкариозы (*Schistosomoses, cercarioses*).
      3.1.2. Ленточными червями (*Cestoidea*).
         3.1.2.1. Цистицеркоз (*Cysticercosis*).
         3.1.2.2. Эхинококкоз (*Echinococcosis*).
         3.1 2.3. Спарганоз (*Sparganosis*).
   3.2. Круглыми червями (*Nemathelminthes*).
      3.2.1. Аскаридоз (*Ascaridosis*).
      3.2.2. Энтеробиоз (*Enterobiosis*).
      3.2.3. Анкилостомидозы (*Ancylostomidoses*).

3.2.4. Стронгилоидоз (*Strongyloidosis*).
3.2.5. Трихинеллез (*Trichinellesis*).
3.2.6. Филяриозы (*Filarioses*).
3.2.7. Дракункулез (*Dracunculosis*).
3.2.8. Личинка мигрирующая (*Larva migrans*).
3.3. Кольчатыми червями (*Annelides*).
3.3.1. Гирудиноз (*Hirudinosis*).
4. Дерматозы, вызываемые членистоногими (*Arthropoda*).
4.1. Ракообразными (*Crustacea*).
4.2. Паукообразными (*Arachnoidea*).
4.2.1. Скорпионами (*Scorpiones*).
4.2.2. Пауками (*Aranei*).
4.2.3. Клещами (*Acari*).
4.3. Насекомыми (*Insecta*).
4.3.1. Полужесткокрылыми (*Hemiptera*).
4.3.2. Вшами (*Anoplura*).
4.3.3. Чешуекрылыми (*Lepidoptera*).
4.3.4. Жесткокрылыми (*Coleoptera*).
4.3.5. Блохами (*Siphonaptera*).
4.3.6. Перепончатокрылыми (*Hymenoptera*).
4.3.7. Двукрылыми (*Diptera*).
4.4. Многоножками (*Myriapoda*).
5. Дерматозы, вызываемые моллюсками (*Mollusca*).

ДЕРМАТОЗЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПРОСТЕЙШИМИ

Амебиаз кожи

Возбудитель — *Entamoeba histolytica*. Развивается вторично как осложнение кишечного амебиаза или вследствие прямого контакта с инфицированным материалом. На коже возникают глубокие болезненные язвы или язвенные гранулемы, ползучие язвы с четкими, утолщенными, часто подрытыми краями с гнойно-кровянистым экссудатом и некротическим струпом на дне. Типичная локализация — перианальная область, ягодицы, реже — нижние конечности, туловище, лицо. Изменения на коже сохраняются до двух лет и более.

Диагноз подтверждают обнаружением возбудителя в кале, аспирационной жидкости, биоптатах.

Лечение проводят эметином, хиниофоном, аминарсоном® и т.д.

Трипаносомозы

Возбудители африканского (*Trypanosoma brucei* подвида *gambiense*, *Trypanosoma brucei* подвида *rhodesiense*) и американского (*Trypanosoma cruzi*) трипаносомозов паразитируют в организме человека или животных. Переносчики болезни — мухи цеце и триатомовые клопы.

Поражаются лимфатическая и центральная нервная системы. После укуса может развиться трипаносомный шанкр — уплощенный болезненный узел красного цвета диаметром до 3 см, окруженный восковидным ободком. Появление его сопровождается лимфангиитом и лимфаденитом. Узел разрешается в течение недели. В дальнейшем развиваются болезненные отеки на веках и конечностях, быстроисчезающая пятнистая сыпь на груди и спине в виде колец с нечеткими границами и менее яркой окраской в центре.

Диагноз подтверждают обнаружением возбудителей в крови, пунктате и биоптатах лимфатических узлов. Лечение малоэффективно. Назначают препараты мышьяка, сурамин®, пентамидин®.

Малярия

Возбудитель — плазмодии; источник инфекции — больной человек; переносчики болезни — комары рода *Anopheles*.

Клинические проявления при малярии многообразны. Часто регистрируют зуд всего кожного покрова, сухость кожи, при тяжелом течении развиваются отеки лица и конечностей. Характерны «малярийные пятна» — геморрагические пятна на коже и слизистых оболочках. Описаны напоминающие болезнь Рейно акроасфиксии, герпетиформные, уртикарные, пятнисто-узелковые и типа узловатой эритемы высыпания, дистрофические изменения волос и ногтей, дисхромии кожи и слизистых оболочек, которые, располагаясь на открытых участках («маска малярика»), напоминают пеллагроидные дерматиты.

Диагноз подтверждают обнаружением возбудителя в крови. Лечение проводят антималярийными и общеукрепляющими средствами.

Токсоплазмоз

Возбудитель — *Toxoplasma gondii*. Человек инфицируется при контакте с животными и через продукты питания. Высыпания на коже полиморфные: сосудистые и геморрагические пятна, узелки, везикулы, волдыри, скарлатиноподобное шелушение, сетчатые кровоподтеки (*livedo*), облысение, лимфаденопатия.

Диагноз основывают на характерной клинической картине, результатах гистологического и серологического исследований. Лечение проводят пириметамином, аминохинолом*, хлорохином в сочетании с сульфаниламидными препаратами.

ДЕРМАТОЗЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ КИШЕЧНОПОЛОСТНЫМИ

При контакте человека с медузами и коралловыми полипами, выделяющими ядовитую жидкость и имеющими травмирующие кожу волоски, может развиться дерматит («дерматит купальщиков»). Для такого дерматита характерны выраженная болезненность, зуд, появление эритемы, отека и геморрагии. В дальнейшем наблюдают некротические изменения и формирование длительно незаживающих «коралловых язв». Одновременно могут отмечаться тошнота, боль в мышцах, суставах, в некоторых случаях развивается коллапс.

Лечение симптоматическое.

ДЕРМАТОЗЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЧЕРВЯМИ

Шистосомозы

Синонимы: бильгарциоз, шистозоматоз, шистодомиаз.

Возбудитель — трематоды рода *Schistomosa*. Человек заражается при попадании церкариев — личинок трематод — на кожу, слизистые оболочки, а также алиментарным путем. Взрослые половозрелые особи гельминтов паразитируют в венозной системе печени и кишечника специфических окончательных хозяев, преимущественно водоплавающих птиц. Описаны некоторые виды, паразитирующие в просвете кровеносных сосудов млекопитающих, в том числе человека. Отложенные яйца выделяются с пометом во внешнюю среду, в воде из них выходят мирацидии, попадающие в организм промежуточных хозяинов — моллюсков, где и развиваются до церкариев, которые, попадая в воду, прикрепляются к водорослям и другим водяным растениям. Потревоженные церкарии активно плавают и проникают в кожу теплокровных животных, откуда распространяются с кровотоком в органы-мишени.

Различают висцеральный и кожный шистосомоз. Висцеральная форма развивается при поражении человека специфическими для него шистосомами, встречаемыми в некоторых эндемичных районах. Кожные проявления висцерального шистосомоза развиваются следующим образом: шистосомный дерматит, уртикарные реакции, парагенитальные гранулемы, эктопический кожный шистосомоз.

В поздних стадиях (от 5–15 лет и более) характерно прогрессирующее развитие фиброзных процессов в тканях.

Неспецифический шистосомоз — широко распространенное заболевание, возникает при поражении церкариями сосальщиков других семейств. Для него характерно абортивное течение вследствие неспособности проникших паразитов развиться в половозрелые формы. Этот тип шистосомоза известен под разными названиями: «шистозоматидный дерматит», «церкариальный дерматит», «зуд пловцов», «зуд купальщиков», «водяная чесотка». Впервые причина болезни была установлена В.В. Кортом в 1928 г. Предполагают, что наиболее правильное название болезни — «неспецифический кожный церкариоз». Первое, наиболее систематизированное, полное описание болезни в нашей стране дано Ю.В. Курочкиным.

Кожный шистосомоз развивается у людей после пребывания в богатых растительностью мелких водоемах в теплое время года, преимущественно в мае-сентябре. Уже в воде или через некоторое время после купания появляется зуд различной интенсивности, который иногда может приводить к расстройству сна, потере трудоспособности. В местах проникновения церкариев появляется мелкопятнистая сыпь с небольшой везикулой в центре, которая, вскрываясь, оставляет точечную геморрагическую корочку. При обилии высыпаний образуется сплошная эритематозная поверхность. Церкарии вызывают сенсибилизацию и при повторных контактах формируются уртикарные и папулезные высыпания на отечном фоне. Элементы через несколько дней исчезают, оставляя быстроразрешающиеся пигментные пятна. При массивном поражении, что можно наблюдать при длительном пребывании в воде, обильно заселенной гельминтами, к указанным симптомам присоединяются явления интоксикации: лихорадка до гиперпиретических цифр, слабость, кашель, боль в груди, лейкоцитоз, эозинофилия — продолжительностью 1–2 нед. Специфическая терапия не разработана. Не рекомендуется купаться в застойных водах, в случае необходимости следует погружаться в воду в одежде, что значительно уменьшает риск поражения церкариями.

Цистицеркоз

Болезнь обусловлена паразитированием личинок свиного цепня цистицерков. Различают цистицеркоз кожи и подкожной клетчатки, мышц, головного мозга. В коже туловища или реже других участков вокруг паразита формируются единичные или множественные узлы до 12 см в диаметре, округлой или овальной формы, подвижные, эластической консистенции, безболезненные, без признаков острого воспаления. Узлы сохраняются многие годы, а в дальнейшем развиваются фиброз и кальцификация узлов.

Эхинококкоз

Возбудитель — личинки *Echinococcus granulosus*. Болезнь распространена в местностях с развитым овцеводством. Чаще поражаются печень и легкие. В коже цисты выявляют в виде узлов различных размеров, телесного цвета, мягких, подвижных, безболезненных. Они сохраняются в течение нескольких лет, а затем обызвествляются.

Спарганоз

Возбудитель — личинки дифиллоботрид, паразитирующие в подкожной клетчатке и мышцах. Заражение происходит при попадании в организм с питьевой водой процеркоидов, находящихся в циклопах. Иногда паразитов обнаруживают в плохо обработанном мясе птиц, свиней и т.д. В местах поражения выявляют отечные болезненные узлы, в центре которых передвигается лентоподобная личинка. После ее гибели развивается выраженное воспаление с разрушением ткани и массивной эозинофилией. Вовлечение в процесс лимфатических сосудов приводит к развитию ограниченной слоновости.

Аскаридоз

Болезнь вызывается паразитированием в организме человеческой аскариды, которая широко распространена во всем мире. Клинические проявления на коже определяются степенью сенсибилизации. В ранней стадии характерна распространенная уртикарная сыпь с выраженным зудом, в поздней — симптоматическая хроническая крапивница или элементы центробежной кольцевидной эритемы.

Энтеробиоз

Это самый распространенный гельминтоз человека. После инвазии паразита через 1–2 нед формируется основной клинический признак заболевания — упорный ночной зуд в анальной области и промежности, в дальнейшем появляются краснота, экскориации, экзематизация, местная уртикарная реакция.

Анкилостомидозы

Выделяют два различных по этиологии, но сходных по клиническим проявлениям гельминтоза — анкилостомоз и некатороз. Эти поражения кожи известны под разными названиями: «земляная чесотка», «чесотка кули», «водяная чесотка», «сыпь рудокопов». В местах внедрения личинок, чаще на руках и ногах, в межпальцевых складках, на подошвах и в области суставов появляется сопровождаемая зудом или жжением локализованная пятнистая, папулезная, папуловезикулезная или буллезная сыпь, в области лодыжек — отек и уртикарные элементы. Высыпания группируются в области фолликулов и на участках с нежной кожей, нередко осложняются пиодермией и разрешаются через 2–3 нед. В поздних стадиях болезни отмечают бледность кожи и слизистых оболочек, единичные полиморфные элементы, гипопигментные пятна.

Стронгилоидоз

Синонимы: «почвенный зуд», *larva currens*.

Возбудитель — *Strongyloides stercoralis*, или угрица кишечная. Ранняя стадия характеризуется развитием аллергических реакций, в дальнейшем в местах внедрения личинок наблюдают папулезную, уртикарную, папуловезикулезную сыпь с выраженным зудом, эозинофилию, неспецифические дерматиты, отеки кожи, трудно дифференцируемые от классического «почвенного зуда» при анкилостомидозах. В поздних стадиях болезни характерна ползущая сыпь — *larva currens*. Чаще она появляется в перианальной области и распространяется на кожу бедер, ягодиц, боковых частей тела до плеч, живота. Не поражаются голени, стопы, руки, половые органы. Отмечают умеренный зуд, по ходу сосудов — линейные, ползущие валикообразные волдыри, которые могут распространяться со скоростью до 5–10 см/ч. У пациентов с иммунными нарушениями возможны высыпания по типу пурпуры.

Трихинеллез

Возбудитель — *Trichinella spiralis*. Заражение происходит при употреблении сырого или недостаточно проваренного мяса больных животных. Заболевание начинается остро, с лихорадки и генерализованной мышечной боли. Затем отмечают затруднение дыхания, паралич мышц языка и челюсти, отек век, лица, окологлоточной клетчатки, диффузное припухание и напряжение кожи, что напоминает дерматомиозит. На коже конечностей появляется преходящая пятнисто-папулезная и геморрагическая сыпь. Характерны кровоизлияния под ногтями; в биоптатах кожи часто находят паразитов. Через 2–3 нед высыпания разрешаются.

Филяриозы

Это группа заболеваний, вызываемых нематодами семейства *Filariidae*. В дерматологической практике чаще встречают вухереріоз, бругиоз, онхоцеркоз, лоаоз.

Источник заражения — человек, промежуточные хозяева и переносчики — комары, мошки, слепни.

Вухереріоз и бругиоз

Поражается преимущественно лимфатическая система нижних конечностей и половых органов. Сначала появляются лихорадка, уртикарная сыпь, регионарные отеки кожи и подкожной клетчатки, лимфангииты, лимфадениты, орхит, эпидидимит, фуникулит, затем — пролиферативные процессы, расширение лимфатических сосудов кожи и подкожной клетчатки. Кожа утолщается, грубеет, трескается, происходит инфицирование пиогенной микрофлорой, образуются язвы. Вокруг паразитов в подкожной клетчатке и мышцах формируются абсцессы. На поздних стадиях развивается слоновость нижних конечностей, половых органов, участков кожи с экзематизацией, папилломатозными разрастаниями, хронической пиодермией.

Онхоцеркоз

Поражаются кожа, подкожная клетчатка, лимфатическая система и глаза. Ранние признаки — кожный зуд и полиморфные высыпания без определенной локализации. Чаще это мелкие пятнистые и узелковые рассеянные элементы, сгруппированные волдыри — «филяриозная чесотка» или клиническая картина хронического дерматита, рожистого воспаления со склероподобным уплотнением. В дальнейшем кожа истончается, шелушится, сморщивается, становится сухой («старческий дерматит»), появляются дисхромии, лимфаденопатия. Наиболее характерно формирование в подкожной клетчатке узлов вокруг гельминтов величиной до куриного яйца, плотных, безболезненных, подвижных. У африканцев такие узлы локализуются преимущественно на туловище, а у американцев — на голове. Закономерный и надежный диагностический признак — так называемая леопардовая кожа. Лечение проводят амокарцином[R] — по 3 мг/кг 2 раза в день после еды в течение 3 сут и вермиктином[R] — по 150–200 мкг/кг; курс повторяют через 6 мес. Имеются указания на профилактический эффект хлорохина.

Лоаоз

Поражаются мягкие ткани, конъюнктива, серозные оболочки и половые органы. Характерны временные мигрирующие плотные отеки (*calabar swellings*) кожи и подкожной клетчатки на конечностях и лице, эластичные, цвета нормальной кожи, сохраняющиеся несколько часов или дней и спонтанно исчезающие. Отмечают генерализованный зуд, уртикарные высыпания, дизурические расстройства, парестезии.

Дракункулез

Возбудитель — *Dracunculus medinensis*. Человек заражается через воду, в которой находятся циклопы с личинками червя. Через 7–10 мес в местах локализации личинок в подкожной клетчатке, чаще на нижних конечностях, появляются покраснение, папулы, волдыри, сопровождаемые зудом, нарушением общего состояния, лихорадкой, головными болями. Затем в этом месте возникает выпячивание с интенсивной воспалительной реакцией узел, а через несколько дней — пузырь, в основании которого прощупывается плотноэластический тяж. В дальнейшем формируется язва с головкой гельминта на дне. Для этой стадии характерен симптом «молочного фонтанчика»: выбрасывание из воронкообразной язвы после наполнения ее теплой водой молочного цвета жидкости с большим количеством личинок. Возможны осложнения с образованием абсцессов и флегмон.

Личинка мигрирующая

Синонимы: ползучая сыпь, тропическая кожная болезнь. Вызывается личинками круглых червей. «*Larva migrans*» — это клинический термин, характе-

ризующий выраженную кожную сыпь, вызванную рядом причин. Основной признак заболевания — передвижение (миграция) в пораженных участках кожи паразитов.

Описаны случаи висцеральной *Larva migrans*. Возбудителей высыпаний на коже представляют следующим образом:

- *Larva migrans* — анкилостома бразильская, собачья, узкоголовая, европейская собачья, цейлонская и т.д.;
- *Larva currens* — фекальный стронгилоид;
- мигрирующий миаз — червеобразные личинки двукрылых, некоторых мух и оводов.

Гирудиноз

Болезнь развивается после укуса пиявок, которые попадают на кожу человека в стоячих водоемах, при ходьбе босиком по мокрой траве и болотам. Укусы медицинских пиявок малоболезненны, а тропических — вызывают жжение и боль. Вначале на коже появляются длительно кровоточащие ранки, медленно заживающие и часто осложняющиеся пиодермией. При развитии сенсибилизации возникают уртикарные, буллезные, некротические высыпания. Известны случаи аллергического дерматита. Возможны анафилактические реакции.

ДЕРМАТОЗЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЧЛЕНИСТОНОГИМИ

Ракообразные, обитающие на мелководье морей, прикрепляются к рукам или ногам. Укус ракообразных болезненный, вызывает точечное кровотечение и в дальнейшем появление сыпи «дерматит морской вши», который разрешается в течение недели.

Скорпионы встречаются в Крыму. Укусы скорпионов сопровождаются жгучей болью, затем развиваются выраженный отек и покраснение кожи, геморрагии, некроз. Яд скорпиона вызывает острую токсическую реакцию, которая, особенно у детей раннего возраста, может привести к летальному исходу.

Пауки, например каракурт, наносят остроболезненный укус. В месте укуса возникают жжение, покраснение, отечность, а затем папулезно-везикулезные элементы, уплотнение кожи. Одновременно с общей токсической реакцией, судорогами может появиться распространенная пятнисто-папулезная и везикулезно-пустулезная сыпь. В месте болезненного, но неопасного укуса тарантула (*Lycosa singoriensis*) возможны покраснение и отек тканей.

Чесотка

Чесотка — самое распространенное паразитарное заболевание кожи, известное с глубокой древности в Китае, Вавилоне, Египте. В древнем Риме чесотку называли «скабиес». На роль клещей в возникновении чесотки указывали арабский врач Авензор (XII в.), итальянцы Бономо и Честони (1683), француз Гале (1812). Чесоточных клещей из кожи человека впервые извлек в 1834 г. Ринуччи во Франции. Неоценимый вклад в учение о чесотке внес немецкий дерматолог Фердинанд фон Гебра.

Заболеваемость чесоткой в РФ в последние годы составляет 198,6–201,4 случая на 100 тыс. населения. В то же время в аптечной сети РФ приобретено противочесоточных препаратов, которыми можно пролечить больных, почти в 10 раз больше, чем официально зарегистрировано. Такую ситуацию можно объяснить недоучетом чесотки при обращении больных к специалистам ЛПУ (терапевтам, педиатрам, гинекологам и др.), к частнопрактикующим врачам, в коммерческие клиники. Нежелание в ряде случаев проводить противоэпидемические мероприятия в очагах чесотки толкает врачей на ухищрения: ставится диагноз «аллергический дерматит», а лечение проводят противочесоточными препаратами. Часть больных прибегают к самолечению.

Учащение регистрации чесотки наблюдают во время войн, стихийных бедствий, социальных потрясений, что обусловлено миграцией населения, экономическим спадом, ухудшением социально-бытовых условий. Аналогичная ситуация сложилась и в настоящее время. Локальные войны, перемещение населения сформировали проблему беженцев, вынужденных переселенцев, детской беспризорности, увеличения числа лиц без определенного места жительства и занятости, уголовного контингента, проституток, наркоманов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель чесотки — чесоточный клещ *Sarcoptes scabiei* (*L.*). Заболевание, вызываемое им у человека, в медицине называют чесоткой — *scabies* — по видовому названию возбудителя, у животных — саркоптозом — по родовому названию возбудителя. По аналогии заболевания, возникающие у человека в результате нападения чесоточных клещей от животных, называют псевдосаркоптозом. Представители рода *Sarcoptes* известны как паразиты более 40 видов животных-хозяев, принадлежащих к 17 семействам из 7 отрядов млекопитающих. По типу паразитизма чесоточные клещи — постоянные паразиты, большую часть жизни проводящие в коже хозяина и лишь в короткий период расселения ведущие эктопаразитический образ жизни на поверхности кожи.

Самка чесоточного клеща (рис. 15-1) овальной формы, ее размеры 0,25–0,35 мм. Приспособления к внутрикожному паразитизму представлены множественными щетинками, треугольными выростами кутикулы (хетоидами) на спинной поверхности, шипами на всех лапках для упора при прогрызании хода, грызущими хелицерами, длинными упругими щетинками на задних ногах для выдерживания направления хода только вперед. Для передвижения по поверхности кожи у самки на передних парах ног имеются липкие пневматические присоски. Скорость продвижения ее в ходе составляет 0,5–2,5 мм/сут, на поверхности кожи — 2–3 см/мин. Основная функция самцов — оплодотворение. Соотношение самок и самцов — 2:1.

Жизненный цикл чесоточного клеща делится на две части — кратковременную накожную и длительную внутрикожную (рис. 15-2). Внутрикожная часть представлена двумя топически разобщенными периодами: репродуктивным и метаморфическим. Репродуктивный период осуществляет самка в чесоточном ходе, где она откладывает яйца (рис. 15-3). Типичная локализация чесоточных ходов — кисти, запястья, стопы, реже — локти и половые органы мужчин. Вылупившиеся личинки выходят на поверхность кожи через отверстия, проделанные самкой над местом каждой яйцекладки, расселяются на ней и внедряются в волосяные фолликулы и



Рис. 15-1. Самка чесоточного клеща человека.

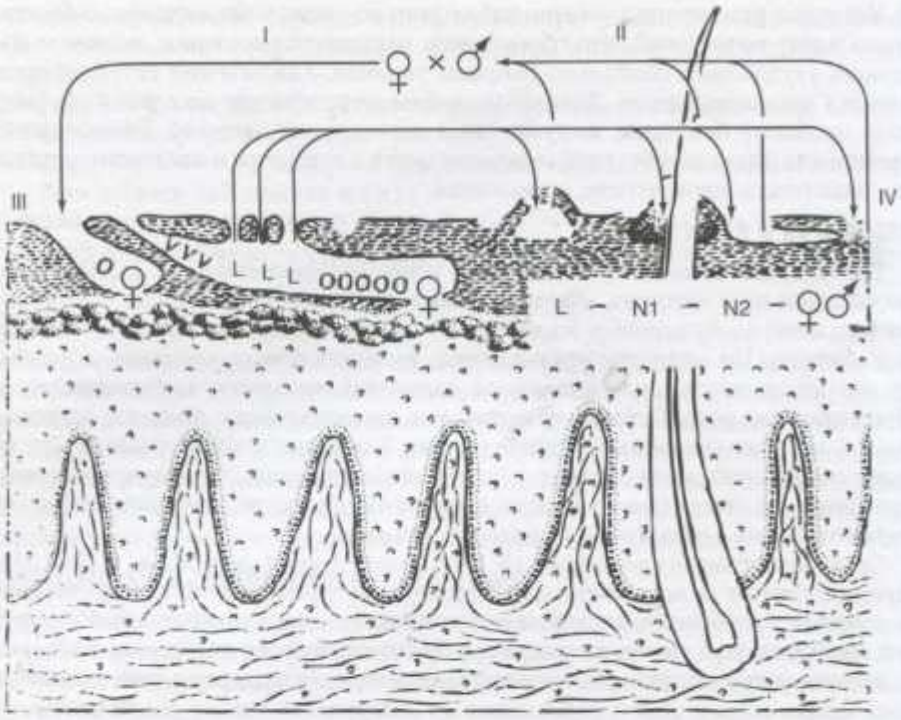

Рис. 15-2. Жизненный цикл чесоточного клеща *S. scabiei*. I — на коже; II — в коже; III — репродуктивный период в чесоточном ходе; IV — метаморфический период в волосяных фолликулах, везикулах и коже; O — яйцо, L — личинка, N1 — протонимфа, N2 — дейтонимфа, х — спаривание, ♀ — самка, ♂ — самец.

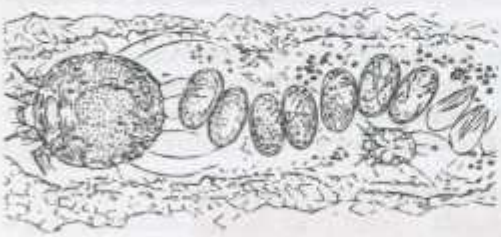



Рис. 15-3. Содержимое типичного чесоточного хода *S. scabiei* в препарате соскоба эпидермиса в молочной кислоте; яйца чесоточного клеща: на разных стадиях развития.

под чешуйки эпидермиса. Здесь протекает их метаморфоз (линька). Через стадии прото- и телеонимфы образуются взрослые особи. Кожа отвечает образованием фолликулярных папул и везикул. Папулы преобладают на передней поверхности тела, везикулы — в непосредственной близости от чесоточных ходов. Самки и самцы нового поколения выходят на поверхность кожи, где происходит спаривание. Дочерние самки мигрируют на кисти, запястья и стопы, внедряются в кожу

и сразу начинают прокладывать ходы и класть яйца. Иногда самки внедряются в кожу других участков кожного покрова (ягодицы, аксиллярные области, живот и др.) за счет механического прижатия. Клинически это соответствует скабиозной лимфоплазии кожи.

Для чесоточных клещей типичен суточный ритм активности. Днем самка находится в состоянии покоя. Вечером и в первую половину ночи она прогрызает одно или два яйцевых колена под углом к основному направлению хода, откладывая в каждом по яйцу, углубляя дно хода и проделывая в «крыше» выходное отверстие для личинок. Вторую половину ночи самка грызет ход прямо, интенсивно питаясь, днем останавливается и замирает. Суточная программа выполняется всеми самками синхронно. Поэтому чесоточный ход на коже больного имеет извитую форму и состоит из отрезков хода, называемых суточным элементом хода. Задняя часть хода постепенно отшелушивается. Ход состоит из 4–7 суточных элементов и имеет постоянную длину 5–7 мм. Суточная плодовитость самки — 1–2 яйца, общая — до 50 яиц. Суточный ритм активности объясняет усиление зуда вечером, преобладание прямого пути заражения при контакте в постели в вечернее и ночное время. Плодовитость чесоточных клещей колеблется посезонно. Наибольшее число яиц самки откладывают в сентябре-декабре (от 11 до 13), наименьшее — в январе-июне (от 6 до 9), что совпадает с сезонным ростом заболеваемости чесоткой.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заражение чесоткой происходит преимущественно при тесном телесном контакте, обычно при совместном пребывании в постели. Инвазионные стадии — самки и личинки. Последние благодаря многочисленности, малым размерам и большой подвижности наиболее агрессивны. Питаются чесоточные клещи чешуйками рогового слоя эпидермиса. Процесс внедрения самок занимает от 15 мин до часа. Распределение ходов по кожному покрову обусловливает строение кожи, гигротермический режим, скорость регенерации рогового слоя, характер оволосения. Ходы локализуются на кистях, запястьях, стопах и локтях, где толщина рогового слоя наибольшая — $^{3}/_{4}$–$^{5}/_{6}$ эпидермиса. Температура участков кожи, где располагаются чесоточные ходы, на 2–5 °С ниже, чем остальных участков. Ходы приурочены к местам, где волосяной покров отсутствует или минимален. При комнатной температуре и влажности воздуха не менее 60% самки сохраняют подвижность 1–6 сут. При 100% влажности самки в среднем выживают до 3 сут, личинки — до 2 сут.

Чесотка — облигатный антропоноз с постоянным типом паразитизма возбудителя и преобладанием прямого пути передачи инвазии. Очаг при чесотке определяется как группа людей, в которой имеется больной — источник заражения и условия для передачи возбудителя. Очаг с одним больным обозначают как потенциальный, с двумя и более — иррадиирующий (действующий). Семейный очаг — ведущий в эпидемиологии чесотки. В иррадиации очага решающую роль играет контакт в постели в ночное время в период максимальной активности возбудителя (прямой путь передачи инфекции). Непрямой путь заражения (через предметы обихода, постельные принадлежности и т.п.) реализуется при высоком паразитарном индексе, определяемом числом чесоточных ходов у одного больного или суммарно в очаге (на всех больных). Организованные коллективы подразделяют на две группы: инвазионноконтактные и неинвазионноконтактные. К первой группе относят спальни в интернатах, детских домах, общежитиях, палаты в стационарах и т.п. Заболеваемость в таких коллективах в 2 раза ниже, чем в семьях. Неинвазионноконтактные коллективы — группа людей, объединяющихся только в дневное время (группы в детских дошкольных учреждениях, учебных заведения, классы, рабочие коллективы и т.п.). Эпидемиологической значимости

такие коллективы не имеют. Псевдоиррадиацией обозначают случаи наличия двух и более больных в одном очаге, заражение которых произошло независимо друг от друга, вне коллектива, например, при выезде на каникулы, в командировки, туристические поездки или при наличии общего полового партнера вне данного очага. Внеочаговые случаи заражения чесоткой в банях, поездах, гостиницах редки и реализуются непрямым путем при последовательном контакте потока людей с предметами (постельными принадлежностями, предметами туалета), на которых может некоторое время сохраняться возбудитель. Такой вариант непрямого пути заражения чесоткой обозначают как транзиторную инвазию.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инкубационный период при заражении самками практически отсутствует, так как внедрившаяся самка обычно сразу начинает прогрызать ход и откладывать яйца. При заражении личинками можно говорить об инкубационном периоде, который соответствует времени метаморфоза клещей (около 2 нед). Зуд — характерный субъективный симптом чесотки. Он является регулятором численности популяции клещей и обусловлен сенсибилизацией организма к возбудителю, которая наступает в течение 1,5–2 мес. Аллергенами для человека выступают продукты жизнедеятельности клеща (фекалии, оральный секрет, секрет желез яйцевода). При первичном заражении зуд возникает через месяц, а при реинфекции — через 24 ч. Усиление зуда вечером и ночью связано с суточным ритмом активности возбудителя. Зуд — фактор, подавляющий численность популяции клещей на больном. Теоретически рассчитано, что число клещей к 2 мес должно достигать 10 тыс. особей, а число ходов — 650. Эмпирически, путем полного подсчета ходов на больных, установлено, что их среднее число к 2 мес достигает 28. Эта разность отражает смертность клещей на всех стадиях, т.е. до размножения доживает только 4,5% самок. Регулярное применение противозудных препаратов в результате диагностической ошибки или самолечения снижает зуд и приводит к быстрому нарастанию числа ходов — в среднем до 75 к 2 мес. Снижают численность популяции клещей на больном контакт с веществами, обладающими акарицидным действием (бензином, соляркой, автолом и др.), ежедневное вечернее купание, неполноценная терапия скабицидами. Они замедляют рост численности популяции клещей (до 11 ходов к 2 мес) и способствуют возникновению длительно тлеющего процесса.

Клиническая картина чесотки обусловлена деятельностью клеща, аллергической реакцией организма на возбудителя и пиогенной флорой. Кожа человека по-разному реагирует на прокладывание ходов — от отсутствия реакции (интактные ходы) до возникновения везикул, пузырей, пустул и др. (реактивные ходы). Для оптимизации диагностики заболевания предложена классификация клинических вариантов чесоточных ходов [Соколова Т.В., 1989; Соколова Т.В., 1991, 2001]. Выделены три группы ходов, включающие до 15 разновидностей. Первую группу представляют исходный (интактный) тип хода и варианты, образование которых связано со способностью кожи реагировать возникновением тех или иных первичных морфологических элементов (везикул, папул, пузырей) на внедрение самки клеща и ее жизнедеятельность в процессе прокладывания хода. Содержимое таких ходов представлено полным набором паразитарных элементов. Вторую группу составляют ходы, образующиеся из клинических вариантов ходов первой группы при превращении первичных морфологических элементов во вторичные. Третья группа ходов обусловлена присоединением вторичной инфекции к экссудату полостных элементов ходов первой группы.

Типичными (интактными) называют ходы при отсутствии реакции со стороны кожи на возбудителя. Они преобладают, свидетельствуя о взаимоадаптации паразита и хозяина. Ходы имеют вид слегка возвышающейся линии беловатого

или грязно-серого цвета, прямой или изогнутой, длиной 5–7 мм (рис. 15-4). Разрушаясь, они приобретают вид трещины с остатками неповрежденной части. Нередко под ходами образуются полостные элементы — одна или несколько, расположенные в виде цепочки, везикул, пузырей, лентикулярных папул. Такие ходы преобладают у детей. При подсыхании экссудата везикул на месте хода возникают точечная или линейная корочки. При вскрытии везикулы в задней части хода или его середине образуется сухая эрозия и ход напоминает ракетку или веретено. При инфицировании экссудата полостных элементов они превращаются в пустулы.

На кистях ходы выявляют практически у всех больных (96%) при среднем количестве 10,5. Поэтому кисти называют «зеркалом» чесотки. Ходов меньше на запястьях, половых органах мужчин, стопах. Миграция самок на стопы типична для лиц, контактирующих с веществами, обладающими акарицидным эффектом. Скабиозная лимфоплазия (сильно зудящие лентикулярные папулы) чаще локализуется на туловище (ягодицах, животе, аксилярной области) и половых органах мужчин. Она типична для распространенной чесотки, наблюдается у половины больных и длительно персистирует после полноценной терапии. Ходы забиты паразитарными элементами и экскрементами. Соскоб хода ускоряет разрешение. При реинвазии она рецидивирует на старых местах.

«Парные элементы», часто упоминаемые в отечественной литературе, ничего общего с ходами не имеют. Их описание отсутствует в зарубежной литературе. При соскобе эпидермиса на месте «парных элементов» ни в одном из них содержимое ходов не обнаружено. Эти «мифические» для чесотки «парные элементы» нельзя рассматривать как диагностически значимый симптом заболевания.

Клинические проявления неосложненной чесотки характеризуются также появлением папул, везикул, расчесов и кровянистых корочек. Клещей обнаруживают в $^1/_3$ папул и везикул. Остальные возникают как результат аллергической реакции на клеща и продукты его жизнедеятельности. Для папул с клещами характерно фолликулярное расположение и небольшие размеры (до 2 мм). Они чаще локализуются на переднебоковой поверхности туловища, бедер и на ягодицах. Везикулы небольших размеров (до 3 мм), без признаков воспаления, располагаются изолированно, преимущественно вблизи ходов.

Для чесотки типичны некоторые симптомы.

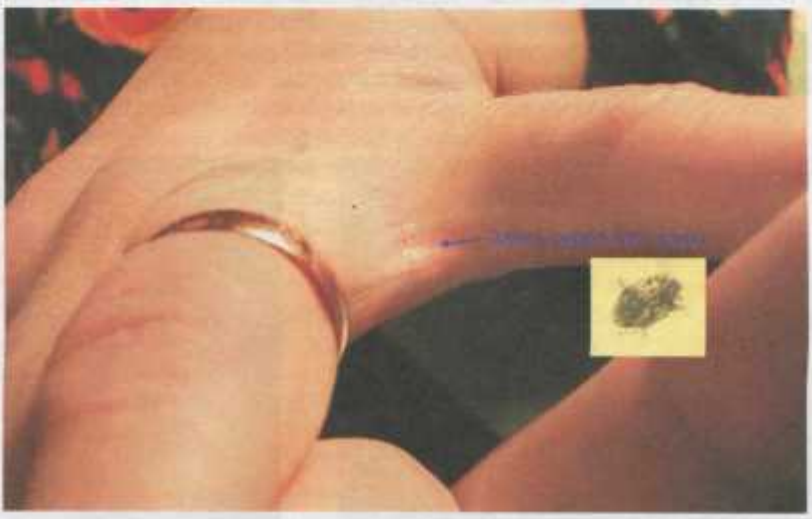

Рис. 15-4. Чесоточный ход в межпальцевой складке.

- Симптом Арди характеризуется наличием пустул и гнойных корочек на локтях и в их окружности.
- Симптом Горчакова — то же самое, что и симптом Арди, но корочки кровянистые.
- Для симптома Михаэлиса типичны кровянистые корочки и импетигинозные высыпания в межъягодичной складке с переходом на крестец.
- Симптом Сезари — пальпаторное обнаружение чесоточного хода.

Выделяют несколько клинических разновидностей чесотки. Типичная чесотка преобладает и развивается при заражении оплодотворенными самками. У больных имеются все описанные выше симптомы. Чесотку без ходов встречают реже. Она чаще выявляется при обследовании лиц, бывших в контакте с больными чесоткой. Причина возникновения — заражение личинками, для превращения которых во взрослых самок, способных прокладывать ходы и откладывать яйца, необходимо 2 нед. Клинически характеризует отсутствие ходов, единичные фолликулярные папулы на туловище и невоспалительные везикулы на кистях. У пациентов с высоким аллергическим фоном и присоединением вторичной инфекции чесотка осложняется скабиозорной лимфоплазией с излюбленной локализацией на коже ягодиц и области наружных половых органов (рис. 15-5).

Чесотка «чистоплотных» или «инкогнито» выявляется у лиц, часто моющихся в вечернее время, что способствует механическому удалению значительной части популяции чесоточного клеща. Клиническая картина заболевания соответствует типичной чесотке при минимальной выраженности проявлений.

Норвежская (корковая, крустозная) чесотка — редкая разновидность. Наблюдается у больных с различной сопутствующей патологией, при которой устраняется зуд, являющийся защитной реакцией организма. Она впервые была описана в 1847 г. Даниэльсоном и Беком у больных лепрой. Возникает на фоне иммунодефицита, при длительном приеме гормональных и цитостатических препаратов, нарушении периферической чувствительности (проказа, сирингомиелия, параличи, спинная сухотка), конституциональных аномалиях ороговения, у больных с сенильной деменцией, болезнью Дауна, слабоумием, у ВИЧ-инфицированных пациентов, гомосексуалистов. Основные симптомы заболевания — массивные грязно-желтые или буро-черные корки толщиной от нескольких миллиметров до 2–3 см, ограничивающие движения и делающие их болезненными. Между слоями корок и под ними обнаруживают огромное количество чесоточных клещей. На кистях и стопах — бесчисленное количество чесоточных ходов. Возможно развитие эритродермии. Норвежская чесотка очень контагиозна, вокруг пациента нередко возникают локальные эпидемии.



Рис. 15-5. Скабиозорная лимфоплазия. а — кожи ягодиц; б — кожи наружных половых органов.

Осложнения маскируют истинную клиническую картину чесотки, приводя к диагностическим ошибкам. Чесотку часто осложнют пиодермия и дерматит, реже — микробная экзема и крапивница. Преобладают стафилококковое импетиго, остиофолликулиты и глубокие фолликулиты, реже возникают фурункулы и вульгарные эктимы. Импетиго преобладает на кистях, запястьях и стопах, остиофолликулиты — на животе, груди, бедрах, ягодицах, эктимы — на голенях и ягодицах. Микробная экзема чаще приурочена к местам локализации скабиозной лимфоплазии кожи.

Псевдосаркоптоз — заболевание, возникающее у человека при заражении чесоточными клещами от животных (собаки, свиньи, скота, лошади, кролика, волка и др.). Инкубационный период короткий (несколько часов), чесоточные ходы отсутствуют. Клещи не размножаются на несвойственном хозяине, а лишь частично внедряются в кожу, вызывая сильный зуд. Высыпания локализуются на открытых участках кожного покрова и представлены уртикарными папулами, папуло-везикулами, волдырями, кровянистыми корочками и расчесами. От человека к человеку заболевание не передается. Устранение источника заражения приводит к самоизлечению.

Особенности течения чесотки у детей — распространенность процесса с поражением лица и волосистой части головы. Преобладают реактивные варианты чесоточных ходов. Их нередко выявляют на стопах. Часто встречают скабиозную лимфоплазию кожи, нередки осложнения. В процесс, особенно у грудных детей, могут вовлекаться ногтевые пластинки. У лиц пожилого возраста чесоточных ходов мало и они практически всегда интактны. Преобладают расчесы и кровянистые корочки.

ДИАГНОСТИКА

Существует несколько методов лабораторной диагностики чесотки: извлечение клеща иглой, тонких срезов эпидермиса, соскоба патологического материала скальпелем или острой глазной ложечкой с использованием щелочи или молочной кислоты. Первый и последний методы приняты в нашей стране. Успех лабораторной диагностики зависит от умения лаборанта обнаружить чесоточные ходы. В этих случаях рекомендуют применять смазывание подозрительного элемента 5% спиртовым раствором йода, анилиновыми красителями, тушью или чернилами. Красящее вещество проникает через отверстия в крыше хода, они прокрашиваются и хорошо визуализируются. Остатки красящих веществ удаляют с кожи тампоном, смоченным спиртом. Для извлечения клеща иглой используют стерильные одноразовые инъекционные иглы. Вскрывают слепой конец хода на месте буроватого точечного возвышения, соответствующего локализации самки. Острие иглы продвигают по направлению хода. Извлекают самку клеща наружу, которая своими присосками прикрепляется к игле, помещают на предметное стекло в каплю 40% молочной кислоты и исследуют под микроскопом.

Метод соскобов позволяет обнаружить содержимое чесоточного хода (самку, яйца, яйцевые оболочки, личинок), нимф, линечные шкурки клещей, экскременты. Метод соскоба с использованием молочной кислоты — основной в нашей стране. Стеклянной палочкой каплю 40% молочной кислоты наносят на чесоточный ход, папулу, везикулу или корочку. Через 5 мин разрыхленный эпидермис соскабливают острой глазной ложечкой (или скальпелем) до появления крови. Полученный материал переносят на предметное стекло в каплю той же молочной кислоты, накрывают покровным стеклом и микроскопируют. Результат лабораторной диагностики считают положительным, если в препарате обнаруживают самку, самца, личинку, нимф, яйца, опустевшие яйцевые оболочки, линечные шкурки. Наличие фекалий свидетельствует о необходимости дополнительного исследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение чесотки направлено на уничтожение возбудителя с помощью акарицидных препаратов после разрушения чесоточных ходов. Арсенал их значителен. В нашей стране используют серную мазь*, гипосульфит натрия с соляной кислотой (метод проф. Демьяновича М.П.), бензилбензоат, перметрин, спрегаль*. Назначая лечение больному чесоткой, врач должен помнить ряд общих принципов терапии.

- Лечение больных, выявленных в одном очаге, следует проводить одновременно во избежание реинвазии.
- Втирание противочесоточных препаратов у детей до 3 лет проводят на всей поверхности кожи, у остальных больных исключение составляют лицо и волосистая часть головы.
- Втирание любого препарата осуществляют руками, а не салфеткой, что обусловлено преобладанием чесоточных ходов на кистях.
- Лечение необходимо проводить в вечернее время, что связано с ночной активностью возбудителя.
- Лечение осложнений проводят одновременно с лечением чесотки. Лечение осложненной чесотки лучше проводить мазью бензилбензоата или препаратом спрегаль*.
- Всем здоровым лицам в семейных очагах и инвазионно-контактных организованных коллективах, а также состоящим в половых контактах вне очага необходимо обязательно провести однократную профилактическую обработку для устранения возможности «пинг-понговой» инфекции.
- Для лечения беременных следует использовать спрегаль*.
- Мыться больному рекомендуют перед началом и по окончании курса лечения. При необходимости препарат можно смывать каждое утро. Его экспозиция на коже должна быть не менее 12 ч.
- Смену нательного и постельного белья проводят по окончании курса терапии.
- Постскабиозный зуд после полноценной терапии не является показанием для дополнительного курса специфического лечения. Это реакция организма на убитого клеща, быстро устраняемая антигистаминными препаратами, глюкокортикоидными мазями и 5–10% эуфиллиновой мазью.
- Длительно персистирующая скабиозная лимфоплазия как результат иммуноаллергической реакции организма не требует дополнительной специфической терапии.

Серную мазь* применяют для лечения неосложненной чесотки. Концентрация для взрослых — 20, для детей — 10%. Мазь втирают в кожный покров ежедневно на ночь в течение 5–7 дней. На 6-й или 8-й день больной моется и меняет нательное и постельное белье.

Метод проф. М.П. Демьяновича основан на акарицидном действии сернистого ангидрида, выделяемого при взаимодействии гипосульфита натрия с соляной кислотой. Используют редко.

Бензилбензоат применяют у нас в стране в виде водно-мыльной суспензии и мази, за рубежом — мыльно-спиртовых растворов, масляных взвесей, водных растворов с добавлением ДДТ и бензокаина. Экспериментально доказано, что после однократной обработки бензилбензоатом гибнут все активные стадии — самки, самцы, личинки, нимфы, а также яйца с эмбрионами. Устойчивы к препарату сформированные личинки в яйцевых оболочках. С учетом максимального срока пребывания сформированных личинок в яйце (58 ч) предложена этиологически обоснованная схема лечения чесотки бензилбензоатом. Водно-мыльную суспензию или мазь бензилбензоата (10% для детей и 20% для взрослых) втирают руками один раз в день на ночь в 1-й и 4-й дни курса. Для лечения сопутствующих

осложнений используют 2-й и 3-й дни курса. Смену нательного и постельного белья проводят на 5-й день.

Перметрин — 5% концентрат синтетического пиретроида перметрина в спирте и касторовом масле. Втирание перметрина, как и бензилбензоата, проводят один раз в день на ночь в 1-й и 4-й дни курса.

Спрегаль* — один из современных скабицидов на основе эсдепалетрина — нейротоксического яда для насекомых. Препарат включает и пиперонила бутоксид, не дающий возможности развиться резистентности к препарату. Применяют для лечения беременных и грудных детей. Спрегалем* опрыскивают на ночь всю поверхность тела, кроме лица и волосистой части головы, с расстояния 20–30 см. Тщательно втирают в кисти, запястья и стопы. При локализации высыпаний на лице их обрабатывают ватным тампоном, смоченным препаратом. При лечении детей салфеткой закрывают рот и нос. Спустя 12 ч необходимо вымыться с мылом. При распространенной и осложненной чесотке желательно провести вторую обработку на 4-й день.

Лечение постскабиозной лимфоплазии длительно. После полноценной терапии любым противочесоточным препаратом клещи в соскобах эпидермиса с поверхности лентикулярных папул отсутствуют. Папулы, подвергшиеся соскобу, разрешаются быстрее, так как механически удален аллерген. Для лечения скабиозной лимфоплазии используют антигистаминные препараты, пресоцил®, индометацин. Показаны глюкокортикоидные мази под окклюзионную повязку, фоно- или фотофорез, диатермокоагуляция, лазеротерапия.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика чесотки строится на активном выявлении больных при профилактических осмотрах различных групп населения (декретированных контингентов, детских коллективов, лиц призывного и приписного возраста, школьников в начале учебного года, абитуриентов и т.п.). Осмотру на чесотку подлежат больные, обратившиеся в поликлиники, амбулатории, медсанчасти, госпитализированные в ЛПУ любого профиля. Второе звено — установление очагов чесотки и работа по их ликвидации. Необходимо выявить источник заражения и контактных лиц. Обращают серьезное внимание на половых партнеров. Определяют группу людей, подлежащих обязательному профилактическому лечению. Это все члены семей и лица, живущие с больным в одном помещении. Организованные коллективы осматривают медицинские работники на местах. При обнаружении чесотки у школьников и детей, посещающих детские ясли, сады, их отстраняют от посещения детского учреждения на время проведения полноценного лечения. Скабиозная лимфоплазия кожи после качественной терапии не является противопоказанием допуска детей в организованные коллективы. Вопрос о профилактическом лечении лиц, бывших в контакте с больным чесоткой в организованном коллективе, решают индивидуально с учетом эпидемиологической обстановки. Все случаи чесотки регистрируют, а за больными осуществляют диспансерное наблюдение. Критериями излечения чесотки считают устранение зуда и исчезновение клинических проявлений заболевания. При полноценном лечении больных и профилактической обработке контактных лиц срок наблюдения за последними составляет 2 нед. Сроки наблюдения за больными индивидуальны. Наблюдение за семейными очагами и организованными коллективами при условии полноценного профилактического лечения всех его членов осуществляют в течение двух недель с двукратным осмотром — при выявлении больного и через две недели. В организованных коллективах, где профилактическое лечение контактных лиц не проводилось, осмотр осуществляют трижды с интервалом 10 дней. Текущая дезинфекция направлена на уничтожение возбудителя на постельных принадлежностях, одежде и предметах личной гигиены больного. Обеззараживание постельных принадлеж-

ностей, нательного белья и полотенец можно осуществлять либо путем кипячения в 1–2% растворе соды или любого стирального порошка в течение 5–7 мин с момента закипания, либо замачивания на 1 ч в хлорсодержащих растворах, в том числе в «Белизне», «АСе». Верхнюю одежду (платья, брюки, костюмы, джемпера и т.п.) обеззараживают путем проглаживания с обеих сторон горячим утюгом. Часть вещей, особенно не подлежащих термической обработке, может быть вывешена на открытый воздух на 5 дней. Для дезинфекции некоторых вещей (детских игрушек, обуви, одежде) можно использовать способ временного исключения из пользования путем помещения на 5 дней в герметически завязанные полиэтиленовые пакеты. В домашних условиях для дезинсекции текстильных изделий, обуви, детских игрушек и других предметов можно использовать препарат пара-плюс*® в аэрозольной упаковке на основе перметрина, малатиона®, пиперонила бутоксида. В стационарах и скабиозориях нательное белье и одежду поступающих больных подвергают обработке в дезинфекционной камере.

КРЫСИНЫЙ КЛЕЩЕВОЙ ДЕРМАТИТ*

Крысиный клещевой дерматит — паразитарное заболевание человека, вызываемое специфическим эктопаразитом крыс — гамазовым крысиным клещом *Ornithonyssus bacoti*. Впервые крысиный клещ был обнаружен в Египте. Сейчас он стал видом-космополитом и встречается на всех материках, за исключением Антарктиды. В РФ это заболевание встречают часто. Появление массовых очагов крысиного клещевого дерматита совпало с периодом реформирования экономики страны. Стихийное возникновение торговых точек, продовольственных рынков, свалок, переход дезинфекционной службы на коммерческую основу создало благоприятные условия для увеличения численности крыс и мышей и проникновения их в жилые и производственные помещения. В круг прокормителей крысиного клеща стал вовлекаться человек. Возникли трудности при диагностике данного заболевания. Основной его хозяин (прокормитель) — серая крыса (*Rattus norvegicus Berkenh.*). Крысиный клещ успешно размножается при питании на домовых мышах. В круг его прокормителей могут включаться человек и домашние животные — собаки и кошки. Доказано, что при питании кровью человека самки *O. bacoti* могут откладывать яйца, но поддержание размножающейся популяции клещей при отсутствии основного прокормителя маловероятно. По типу паразитизма крысиный клещ — облигатный кровосос подстерегающего типа. Контакт с прокормителем кратковременный — только во время питания. Большую часть жизни клещи проводят вне тела хозяина, концентрируясь преимущественно в гнездах синантропных грызунов — серой крысы и домовой мыши. Местом встречи клещей с прокормителями служат также помещения, заселенные ими, где образуются локальные размножающиеся популяции. Клещи концентрируются в щелях пола, стен, в мебели, предпочитая утепленные места. Самка крысиного клеща значительно меньше самца. Длина ее тела составляет в среднем 0,78 мм. Ротовые органы колюще-сосущие. Кожа прокалывается хелицерами с гарпуновидным откидывающимся подвижным пальцем, с помощью которого происходит их фиксация в коже во время кровососания (рис. 15-6). Напитавшаяся самка увеличивается в размерах до 1,1 мм. Длительность кровососания при комнатной температуре у самок составляет 7–10, у самцов — 3–5 мин. Вес поглощаемой самкой крови при однократном питании превышает в 8–11 раз вес тела самки. Напитавшись, клещи становятся ярко-красными. Продолжительность жизни самок составляет в среднем 6,5, самцов — 1,5–2,5 мес. Жизненный цикл крысиного клеща отражает тип паразитизма. Самки яйцекладущи. Онтогенез включает пять стадий развития: яйцо, личинку, протонимфу, дейтонимфу и имаго (половозрелые особи — самки

* Раздел подготовлен при участии канд. биол. наук Ю.В. Лопатиной.

и самцы). Кровососущи только протонимфа и имаго. Личинки и дейтонимфы не питаются. Крысиному клещу для завершения цикла развития достаточно всего дважды напасть на прокормителя. Без кровососания откладка яиц невозможна. Эмбриональное развитие протекает вне хозяина в течение 11–45 ч при температуре 13–38 °С и влажности 30–60%. Вылупившиеся личинки (L) (см. рис. 15-2) размером 0,3 мм, малоподвижны, не питаются и характеризуются редукцией ротового аппарата. Протонимфы (N1) имеют сформированный колюще-сосущий ротовой аппарат, очень подвижны и активно нападают на прокормителя. Размер голодной протонимфы около 0,3 мм, насосавшейся крови — 0,4 мм. Женские протонимфы (N1♀) сосут кровь не менее 2 раз и покидают прокормителя, мужские (N1♂) — 1 раз и остаются в шерсти животного. Женские протонимфы (N1♀), покидая тело хозяина, забираются в укромные места, где происходит линька в дейтонимфу (N2♀). Они, как и личинки, малоподвижны, не питаются. Часть протонимф (N1) в шерсти животного превращается в мужские дейтонимфы (N2♂), а затем в самцов. Они на животном-прокормителе отыскивают женские протонимфы (N1♀), прикрепляются к ним и покидают хозяина. Самцы оставляют женские протонимфы (N1♀) только на момент их линьки в дейтонимф (N2♀). Оплодотворение происходит сразу после линьки женской дейтонимфы в самку. Весь жизненный цикл крысиного клеща при 25 °С может быть завершен в течение 12 сут.

Для крысиного клеща свойственны половой и партеногенетический типы размножения. В последнем случае самки откладывают неоплодотворенные яйца, из которых развиваются только самцы. При половом типе размножения копуляция происходит однократно. Самка начинает откладку яиц при комнатной температуре через 24–36 ч после кровососания, обычно по 1–3 яйца. Они покрыты клейким секретом, который обеспечивает прикрепление к субстрату. Период откладки яиц длится 2–3 дня и зависит от количества выпитой крови. Крысиному клещу свойственна гонотрофическая гармония — сопряженность процессов кровососания и созревания яиц. В течение жизни самка проделывает в среднем 5–7 гонотрофических циклов, максимально — 10. Плодовитость самки в течение одного гонотрофического цикла составляет от 3 до 20 яиц и зависит от количества воспринятой крови и влажности воздуха. Общая плодовитость составляет около 100 яиц.

Медицинское значение крысиных клещей определяется их способностью вызывать крысиный клещевой дерматит и являться переносчиками возбудителей везикулезного (оспоподобного) риккетсиоза (возбудитель *Rickettsia akari*), ку-лихорадки (возбудитель — *Coxiella burnetii*). Высказывается гипотеза о возможной роли клещей в циркуляции возбудителя геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Показана способность клещей сохранять и передавать лабораторным животным различные вирусы (клещевого энцефалита, восточного энцефаломиелита лошадей, лихорадки Западного Нила), бактерии (возбудители туляремии, чумы) и спирохеты (возбудители желтушного лептоспироза, лаймской болезни).

Крысиный клещ, нападая на человека, практически во всех случаях вызывает дерматит. Как нозологическая единица крысиного клещевого дерматита — контактный аллергический дерматит от действия биологического фактора. Клинические проявления заболевания зависят от численности клещей и индивидуальной реакции больного. Собирая анамнез заболевания, следует выяснить три вопроса: массовость и одновременность поражения людей в предпо-



Рис. 15-6. Самка крысиного клеща *O. bacoti*.

лагаемом очаге, наличие и численность крыс и мышей в помещениях, возможные дератизационные мероприятия, после которых за счет истребления основного прокормителя усиливается нападение клещей на человека.

Больные жалуются на ощущение ползания по коже, уколы и жжение, затем появляется зуд — мучительный, усиливающийся при расчесывании, прикосновении одежды и горячих водных процедурах. На месте кровососания клещей возникают высыпания, последовательность преобразования которых зависит от давности поражения. Сначала появляются розеолы, через сутки они трансформируются в милиарные папулы (до 2 мм), спустя 3 нед — в лентикулярные папулы (до 1 см). Реже возникают волдыри, уртикарные папулы, у отдельных больных — пузыри. У детей преобладают папуло-везикулы и поэтому часто ставится диагноз ветряной оспы. Высыпания при крысином клещевом дерматите изолированные (фокальные). Если больной более месяца остается в действующем очаге, то возможно появление нумулярных высыпаний. Наличие розеол, волдырей, уртикарных папул свидетельствует о недавнем кровососании клещей.

Клещи способны сосать кровь на любом участке кожного покрова, но в большей степени поражается верхняя часть тела в местах плотного прилегания одежды, где высыпания группируются, но не сливаются. Это связано с особенностями поведения клещей — отрицательным геотропизмом (перемещением вверх) в сочетании с тигмотаксисом (тенденцией забираться в трещины, щели). Характерно, что при множественных расчесах пиодермия не развивается.

Диагноз крысиного клещевого дерматита ставят на основании клинической картины заболевания, данных эпидемиологического анамнеза и результатах акарологического обследования очага, которое проводят работники дезинфекционной или санитарно-эпидемиологической службы не позднее 2 дней после поступления заявки. При обследовании жилых помещений обращают внимание на кухни, ванные, туалеты. Акцент делают на места ввода в жилое помещение коммуникаций (водопроводной, канализационной, вентиляционной и т.д.), плинтусы по периметру помещения, участки полов и стен вблизи отопительных приборов и тепловых коммуникаций, канализационные стояки, вентиляционные отверстия. При наличии домашних животных тщательно обследуют места их отдыха и кормления. Пробы пыли берут пылесосом с уплощенной насадкой, под которую в место стыка помещают конический мешочек из ткани, не пропускающей клещей (мельничный газ, нейлон, капрон). При высокой численности клещей можно обнаружить визуально. Их собирают увлажненной кисточкой в 70% спирт. Материал гнезд грызунов, субстрат подстилок в виварии берут обычным способом и помещают в полиэтиленовые пакеты. Собранный материал просматривают под микроскопом или лупой с 7–10-кратным увеличением и извлекают хорошо заметных подвижных клещей. При отсутствии живых клещей материал исследуют методом флотации, помещая в насыщенный раствор поваренной соли. Для определения клещей изготавливают микроскопические препараты по стандартной методике, используя глицерин или 40% молочную кислоту. Учитывают численность клещей, их возрастной состав и насыщенность кровью.

Распределение клещей, как и крыс, на территории города и непосредственно на заселенных ими объектах имеет агрегированный характер. Клещи заносятся в помещения прежде всего крысами, и в условиях подходящего микроклимата (температура 23–27 °С, влажность 75–90%) образуют размножающиеся популяции, выступающие основной составляющей очагов. Заносить клещей из подвальных помещений могут домашние кошки. Человек подвергается нападению клещей в зараженном помещении, однако сам в распространении клещей не участвует. Группу риска составляют жильцы квартир, расположенных на первом и втором этажах. При типизации очагов по функциональному признаку выделяют две основные группы: бытовые и производственные очаги. Бытовые очаги преоб-

ладают. Производственные очаги подразделяют на объекты, связанные с хранением и переработкой пищевых продуктов (продовольственные базы, магазины, столовые, мясокомбинаты, рынки и др.), содержанием и разведением животных (виварии, лаборатории, зоопарки), а также служебные помещения административного и производственного назначения. Для бытовых очагов характерна небольшая численность грызунов и клещей. Болеют обычно дети, женщины и пожилые люди, длительно пребывающие в квартирах. Высыпания, как правило, единичные, мономорфные, преобладают милиарные и лентикулярные папулы, численность клещей невысокая. Для производственных очагов характерны: высокая численность крыс, наличие их гнезд; высокая численность клещей (до 100 клещей в пробе); заселенность крысиными клещами всего помещения; единовременность поражения больших групп людей, полиморфизм высыпаний и их распространенность.

Лечение крысиного клещевого дерматита эффективно только при устранении возбудителя. Назначают антигистаминные, десенсибилизирующие препараты. Расчесы, эрозии тушируют раствором перманганата калия, анилиновыми красителями. Зуд и воспалительную реакцию устраняют водной взбалтываемой смесью, цинка оксидом, мазями, содержащими глюкокортикоиды. Назначение противочесоточных препаратов нецелесообразно.

Профилактика крысиного клещевого дерматита включает одновременное проведение дератизационных и дезакаризационных мероприятий. Дератизационные мероприятия состоят в уничтожении крыс. Используют механический (капканы, живоловки, клейкие массы) и химический (отравленные приманки с этилфенацином, крысидом, изоинданом, дифетиалоном) методы и т.д. Арсенал средств, разрешенных для дезакаризации помещений, разнообразен. Это смачиваемые порошки, дусты, эмульгируемые концентраты, препараты в аэрозольной упаковке. Для личной профилактики крысиного клещевого дерматита при работе с *O. bacoti* в условиях лаборатории, в виварии, зараженных клещами, в очагах массового размножения крысиного клеща целесообразно использовать репелленты. Наиболее эффективны диметилфталат и акреп (биозащита, торнадо-репеллентный крем, акрофтал, фталар и др.).

Пузатый клещ

Пузатый клещ вызывает зерновую чесотку (синонимы: злаковая, соломенная, ячменная, матрацная, чесотка старых скирд). Пузатого клеща называют так по шаровидной форме тела оплодотворенной самки. Клещи обитают на зернах хлебных злаков, в траве, в долго лежалых скирдах соломы, сена, зернохранилищах. Клещевой дерматит от пузатого клеща характеризуется появлением волдырей. При длительном контакте с возбудителем в местах кровососания появляются милиарные папулы или папуло-везикулы красного цвета. Высыпания сопровождаются зудом и склонны к превращению в пустулы. Через 1–2 нед наступает выздоровление. Заболевание нередко носит характер микроэпидемий. Вспышки зерновой чесотки возникают у работников сельскохозяйственного производства.

Краснотелковые клещи

Краснотелковые клещи обитают в поверхностных слоях почвы, лесной подстилке, встречаются в долинах рек, лесах, степи, на лугах и т.п. На животных и людей нападают личинки краснотелок и передают риккетсии, являющиеся возбудителями лихорадки цуцугамуши, природные очаги которой выявлены в Приморском крае. Источник риккетсий — чаще грызуны, насекомоядные и др. Кровососание продолжается 2–10 дней и более. Массовое нападение личинок краснотелок на человека вызывает дерматит — тромбодиоз («осенняя эритема», «крыжовнико-

вая высыпь», «виноградная лихорадка»). Заболевание сопровождается сильным зудом. Через 3–4 ч в месте присасывания клеща возникает точечное пятно, а затем эритема. Позднее возникают папулы. Реже могут появляться пузырьки, иногда геморрагии и лимфаденит. Высыпания преобладают на лице, шее, кистях, запястьях, предплечьях, лодыжках. При устранении контакта с источником инвазии через 1–4 нед наступает выздоровление. Для защиты от нападения личинок краснотелок применяют репелленты. В эпидемических очагах проводят иммунизацию живой вакциной из риккетсий.

Аргасовые клещи

Аргасовые клещи обладают подстерегающим типом паразитизма в убежищах. Им свойственны закрытые места обитания — пещеры, гроты, глубокие трещины в норах, логовах крупных млекопитающих и в норах грызунов, змей, птиц. Аргасовые клещи живут и в населенных пунктах — деревнях, аулах, где заселяют глинобитные постройки. Нападают на добычу ночью, а в затененных местах — и днем. Аргасовые клещи — переносчики и резервуар спирохет — возбудителя клещевых спирохетозов (клещевого возвратного тифа). На месте присасывания клеща возникает багровое пятно, от которого радиально распространяются покраснение и отек. Центральная часть очага представлена папулой. Зуд выражен слабо. Вокруг могут появиться геморрагические и папуло-везикулезные высыпания. При нарастании воспаления нарушается общее состояние, кожные высыпания распространяются, приобретая уртикарный и буллезный характер. Сыпи разрешаются медленно, в течение 4–5 нед.

Гамазовые клещи

Гамазовые клещи паразитируют, помимо крыс и мышей, на птицах. Заболевание нередко вызывают куриные и ласточкины клещи. Клиническая картина заболевания соответствует таковой при крысином клещевом дерматите. В местах укусов появляются боль и геморрагическое пятно, вокруг которого отмечается мелкопятнистая сосудистая, папуло-везикулезная и уртикарная сыпь. При повышенной чувствительности высыпания приобретают распространенный характер.

Иксодовые клещи

Иксодовые клещи— подстерегающие, временные кровососы. Паразитируют на наземных позвоночных животных, в том числе домашних (крупном и мелким рогатом скоте, собаках и др.), и нападают на человека. Присасывание иксодового клеща практически безболезненно и остается чаще незамеченным. Продолжительность кровососания самок — до 6–12 сут. Иксодовые клещи — переносчики и хранители возбудителей ряда инфекционных заболеваний — клещевого энцефалита, сыпного тифа, лаймской болезни, туляремии, марсельской и ку-лихорадки и др. На месте фиксации иксодового клеща развивается центробежная эритема. Возможны зуд, нагноение, общая реакция (головная боль, повышение температуры тела), желудочно-кишечные расстройства, развитие параличей. В целях профилактики нападения иксодового клеща при выборе места для временного размещения людей в природе следует избегать пастбищ, мест кормежки, отдыха и передвижения диких копытных животных и т.д. Эффективны само- и взаимоосмотры, защитная одежда. Прикрепившихся к коже иксодовых клещей осторожно удаляют. Применяют пропитывание одежды репеллентами, проводят специфическую иммунизацию людей.

Клещи-железницы

Клещи-железницы обитают в сально-волосяных фолликулах человека и животных. Для человека специфичны два вида — *Demodex folliculorim* и *Demodex brevis*. Железницы у животных вызывают заболевание под общим названием «демоди-

коз», у человека болезнь диагностируется как розацеаподобный демодикоз, периоральный дерматит.

Полужесткокрылые

Полужесткокрылые — отряд насекомых, к которым относят клопов. Поражение кожи человека вызывают постельные клопы. В месте укуса появляется волдырь, сопровождающийся выраженным зудом, затем — зудящие уртикарные папулы. Высыпания разрешаются в течение нескольких дней. «Целующие» клопы кусают человека в местах перехода кожи в слизистые оболочки на лице. На месте укуса возникают папулезные высыпания с точкой в центре, сгруппированные везикулы, гигантские уртикарии, крупные отеки коричневого цвета, геморрагические и будлезные элементы.

ПЕДИКУЛЕЗ

Педикулез — распространенное паразитарное заболевание человека, причиной которого служат кровососущие насекомые — вши. Обозначение нозологической формы заболевания — «педикулез» происходит от латинского названия рода *Pediculus*, к которому принадлежат головная и платяная вши человека. Как самостоятельные нозологические формы головной и платяной педикулез подлежат обязательной регистрации в РФ с 1987 г. по Приказу МЗ СССР № 320 «О дальнейшем усилении и совершенствовании мероприятий по профилактике сыпного тифа и борьбе с педикулезом». Показатель зараженности населения РФ вшами колеблется от 220 до 300 случаев на 100 тыс. населения. В Москве в 2001–2002 г. этот показатель был в 4 раза выше. Причины высокого уровня заболеваемости педикулезом и фтириазом аналогичны таковым при чесотке.

Вши (отряд *Anoplura*) — кровососущие мелкие бескрылые насекомые, постоянные эктопаразиты млекопитающих. В мировой фауне насчитывают 532 вида вшей, из них около 40 видов встречают на территории РФ. Медицинское значение имеют только специфические однохозяинные паразиты человека, представленные тремя видами: *Pediculus capitis de Geer*, 1778 (головная вошь), *Pediculus corporis de Geer*, 1778 (платяная вошь) (сем. *Pediculidae*) и *Phthirus pubis L.*, 1758 (лобковая вошь, или площица) (сем. *Phthiridae*) (рис. 15-7). Тело вшей уплощено дорзовентрально. Сегменты груди тесно слиты между собой. Ноги короткие, прицепного типа, состоят из пяти члеников и заканчиваются подвижным коготком, который образует фиксирующее устройство для прикрепления на волосах хозяина или ворсинках ткани. Брюшко состоит из девяти сегментов, из которых различимы только семь, и имеет фестончатые края. Самцы по размерам меньше самок. Окраска



Рис. 15-7. Вши человека. а — головная; б — платяная; в — лобковая (площица).

голодных вшей серовато-коричневая. У напитавшихся насекомых цвет варьирует от красного до черного в зависимости от степени переваривания крови. Голова вшей неподвижно сочленена с грудью. По бокам имеются короткие нитевидные пятичлениковые антенны с глазами позади них. Передняя часть головы видоизменена в сосательный хоботок. Ротовой аппарат вшей состоит из трех стилетов колюще-сосущего типа.

Вшам как постоянным паразитам характерны частые приемы крови, умеренная плодовитость и неспособность к длительному голоданию. В развитии вши проходят стадии яйца, личинки, имаго. Самка спаривается с самцом многократно в течение жизни. После копуляции самка откладывает жизнеспособные яйца. Неоплодотворенные самки способны откладывать яйца, но выхода личинок не происходит. Однократное спаривание обеспечивает откладку яиц самкой в течение 15–20 сут. Яйца вшей (гниды) бледновато-желтого цвета, овальной формы, длиной до 1 мм, сверху прикрыты плоской крышечкой. Откладывая яйца, самка выделяет секрет, приклеивающий гниды к волосу или ворсинкам ткани. При погружении в керосин или эфир на 10 мин яйца вшей сохраняют жизнеспособность. Гниды выдерживают нагревание до 540 °С в течение 35 мин. Продолжительность эмбрионального развития составляет 4–9 дней. Личинки проходят в своем развитии три возраста. Личинок второго и третьего возраста часто называют «нимфа I» и «нимфа II». Они отличаются от взрослых особей отсутствием наружных половых органов, размерами и несколько иными пропорциями тела. Вши способны сохранять жизнеспособность в воде при температуре не выше 17 °С до 2 сут. Краткая характеристика видов вшей человека приведена в табл. 15-1.

Таблица 15-1. Характеристика видов вшей человека

Признак	*P. capitis*	*P. corporis*	*Ph. pubis*
Размер, мм:			
Самки	2,0–3,5	3,8–5,0	1,0–1,5
Самца	2,0–3,0	3,3–3,5	1,0–1,1
Гниды	0,75–0,6	0,9–1,0	0,65–0,67
Признаки яиц вшей:			
Форма	Овальная	Овальная	Грушевидная
Крышечка	Слабовыпуклая	Плоская	Выпуклая
Способ прикрепления яйца	К одному волосу	К перекресту волос или нитей	К одному волосу
Плодовитость, количество яиц:			
Суточная	4	14	3
Общая	До 140	До 400	До 50
Срок эмбрионального развития, сут	5–9	7–14	4–8
Срок личиночного развития, сут	15–17	14–18	10–12
Частота кровососаний в сутки	6–12 раз	5–8 раз	Питается часто с небольшими перерывами
Объем разового кровососания, мг	До 0,7	До 2,0	До 0,1
Срок голодания	Около суток	2–3 сут	10–12 ч
Продолжительность жизни самки, мес	1	До 1,5	0,5
Температурный оптимум жизнедеятельности (°С)	26–28	29–31	30

Медицинское значение вшей определяется тем, что они служат переносчиками возбудителей ряда заболеваний, в частности, эпидемического сыпного тифа, возвратного тифа, волынской лихорадки. Как самостоятельные нозологические формы педикулез и фтириаз имеют четкую клиническую картину. Клинические симптомы, типичные для всех видов педикулеза, — зуд, сопровождаемый появлением расчесов и кровянистых корочек. Чувствительность к укусам вшей у разных людей индивидуальна. На волосистых частях тела (голове, лобке, в аксиллярной области) и одежде обнаруживают личинок и половозрелых вшей, а также гниды. В местах кровососания вшей появляются эритема и папулы («папулезная крапивница»). При длительном течении заболевания развиваются дерматит и экзематизация, вторичная пиодермия.

При головном педикулезе вши и гниды локализуются в височной и затылочной областях волосистой части головы. При распространенном процессе возможны склеивание волос серозно-гнойным экссудатом и появление так называемого колтуна, поражение бровей и ресниц, гладкой кожи ушных раковин, заушных областей и шеи. При платяном педикулезе вши обнаруживаются в складках и швах нательного белья, одежды, а при распространенном процессе — на коже туловища. Типичны огрубение кожи, меланодермия, «кожа бродяг» в местах плотного прилегания одежды к телу. При лобковом педикулезе (фтириазе) вшей обнаруживают в волосах лобка, нижней части живота, а также аксиллярных областей, бороды и усов, бровей и ресниц. В местах кровососания характерно появление голубоватых пятен (*macula caeruleae*). При локализации вшей на ресницах возможно развитие блефарита, реже — конъюнктивита.

Диагноз педикулеза (фтириаза) ставят на основе клинической картины заболевания, данных эпидемиологического анамнеза и подтверждают обнаружением возбудителя (вшей и гнид). Эффективный метод — вычесывание паразитов частым гребнем на лист белой бумаги или клеенку. Живые гниды при головном и лобковом педикулезе находятся у основания волос, тогда как пустые оболочки и погибшие яйца можно обнаружить на значительном расстоянии от корней. Локализация гнид на волосах помогает определить давность заболевания. При средней скорости роста волос около 0,5 мм в сутки отложенные месяц назад гниды будут находиться на расстоянии 1–1,5 см от кожи. При осмотре под лампой Вуда живые гниды, в отличие от нежизнеспособных, дают жемчужно-белое свечение.

Вшей уничтожают механическим, физическим и химическим способами. Механический способ основан на вычесывании насекомых и яиц частым гребнем, стрижке или сбривании волос. Он применим при нераспространенном процессе. Перед вычесыванием гнид голову моют, ополаскивают теплым 4,5% водным раствором столового уксуса. Физический метод заключается в уничтожении насекомых воздействием высоких или низких температур и рекомендован при платяной вшивости. Его используют в быту (кипячение белья, проглаживание одежды горячим утюгом). Не подлежащие стирке зараженные вшами вещи обрабатывают в паровых, паровоздушно-формалиновых и комбинированных дезинфекционных камерах. Химический метод основан на применении педикулицидов — инсектицидов, эффективных в отношении вшей. Действующие вещества педикулицидов — главным образом пиретрины, синтетические пиретроиды (перметрин, d-фенотрин, биоаллетрин), фосфорорганические соединения (фентион, малатион*).

Независимо от вида педикулеза и выбранного для лечения средства существует ряд общих принципов терапии. Лечение педикулеза у больного проводят одновременно с противоэпидемическими мероприятиями в очагах (семьях и организованных коллективах) для предотвращения повторной инвазии. Лечение больных педикулезом, их регистрацию и разъяснение правил текущей дезинсек-

ции осуществляет врач, выявивший педикулез, независимо от его специальности. Назначая лечение, надо акцентировать внимание больного на необходимости соблюдения схемы применения каждого препарата, изложенной в прилагаемой к нему инструкции (способа нанесения, экспозиции, кратности обработок). После аппликации педикулицид смывают теплой водой с мылом, волосы ополаскивают 4,5–5% раствором уксусной кислоты и прочесывают частым гребнем. Кратность обработок педикулицидным препаратом зависит от наличия у средства овицидного действия. При 100% овицидности проводят однократную обработку, при недостаточной — обработку повторяют через 7–10 дней. При поражении ресниц лобковых вшей аккуратно удаляют, затем ресницы смазывают вазелином 2 раза в сут в течение 8–10 дней. Тактика ведения больных платяным педикулезом основана на обработке вещей. Нательное, постельное белье, полотенца, другие туалетные принадлежности кипятят в течение 15 мин. Верхнюю одежду проглаживают утюгом с обеих сторон, обращая внимание на складки, швы, пояса. Вещи, не подлежащие кипячению, обрабатывают педикулицидным средством согласно инструкции. Затем их стирают обычным способом с обязательным добавлением кальцинированной соды (1 столовая ложка на 1 л воды) для дезактивации оставшегося инсектицида. Вещи, не подлежащие стирке, тщательно проветривают. При недостаточном овицидном действии средства обработку необходимо повторить.

Для лечения педикулеза применяют различные лекарственные формы педикулицидов. Лосьон (нитилон*, ниттифор*, лонцид*, мелатион®) представляет собой водно-спиртовой раствор, в состав которого входят различные активные вещества (перметрин, d-фенотрин, малатион®). Экспозиция при лечении составляет 10–40 мин. Действующие вещества шампуней (биосим*, веда*, лаури*) — перметрин, d-фенотрин, малатион® или природные пиретрины. Экспозиция — 10–15 мин. Твердые мыла (витар*) созданы на основе перметрина. Экспозиция — 20 мин. Концентраты эмульсий (перметрин) — концентрированный раствор инсектицида в органическом растворителе (керосине или спирте). Непосредственно перед применением разводят водой для получения рабочих водных эмульсий. Действующие вещества средств в аэрозольной упаковке — перметрин, пиперонила бутоксид и малатион®. Препарат в течение 10 мин способен вызвать гибель вшей. А-пар® используют для дезинсекции белья, вещей, постельных принадлежностей при платяном педикулезе, а также для дезинсекции помещений в ЛПУ и очагах педикулеза. 100% овицидностью обладают лосьоны, концентраты эмульсий, средства в аэрозольной упаковке. Лосьоны, шампуни, мыла применяют для уничтожения головных и лобковых вшей у взрослого населения и детей с пятилетнего возраста. Перметрин разрешен для обработки детей с одного года, беременных и кормящих женщин, паранлюс* — с 2,5 лет.

Профилактика педикулеза предусматривает выявление больных при профилактических осмотрах. На педикулез должны осматриваться больные во время амбулаторного приема и поступления на стационарное лечение в ЛПУ любого профиля. В закрытых коллективах (интернатах, домах ребенка, тюрьмах, воинских частях и т.п.) необходим строгий надзор за соблюдением санитарно-эпидемического режима. Выявленные больные подлежат лечению, а контактным лицам желательно провести профилактическое лечение. Последнее мероприятие обязательно при фтириазе. Для социально неадаптированного контингента необходимо организовать работу санитарных пропускников. Важную роль играет соблюдение санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов в учреждениях службы быта (парикмахерских, косметических салонах, прачечных и т.п.), а также пропаганда здорового образа жизни. Индивидуальная профилактика заключается в соблюдении правил личной гигиены.

Чешуекрылые

Чешуекрылые — отряд насекомых, к которым относят бабочек. Гусеницы некоторых бабочек при контакте с кожей человека могут вызывать «гусеничный дерматит». Через 10–20 мин после контакта появляются жжение, зуд, линейная отечная полоска красного цвета. При расчесывании волоски гусениц переносятся на новые участки кожного покрова, где появляются свежие уртикарные высыпания. При повторных контактах развивается пятнисто-буллезная сыпь и заболевание приобретает затяжное течение. Обычно дерматит разрешается в течение 1–2 нед. Лечение симптоматическое.

Жесткокрылые

Жесткокрылые — крупнейший отряд насекомых, представленный жуками. Некоторые жуки содержат ядовитые секреты. Поражение возникает при их раздавливании на коже. Ядовитый секрет насекомого — причина возникновения простого контактного дерматита уже через 2 ч. Характерны покраснение, отек и различной величины пузыри. Зуд выражен слабо, границы поражения соответствуют месту действия раздражителя. В течение 1–2 нед высыпания разрешаются. Лечение симптоматическое.

Блохи

Блохи вызывают заболевание кожи, называемое дерматофилиазом, или пуликозом. Патологический процесс обусловлен действием секрета слюнных желез. На месте укуса ощущается жжение, затем сильный зуд. Позднее возникают зудящие мелкие красные пятна с точечным кровоизлиянием в центре. Могут появляться папулы, волдыри или везикулы. Тип морфологического элемента зависит от индивидуальной чувствительности организма. У детей возможны обширные уртикарные высыпания, кратковременная общая реакция (возбуждение, субфебрилитет, астматоидное дыхание, понос). В Америке, Африке, Азии встречается тунгиаз (*tungiasis*), или саркопсилез, — заболевание, вызываемое песчаной (земляной) блохой. На месте укуса сначала появляется пятно, затем узелок с пустулой в центре, потом узел. При прогрессировании процесса возникают язвы, абсцессы, лимфангоиты, лимфадениты, септицемия. Типична локализация на половых органах, в перианальной области, а также бедрах и руках.

Перепончатокрылые

Перепончатокрылые — насекомые, к которым относят пчел, ос, шершней. Их ужаления вызывают жгучую боль, покраснение и отек кожи. Возможно образование эозинофильной гранулемы и псевдолимфомы. Генерализованная реакция развивается обычно в течение получаса и характеризуется ангионевротическим отеком, крапивницей, различными системными реакциями. Яд перепончатокрылых обладает кумулятивным действием. При повторных укусах реакции могут быть очень тяжелыми, с геморрагической сыпью. Особенно велик риск у лиц с аллергическими заболеваниями и наследственной предрасположенностью к ним, а также у больных системным мастоцитозом.

Двукрылые кровососущие насекомые

Двукрылые кровососущие насекомые (комары, москиты, мошки, слепни, мухи-кровососки) питаются кровью теплокровных и являются переносчиками малярии, москитной лихорадки, лейшманиоза, туляремии, филяриозов. На месте кровососания появляются легкая болезненность, зуд, гиперемия, волдыри и в течение суток формируется зудящая папула. У сенсибилизированных пациентов уртикарные высыпания появляются практически сразу, могут быть и буллезные высыпания. Наиболее распространенное заболевание — флеботодермия. В Азии, Африке и Латинской Америке распространена харара. На месте кровососания

двукрылых насекомых нередко возникает доброкачественная лимфоплазия кожи, а при расчесывании и внесении инфекции — вторичная пиодермия и микробная экзема. Флеботодермия (*phlebotodermia*) развивается после укусов москитов рода *Phlebotomus dermia*. Преобладает в южных регионах страны. Иногда носит название «инсектная аллергия». Заболевание характеризуется образованием в области укусов красноватых папул, которые при длительном течении заболевания последовательно трансформируются в пруригиозные элементы, сходные с высыпаниями при узловатой почесухе. Аналогичные клинические проявления и течение отмечают при укусах оленьей кровососки — мухи, паразитирующей на оленях и косулях. Заболевание распространено в лесной зоне европейской части РФ и республиках Средней Азии. При длительном течении обоих дерматозов назначают антигистаминные, десенсибилизирующие препараты, местно — мази с глюкокортикоидами. Харара (*harara*) — сезонная крапивница — развивается после повторных укусов москитов и по течению близка к флеботодермии. Для харары характерны выраженный зуд, папуло-везикулезные, а в дальнейшем плотные узловатые высыпания на конечностях, лице и туловище, длительное течение.

Миазы

Миазы — заболевания, вызываемые червеобразными личинками двукрылых, некоторых мух и оводов. Различают поверхностные и глубокие, облигатные и факультативные миазы. Поверхностные миазы вызывают виды мух, откладывающие яйца в ссадины и раны. Вышедшие личинки питаются гноем и осложняют течение болезни. Глубокие миазы вызывают питающиеся тканями человека личинки вольфрамовой мухи. Поражаются кожа, подкожная клетчатка и слизистые оболочки. Личинки разрушают ткани, образуя язвы и глубокие ходы. **Волосатик** (синонимы: ползучая болезнь, линейный мигрирующий миаз, или *larva migrans*). Заболевание относят к группе паразитарных дерматозов, возникающих при внедрении в толщу эпидермиса личинок оводов лошадей или крупного рогатого скота из семейства *Gastrophilidae* (*Hypoderma bovis, Hypoderma lineatum, Gasterophilus haemorrhoidalis, Gasterophilus interstinalis*). Заражение человека происходит при тесном контакте с животными, в желудке и кишечнике которых паразитируют оводы. Чаще болеют дети, подростки и люди, ухаживающие за животными. Личинки проделывают ходы в эпидермисе. Клинически заболевание характеризуется наличием непрерывного отечного эритематозного валика в виде полосы, сходного с проявлениями искусственной крапивницы. Валик удлиняется с «активного» конца, пока жива личинка. Здесь он шире, ярче, отек более выражен. Может возникать причудливый рисунок валика — зигзаги, изгибы, полициклические фигуры. Длина валика зависит от давности заболевания и активности личинки, достигая 4–30 см. Миазы, вызванные личинками мух рода *Hypoderma*, протекают с выраженными воспалительными изменениями на коже и нарушением общего состояния. Внедрение в кожу личинок подкожного овода крупного рогатого скота (*Hypoderma bovis*) и пищеводника (*Hypoderma lineatum*) не сопровождается развитием непрерывных полос, так как личинки мигрируют в подкожной клетчатке. Передвигаются личинки быстро — до 12 см за 12 ч, обычно снизу вверх по туловищу к голове. Появляются отечность и болезненное уплотнение красновато-синюшного цвета. Характерно, что, просуществовав несколько дней, высыпания исчезают и появляются вновь по ходу миграции личинок. При выходе личинок через кожу возникает фурункулоподобный инфильтрат. Личинки могут пенетрировать в глаз, вызывая резкую болезненность, обширные отеки, кровотечение, а также повреждение зрительного нерва, отслойку сетчатки, слепоту. Волосатик существует, пока в коже живут личинки. Самоизлечивание миазов, вызванных личинками оводов, в отличие от личинок нематод не наступает. В последнем случае личинки не находят в коже условий для завершения жизненного цикла и покидают кожу человека.

При кордилобиазе (африканском миазе) образуются фурункулоподобные узлы и язвы, абсцессы. Дерматобиаз (южноамериканский миаз) характеризуется опухолевидным воспалением и подкожными абсцессами с фистулезными отверстиями на поверхности. Резервуар болезни — домашние животные. Лечение миазов заключается в извлечении личинки иглой под контролем лупы после просветления кожи вазелиновым маслом. При укусах двукрылых проводят симптоматическое лечение. Профилактика предусматривает выполнение мер общественной и личной гигиены, применение репеллентов.

Многоножки

Многоножки — общее название наземных членистоногих животных. Для человека имеют значение травоядные двупарноногие (*Diplopoda*) и плотоядные губоногие (*Chilopoda*). Первые выделяют защитную зловонную жидкость, вызывающую серьезное поражение глаз и кожи: жжение и боль, покраснение, отек, волдыри. Губоногие выделяют яд, вызывающий боль, отек, появление пурпуры главным образом на ногах.

ДЕРМАТОЗЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ МОЛЛЮСКАМИ

Моллюски, или мягкотелые, особенно морские моллюски, имеют ядовитый аппарат. При соприкосновении с моллюсками у купающихся возникают болезненные ожоги. Могут развиться эрозии, локальные ишемии, цианоз, онемения, которые быстро распространяются на значительные участки тела. Контакт с некоторыми видами моллюсков может привести к летальному исходу.

Описаны профессиональные аллергические дерматиты от контактов с кальмарами и мидиями. Лечение симптоматическое.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бабаянц Р.С. Кожные и венерические болезни жарких стран. — М.: Медицина, 1984. — 383 с.

Гладько В.В., Соколова Т.В., Рязанцев И.В. Организация медицинской помощи военнослужащим, больным чесоткой, в ВМУ МО РФ: Методические рекомендации. — М., 2004. — 63 с.

Кубанова А.А., Соколова Т.В., Ланге А.Б. Чесотка: Методические рекомендации для врачей. — М., 1992. — 20 с.

Ланге А.Б., Федоровская Р.Ф., Соколова Т.В. Лабораторная диагностика чесотки // Лаб. дело. — 1985. — № 8. — С. 492–494.

Лопатина Ю.В., Соколова Т.В. Крысиный клещ и вызываемый им дерматит (лекция) // Рос. журн. кожных и венер. бол. — 2003. — № 5. — С. 48–58.

Лопатина Ю.В., Соколова Т.В., Олифер В.В. Педикулез (лекция) // Рос. журн. кожных и венер. бол. — 2004. — № 6. — С. 39–53.

Новиков А.И., Логинова Э.А. Болезни кожи инфекционного и паразитарного происхождения. — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. — 282 с.

Потекаев Н.С., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. Постскабиозная лимфоплазия кожи // Вестн. дерматол. и венерол. —1979. — № 7. — С. 36–40.

Сергиев В.П. Паразитарные болезни // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1991. — № 10. — С. 66.

Соколова Т.В. Новое в этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике, лечении и профилактике чесотки (лекция) // Рос. журн. кожн. и венерич. бол. — 2001. — № 1. — С. 27–39.

Соколова Т.В., Федоровская Р.Ф., Ланге А.Б. Чесотка. — М.: Медицина, 1989. — 179 с.

Студницин А.А., Романенко Г.Ф. Чесотка (клиника, эпидемиология, профилактика, лечение) // Вестн. дерматол. и венерол. — 1981. — № 9. — С. 29–34.

Торопова Н.П., Сафронова Н.А., Синявская О.А и др. Дерматозы и паразитарные болезни у детей и подростков. – Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2006. – 60 с.

Чистяков А.Ф. Крысиный клещ и дерматиты у людей. – М.: Медгиз, 1960. – 94 с.

Altmeyer P. Erkrankunq durch Flone und Wansen // Akt. Derm. – 1980. – N 2. – P. 93–97.

Guderian R.H., Anselmi M., Rroano R. et al. Onchocerrcacidal effect of three drug rehimens of amocarzine in 148 patients of two faces and both sexes from Esmeraldas, Ecuador // Trop. Med. Parasitol. – 1991. – Vol. 42. – P. 263–285.

Pierzchalski J.L., Bretl D.A., Matson S.C. Phthirus pubis as a predictor for chlamydia infections in adolescents // Sexually Transmitted Diseases. – 2002. – Vol. 29. – P. 331–334.

Rufli T., Mumcuoglu Y. Sarcoptidae (Kratzemilben) // Praxis. – 1981. – Vol. 70. – P. 414–429

Глава 16

Гонорея

Гонорея (*gonorrhoea*) — острое инфекционное заболевание, вызываемое грамотрицательным диплококком *Neisseria gonorrhoeae*. Клинические проявления гонореи варьируют от бессимптомной колонизации слизистых оболочек до островоспалительных процессов — уретрита, цервицита, проктита, конъюнктивита, что может приводить к местным осложнениям и восходящей инфекции. Тяжелым системным осложнением признают диссеминированную гонококковую инфекцию. Гонорея может служить причиной развития социально значимых последствий, таких как бесплодие и эктопическая беременность. Особую актуальность это заболевание приобретает в связи с угрозой распространения СПИДа, поскольку гонорея увеличивает риск передачи и заражения ВИЧ [Ping L.H. et al., 2000].

Несмотря на значительные успехи в контроле распространения гонореи, она продолжает оставаться одной из наиболее распространенных ИППП. Благодаря проведению превентивных программ распространенность гонореи начиная с 1975 г. уменьшилась в некоторых индустриально развитых странах. Тем не менее, гонорея продолжает оставаться серьезной проблемой для здравоохранения.

ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Гонорея — одно из старейших заболеваний, известных человечеству. Описания клинических проявлений гонореи встречают в древних писаниях Китая, Египта, Римской империи, Греции. Упоминания об этом заболевании имеется в Ветхом Завете. Гиппократ (460–350 гг. до н.э.) описывал гонорею как болезненное и затрудненное мочеиспускание, поражающее преимущественно людей молодого и среднего возраста «вследствие чрезмерному потаканию удовольствиям Венеры». Гален (130–200 гг. н.э.), выдающийся греческий врач, первым применил термин «гонорея», которую он ложно интерпретировал как непроизвольное и нежелательное семяистечение из полового члена вне эрекции (*gono* — семя; *rrhoea* — истечение).

В качестве венерического заболевания гонорея стала известна значительно позже. Guillame de Salicit (XIII в.), по-видимому, первым описал это заболевание как возникающее из-за «грязи», остающейся под крайней плотью после контакта с «нечистой» женщиной. Половой путь передачи гонореи не вызывал сомнения у европейских врачей XV века, тем не менее существовали разногласия по поводу этиологии сифилиса и гонореи, которые считали одним заболеванием. Так, еще Парацельс в 1530 г. учил своих учеников, что гонорея — это раннее проявление сифилиса. Эта точка зрения нашла подтверждение в классическом эксперименте John Hunter, который в 1767 г. описал воз-

никновение сифилитического шанкра после инокуляции себе гнойного отделяемого из мочеиспускательного канала больного гонореей. Из-за популярности John Hunter, его концепцию единства гонореи и сифилиса признавали как верную в медицинском сообществе в течение длительного периода, хотя еще Benjamin Bell из Эдинбурга в 1792 г. утверждал обратное. Позже блестящие работы Philippe Ricord (1831) наконец прояснили и установили истинную сущность обоих заболеваний.

Возбудитель гонореи — гонококк — был открыт в 1879 г. Albert Ludwig Neisser (Германия), который исследовал под микроскопом окрашенный материал из мочеиспускательного канала, конъюнктивы и влагалища.

Leistikow и Loeffler в 1882, а Bumm в 1885 г. вырастили гонококк на питательных средах из сыворотки крови, желатина и коагулированной сыворотки. Bumm в дальнейшем доказал взаимосвязь выделенного микроорганизма и заболевания с помощью инокуляции полученной культуры гонококка в мочеиспускательный канал и последующего наблюдения за развитием типичных признаков гонококкового уретрита. Идентификацию гонококка усовершенствовал Hans Gram, который предложил окраску, отличающую возбудитель гонореи от других кокков. Thayer и Blummer описали гонококковый эндокардит и септицемию в конце XIX века. Другим методом идентификации гонококка стала РСК [Muller, Oppenheim, 1906] и оксидазный тест [Gordon, Mcleod, 1908]. В последующем микробиологические исследования Kellogg et al. (1968) показали различия вирулентности гонококков в зависимости от морфологии колоний. В дальнейшем были разработаны селективные питательные среды, изучены иммунологические свойства гонококка, его ультраструктура, появились иммунофлюоресцентное исследование, серологические тесты на гонококковые антитела и ДНК-амплификация.

Лечение гонореи претерпевало серьезные изменения. В 1892 г. Janet ввел ирригация мочеиспускательного канала растворами марганцевокислого калия и нитрата серебра. Использование сульфаниламидных препаратов стало возможным после открытия антимикробных свойств первого из них — пронтозила — в 1936 г. Domagc. Высокоэффективным препаратом в отношении гонореи стал пенициллин, который был открыт Fleming в 1928 г., а его промышленный синтез стал возможен после получения его устойчивой соли Florey и Chain в 1940 г. В СССР пенициллин синтезирован академиком З.В. Ермольевой в 1942 г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гонорея — предмет пристального внимания служб здравоохранения. Это заболевание — второе по частоте из бактериальных ИППП после хламидийной инфекции. По данным ВОЗ (2001), в мире ежегодно регистрируют 62 млн новых случаев гонореи. Важность заболевания обусловлена не только высокой частотой и острыми клиническими проявлениями заболевания, но и значительной ролью, которую гонорея играет в распространении ВИЧ-инфекции. Распространенность гонореи служит индикатором рискованного сексуального поведения, так как риск возникновения этого заболевания после однократного контакта — наиболее высокий из всех ИППП. Демографическими факторами риска в распространении гонореи признают бедность, безработицу, миграцию населения, безграмотность, раннее начало половой жизни, безбрачный статус, ранее перенесенные ИППП, употребление наркотиков и занятие коммерческим сексом.

В развитых странах наблюдают устойчивую тенденцию к снижению распространенности гонореи благодаря использованию высокоэффективных лекарственных средств, практике уведомления партнеров, программам скрининга, широкому использованию антибиотиков по поводу других заболеваний, более безопасному сексуальному поведению вследствие пропаганды в средствах массовой информации здорового образа жизни и, в некоторой степени, боязни инфицирования ВИЧ-инфекцией.

В европейских странах пик заболеваемости гонореей приходился на 1-ю и 2-ю мировые войны, в конце 60-х — начале 70-х гг. прошлого века в период либерализации сексуальных отношений. Затем последовало резкое снижение заболеваемости в странах Северной Европы: Швеции, Великобритании, Дании и Германии. Так, в Швеции заболеваемость упала с 487 случаев на 100 тыс. населения в 1970 г. до 3 в 1995 г. В Великобритании заболеваемость снизилась с 210 случаев на 100 тыс. населения в 1970 г. до 34,1 случая в 1995 г. В США пик заболеваемости пришелся на 1975 г. — 473 случаев на 100 тыс. населения, затем последовало плато до 1982 г., уменьшение до 1984 г. и небольшое увеличение в 1986 г., после чего наблюдают постоянный спад до настоящего времени. Так, в 1995 г. заболеваемость составляла 149,5, а в 1999 — 133,2 случаев на 100 тыс. населения. Это снижение в основном объясняют переменами в сексуальном поведении из-за боязни инфицирования ВИЧ, а также выявлением и лечением латентных форм гонореи. Заболеваемость в США подвержена сезонным изменениям: наиболее высокие цифры наблюдают в конце лета и наиболее низкие — зимой и ранней весной.

В развитых странах спад заболеваемости гонококковой инфекцией был отмечен среди гетеросексуальных мужчин и всех женщин. В то же время наблюдают рост заболеваемости среди гомосексуалистов. Так, в Англии число случаев гонореи составляло 812 на 100 тыс. населения среди гомосексуалистов и 27 на 100 тыс. среди гетеросексуалов. Важным показателем, отражающим полноту выявления гонореи, служит соотношение заболевших мужчин и женщин. Поскольку клинические проявления гонореи более очевидны у мужчин, доля первых всегда выше. Таким образом, меньшее соотношение мужчины/женщины означает более полную регистрацию больных гонореей женщин, клинические проявления у которых стерты или отсутствуют. Так, в Великобритании и США это соотношение снизилось с 3:1 в 1965 г. до 1,5:1 в 1990-х гг., причем число мужчин, заразившихся от коммерческих секс-работниц, составляло менее 1%.

Пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст 20–24 года, по данным 1985–1995 гг. В то же время, если для женщин в 1985 г. пик заболеваемости также приходился на возраст 20–24 года, то в 1995 г. — уже на 15–19 лет.

В развивающихся странах гонорея встречается очень часто, что обусловлено социально-экономическими факторами: бедностью населения, безработицей, активной миграцией, безграмотностью, недостаточной оснащенностью диагностическим оборудованием и современными лечебными средствами. В Африке в начале 1990-х годов гонорею выявляли у 10% населения. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют, что в развивающихся странах гонорея служит причиной возникновения уретрита в 53–80% случаев, в то время как в развитых странах этот показатель составляет 5–30%. Распространенность гонореи среди женщин также очень высока: 20–40% среди коммерческих секс-работниц и 3–10% среди беременных женщин. В развивающихся странах соотношение больных гонореей мужчин и женщин составляет 10:1, у 80–90% мужчин заболевание возникает после контакта с женщинами, занимающимися коммерческим сексом.

Эпидемиология гонококковой инфекции в Российской Федерации

В РФ пик заболеваемости гонореей пришелся на начало 1990-х годов (230,9 на 100 тыс. населения), затем наблюдали снижение до 1998 г. — 103 на 100 тыс. населения, и в 2000 г. вновь зарегистрирован подъем до 126,2 случая на 100 тыс. населения. С 2000 г. наблюдают устойчивую тенденцию к снижению. Так, в 2002 г. выявлено 135 тыс., а в 2003 г. — 118 тыс. случаев, что составляет 94,4 и 82,5 случаев на 100 тыс. населения соответственно. В 2006 г. заболеваемость составила 63,7 случаев на 100 тыс. населения. По-прежнему сохранялись существенные различия в уровнях заболеваемости гонококковой инфекцией в различных регионах РФ. Наибольшую заболеваемость наблюдали в Дальневосточном — 122,7 случаев

и Сибирском — 103,2 на 100 тыс. населения федеральных округах по состоянию на 2006 г. Относительно благополучны Центральный (39,3 случаев на 100 тыс. населения) и Южный (39,2 случаев на 100 тыс. населения) федеральные округа [Кубанова А.А., 2006, 2007].

Приведенные выше цифры вряд ли отражают истинное положение дел с заболеваемостью гонококковой инфекцией, поскольку кроме государственных кожно-венерологических учреждений имеется большое количество различных медицинских структур, которые занимаются оказанием медицинской помощи населению, но не всегда регистрируют больных. Важным фактором, влияющим на неполный учет больных, становится самолечение, которому способствует свободная продажа антибактериальных лекарственных препаратов в аптечной сети.

МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гонококки — строго антропонозный патоген, единственный резервуар этой инфекции — человек. Бытовой путь передачи через предметы обихода встречают редко. Изредка наблюдают казуистические случаи инфицирования гонореей девочек через туалетные сидения [Aschet D.P., 1989; Rein M.F., 1979; Dayan L., 2004]. Несмотря на то что гонококки могут сохраняться во внешней среде до 24 ч, убедительные данные о передаче через предметы обихода отсутствуют. Инфицирование происходит путем физического контакта выделений от больного со слизистыми оболочками здорового партнера.

Риск передачи гонореи после однократного классического полового контакта составляет 70–80% от мужчины к женщине и 20–30% от женщины к мужчине. Частота передачи гонореи путем рецептивного или проникающего анального контакта меньше, чем при вагинальном контакте, а орогенитальный контакт служит наименее эффективным путем инфицирования [Swygard H. et al., 2007].

При орогенитальном контакте возможно возникновение фарингеальной инфекции. В недавнем исследовании, проведенном в Великобритании (2000 г.), у гомосексуалистов с ректальной гонореей уретральную инфекцию определили в 72% случаев, а фарингеальную — в 20% случаев [McMillan A. et al., 2000]. Проспективное когортное исследование коммерческих секс-работниц, использовавших оральный секс, показало, что у них в 5,2% случаев имелась фарингеальная гонорея. У гомосексуалистов уретральная гонорея в 26% случаев возникает при контакте с инфицированной ротоглоткой [Wong M.L. et al., 1999].

Наиболее частое проявление внеполовой передачи гонореи — офтальмия новорожденных. Так, в Кении 42% новорожденных, которые не получили профилактическую обработку глаз, приобрели гонофтальмию от больных гонореей матерей.

В 75–80% случаев у женщин гонорея протекает бессимптомно, что позволяет отнести их к значимому резервуару инфекции. Бессимптомную уретральную инфекцию у мужчин встречают редко (в 1–3% случаев), она зависит от длительности течения заболевания. Частота выявления *N. gonorrhoeae* среди мужчин без симптомов уретрита составила 0,2%, что оказалось существенно ниже по сравнению с этими же показателями для *Chlamydia trachomatis* — 4%, *Ureaplasma urealyticum* — 10,9%, *Mycoplasma genitalium* — 2,3% и *Mycoplasma hominis* — 1,3% [Chandeying V. et al., 2000].

Достоверно более часто гонореей заболевают индивидуумы с группой крови IIB, хотя природа этого явления неизвестна [Miler J.J. et al., 1977]. Факторы риска гонококковой инфекции у беременных соответствуют таковым у небеременных.

БИОЛОГИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ

N. gonorrhoeae, этиологический агент гонореи, входит в семейство *Neisseriaceae*. До недавнего времени это семейство включало четыре рода: *Neisseria*, *Moraxella*, *Kingella* и *Acinetobacter*. Согласно новой классификации, *Moraxella* и *Acinetobacter*

были исключены из этого семейства, а *Eikenella*, *Simonsiella* и *Alysiella* добавлены в него. Род *Neisseria* содержит два важных патогена: *N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*, а также около 30 непатогенных видов (*N. lactamica*, *N. sicca*, *N. subflava*, *N. mucosa* и др.), которые являются комменсалами ротоглотки и верхних дыхательных путей. Этот род характеризуется грамотрицательными аэробными, неподвижными, неспорообразующими парными кокками (диплококками). Они растут на обогащенных питательных средах, обладают слабыми ферментативными способностями, разлагают каталазу и оксидазу.

Морфология *Neisseria gonorrhoeae*

Гонококки — грамотрицательные, неподвижные, неспорообразующие кокки размером 0,8×0,6 мкм. Кокки имеют почкообразную форму и располагаются попарно, вогнутыми поверхностями друг к другу. В материале из мочеиспускательного канала они располагаются внутри и вне полиморфноядерных лейкоцитов.

Изучение ультраструктуры гонококка с помощью трансмиссионной электронной микроскопии позволило выявить грамотрицательную клеточную стенку, состоящую из наружной мембраны, пептидогликанового слоя и цитоплазматической мембраны. Пептидогликановый слой обеспечивает жесткий каркас клетки и состоит из мукопептидов или пептидогликана, содержащего N-ацетилглюкозамин, N-ацетилмурамовую кислоту, глутаминовую кислоту, диаминопимелиновую кислоту и аланин.

Гонококки имеют трехслойную наружную мембрану, в состав которой входят липоолигосахариды, пили, белки P.I, P.II, P.III (рис. 16-1).

Липоолигосахариды

Внутри клеточной стенки расположена внешняя клеточная мембрана, состоящая из липоолигосахаридов. Это отличает гонококк от других грамотрицательных микроорганизмов у которых в клеточной стенке имеются липополисахариды. Липоолигосахариды образуют слой, содержащий из липида А и основной липоолигосахарид, состоящий из кетодезоксиоктановой кислоты, глюкозы, галактозы, глюкозамина и гептозы. Различают 6 разновидностей липоолигосахаридов, имеющих размеры от 3 до 7 кДа.

Как пептидогликан, так и липоолигосахарид — эндотоксины. Экзотоксинов гонококк не вырабатывает. Липоолигосахарид служит мишенью для выработки противогонококковых антител.

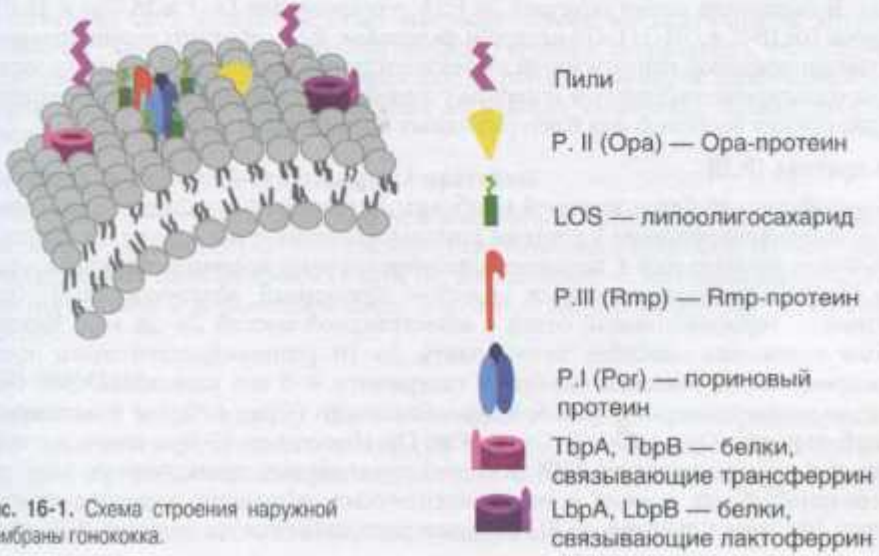

Рис. 16-1. Схема строения наружной мембраны гонококка.

Пили

С помощью рентгеновского кристаллографического исследования на поверхности гонококка выявляют многочисленные волосообразные структуры, впервые описанные независимо Duguid и Brinton во второй половине 1950-х гг. Установлено, что пили — это белковые полимеры, которые выдаются из поверхности бактериальной клетки и обеспечивают прикрепление гонококков друг к другу, к клеткам слизистой оболочки хозяина, к сперматозоидам. Пили — факторы вирулентности, их наличие замедляет фагоцитоз гонококков нейтрофилами, к тому же пили участвуют в обмене генетической информации. Они совершают резкие движения, обеспечивая гонококкам возможность перемещаться по слизистой оболочке.

Пили состоят из многочисленных фибриллярных пилиновых протеинов (PilE), каждая субъединица которых имеет молекулярную массу 18 кДа. Субъединицы связаны между собой с помощью дисульфидных мостиков.

Хромосомы гонококка содержат локус с генами, кодирующими пили. Пилиновый ген имеет промоутерную часть и место прикрепления рибосом. Имеются несколько «немых» участков, разбросанных вдоль хромосомы.

Пили подвержены вариабельности двух типов: антигенной и фазовой. Антигенная вариабельность состоит в изменении химического состава пилей, что может происходить при пассаже на питательных средах или в процессе естественного течения инфекционного процесса у больного. Антигенная вариабельность происходит вследствие непредсказуемого перемещения определенных последовательностей пилинового гена из «немых» участков на экспрессирумые. Фазовая вариабельность состоит в наличии (P+) или отсутствии (P–) пилей и может происходить в процессе субкультивирования. Нуклеотидная последовательность пилинового гена может располагаться в «немом» участке. В этом случае синтезируется дефектный пептид, который не может быть собран в пили. Таким образом реализуется фазовая вариабельность и появляются штаммы гонококка без пилей (P–).

Пориновый протеин (P.I или Por-протеин)

Порины формируют анионные каналы, проходящие сквозь клеточную мембрану (рис. 16-2). Штаммы гонококка в зависимости от типа пориновых протеинов принадлежат различным серогруппам, различающимся химически и иммунологически. Por-протеин в популяции N. gonorrhoeae представлен двумя серологическими вариантами — P.IA и P.IB, которые, в свою очередь, подразделяются на серотипы. В настоящее время описаны 26 P.IA серотипов (от IA-1 и IA-26) и 31 P.IB серотип (от IB-1 до IB-31). По некоторым данным, P.IA серотипы ассоциированы с диссеминированной гонококковой инфекцией, тогда как для P.IB штаммов характерна мультирезистентность к широкому спектру антибактериальных препаратов. Порин служит мишенью для бактерицидных опсониновых антител.

Opa-протеин (P.II)

Специфический белок внешней мембраны, отвечающий за адгезию гонококков в колонии и прикрепление к клеткам хозяина. Наличие этого белка в достаточном количестве проявляется в появлении полупрозрачных колоний гонококка, что и обусловило их название (от англ. *opacity* — затененный, полупрозрачный). Opa-протеин — термолабильный белок с молекулярной массой 24–28 кДа. Каждый штамм гонококка способен производить до 10 разновидностей этого белка. Одновременно во внешней мембране содержится 4–5 его разновидностей. Opa-протеин также подвержен фазовой вариабельности (Opa+ и Opa–) и антигенной вариабельности (Opa A, Opa B, Opa C, Opa D). Имеется до 12 Opa-генов, расположенных в хромосомальной ДНК. Каждый ген содержит промоутерную зону, два гипервариабельных домена и много идентичных пентамерных повторяющихся единиц (их число делится на 3), которые располагаются на цепочке ДНК сразу

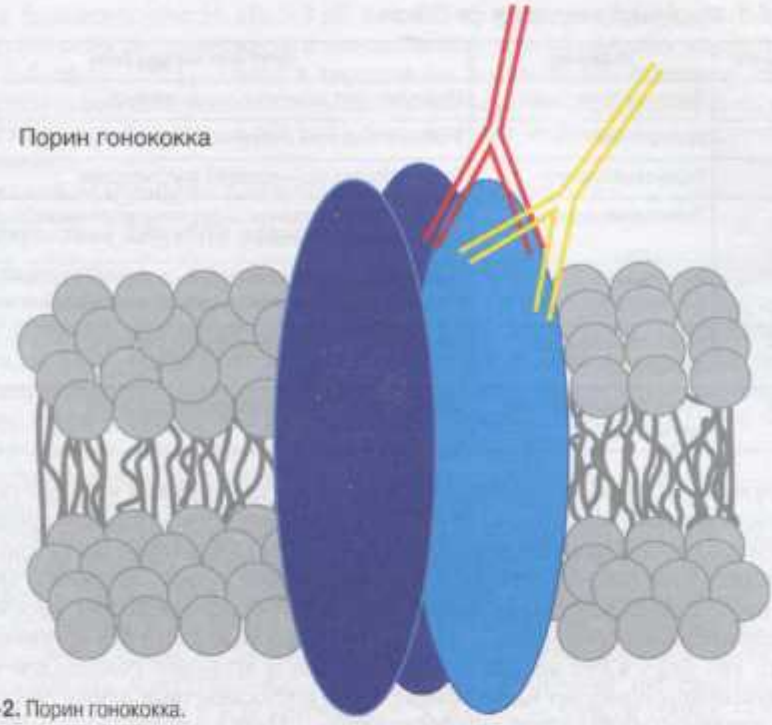

Рис. 16-2. Порин гонококка.

после стартового кодона и перед последовательностью, кодирующей полноценный Opa-протеин. Фазовая вариабельность происходит при изменении числа этих единиц, при котором их число становится не кратным трем и синтез Opa-протеина прекращается. Антигенные вариации происходят из-за изменчивости экспрессии Opa-гена.

Rmp-протеин (P.III)

Стабильный поверхностный антиген, который связан с порином (P.I) и липополиолигосахаридом. Этот белок также служит фактором патогенности, поскольку отвлекает на себя иммунный ответ макроорганизма, маскируя другие антигены гонококка (Rmp — от англ. *reduction modifiable protein*). Установлено, что анти-Rmp иммуноглобулины блокируют продукцию антител к порину и липополиолигосахариду, таким образом бактерицидная активность сыворотки проявляется не в полной мере.

Железо- или кислород-связывающие протеины

В условиях недостатка железа или в анаэробной среде гонококковые мембраны экспрессируют железо- или кислород-связывающие протеины. Некоторые из них связывают трансферрины (TbpA, B), а некоторые — лактоферрины (LbpA, B) или гемоглобин. В дальнейшем после очистки от белков железо поступает внутрь клетки.

IgA1-протеазы

Гонококки вырабатывают два генетически и биохимически различающихся вида протеаз с молекулярным весом 106 кДа, которые называют IgA1 протеазами. IgA1-протеазы расщепляют плазменные и секреторные антитела, подавляя иммунный ответ.

Факторы патогенности гонококков суммированы в табл. 16-1.

Таблица 16-1. Факторы патогенности *N. gonorrhoae*

Обозначение	Название	Патогенетическая роль
PilE	Основной белок пилей	Начальное прикрепление к клетке хозяина
P.II (Opa)	Opa-протеин	Участвует в адгезии и инвазии внутрь клетки
P.I (Por)	Пориновый протеин	Предотвращает формирование фаголизосомы
ЛОС	Липополигосахарид	Вызывает воспалительный ответ, инициирует высвобождение фактора некроза опухоли
P.III (Rmp)	Rmp-протеин	Вызывает выработку неэффективных антител, которые блокируют бактерицидные антитела против P.I и липополиолигосахарида
TbpA, TbpB	Белки, связывающие трансферрин	Обеспечивают поступление железа для роста
LbpA, LbpB	Белки, связывающие лактоферрин	Обеспечивают поступление железа для роста

Ауксотипы. Штаммы гонококка, требующие специфических условий выращивания, известны как ауксотипы. Они важны в эпидемиологическом отношении для того, чтобы различать один штамм от другого. Почти 15 факторов роста гонококка, включающих аминокислоты (такие как валин, лейцин, лизин, аргинин и пролин), пурины, пиримидины и другие специфические питательные вещества, необходимы для культивирования гонококка. Штаммы, не способные расти без аргинина, обозначаются как Arg-, а без лейцина – Leu-. Деление штаммов гонококков на различные ауксотипы помогает идентифицировать и впоследствии лучше понять биологию и эпидемиологию этого микроорганизма. Метод определения ауксотипов был разработан B.W. Catlin, он помогает в оценке потенциальной вирулентности, антимикробной чувствительности и генетического состава различных штаммов гонококка [Catlin B.W., 1973].

Важны в эпидемиологическом отношении Arg-Hyx-Ura-штаммы (AHU). Они представляют особый интерес, так как часто выделяются от пациентов с диссеминированной гонококковой инфекцией. Эти штаммы зачастую резистентны к бактерицидной активности человеческой плазмы. Также они ассоциированы с бессимптомной уретральной инфекцией у мужчин, проявляют высокую чувствительность к пенициллину, формируют атипичные колонии на питательной среде, требующие 72 ч и более для инкубации. Гонококки, не требующие ни одного из факторов роста, именуются прототрофами, или диким типом.

Генетическая характеристика

Трансформация

Гонококки с пилями способны трансформировать свою хромосомную ДНК под влиянием экзогенной ДНК на всех стадиях своего жизненного цикла. Микроорганизм может забирать только гомологичную ДНК, которую он распознает по последовательности 10 пар оснований. При их соответствии происходит вхождение всей ДНК внутрь цитоплазматического ретикулума. При трансформации может происходить обмен генетической информацией между штаммами гонококка, в том числе передача генов хромосомно-опосредованной антибиотикорезистентности или «немых» генов пилина. Распознавание и передача трансформирующей ДНК происходит при участии пилей.

Конъюгация

Гонококки содержат конъюгированные плазмиды, которые могут перемещаться от одного штамма к другому посредством пилей. Описаны по меньшей мере 9 плазмид *N. gonorrhoeae*, 6 из которых обусловливают резистентность к пенициллину. Обычно происходит конъюгация плазмид 36 кб, 4,5 кб или 7,2 кб. Производные

плазмид большего, чем 36 кб, 5,3 кб или 7,2 кб размера (4,5 Мда), ответственны за устойчивость гонококков к тетрациклину и пенициллину соответственно [Gregg C.R. et al., 1981]. Также в цитоплазме большинства штаммов гонококка присутствует свободно реплицирующаяся плазмида, биологическая роль которой пока не известна. Возможно, эта плазмида отвечает за развитие резистентности к ванкомицину.

Гонококки не мутируют под влиянием ультрафиолета.

Генотипирование *Neisseria gonorrhoeae*

Генотипирование — новый молекулярный метод типирования микроорганизмов, основанный на определении нуклеотидного полиморфизма бактериального генома. Предметом генотипирования чаще всего служит ген, кодирующий Por-протеин. В ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий» в 2006 г. в рамках выполнения подпрограммы «О мерах по предупреждению заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера» (2002–2006 гг.) проводили работы по генотипированию штаммов *N. gonorrhoeae* с изучением нуклеотидного полиморфизма Por-гена. В результате исследований, впервые проведенных в РФ в 2003–2004 гг., установлена гетерогенность выделенных штаммов *N. gonorrhoeae*. Преобладали штаммы, относящиеся к P.IB серовару (86% штаммов). Они ассоциировались с развитием мультирезистентности к антимикробным препаратам (96,7% штаммов), в то время как лишь 14% штаммов, относящимися к P.IA серовару, имели такой же признак. Результаты генотипирования, проведенного в 2005–2006 гг., констатировали дальнейшее увеличение распространенности штаммов, относящихся к P.IB серовару, — в 2005 г. — 93%, в 2006 г. — 97%, что стало свидетельством нарастания антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* в РФ [Кубанова А.А. и др., 2006].

Существуют и другие методы генотипирования. Метод MAST (от англ. *multiantigen sequence typing* — типирование путем секвенцирования множественных антигенов) основан на анализе двух вариабельных генов — *Por*-гена и *Tbp*-гена. Как известно, *Por*-ген кодирует основной протеин — порин (P.I), а *Tbp*-ген кодирует белок, связывающий трансферрин. Метод MAST-типирования наиболее распространен. На его основе создана международная база данных NG-MAST, в которой к настоящему времени накоплена информация о более чем 8 тыс. типов гонококка, циркулирующих в различных регионах мира (*http://www.ng-mast.net/*).

Предложены различные варианты метода MLST-типирования (от англ. *multilocus sequence typing* — типирование путем секвенцирования множественных локусов), основанного на анализе от 7 до 18 консервативных генов, так называемых генов «домашнего хозяйства» [Bennett J.S. et al., 2007]. Международная база данных, созданная на основе MLST-типирования, содержит информацию лишь о незначительном количестве типов гонококков.

Патология

N. gonorrhoeae тропны к цилиндрическому эпителию, включая эпителий канала шейки матки, мочеиспускательного канала, конъюнктивы, прямой кишки и глотки. Ороговевающий или плоскоклеточный эпителий не чувствительны к этому микроорганизму. Однако гонорея девочек препубертатного возраста может протекать в виде вульвовагинита, так как вагинальный эпителий в этом возрасте еще не ороговевает под действием эстрогенов.

Не у всякого организма, подвергшегося контакту с гонококками, возникает заболевание. Этот процесс зависит от вирулентности штамма и состояния иммунной защиты человека. С помощью экспериментальных данных по инокуляции

добровольцев установлена 50% инфицирующая доза, составляющая около 1000 бактерий. У женщин аналогичные исследования не проводили.

После заноса в половые пути гонококк прикрепляется к клеткам слизистой оболочки с помощью пилей и поверхностных белков, в основном Opa-протеинов. Другим пилиновым адгезином гонококка признан Pil C. Он расположен на внешней мембране гонококка или на кончиках пилей. Пили и Opa-протеины обеспечивают более прочный контакт с клеткой эпителия.

После прикрепления гонококк с помощью псевдоподий клетки слизистой оболочки (пиноцитоз) попадает внутрь, где происходит его деление и размножение. Находясь внутри клетки, гонококк не подвержен воздействию иммунных факторов организма человека. Процесс проникновения гонококка внутрь клетки опосредован Por-протеинами. После прикрепления к слизистой оболочке Por-протеин перемещается с поверхности гонококка на поверхность цитоплазматической мембраны клетки. Гонококки, имеющие PorA, перемещают его легче, чем те из них, которые содержат PorB [Carbonetti N.H. et al., 1988]. Разрушение эпителиальной клетки происходит под влиянием определенных энзимов, таких как фосфолипаза и пептидаза, а также липополиолигосахарида и пептидогликана. Наиболее токсичная фракция липополиолигосахаридов — липид А. После прикрепления к реснитчатому эпителию он повреждает также и реснитчатые клетки, расположенные рядом (рис. 16-3).

Путем экзоцитоза гонококки попадают в подслизистый слой, где активно размножаются, индуцируют мощный нейтрофильный ответ и в составе гнойного отделяемого попадают в просвет пораженного органа. Липополиолигосахарид вызывает активацию 5а компонента комплемента, в результате чего происходит хемотаксис нейтрофилов [Gregg C.R. et al., 1981]. По мере дальнейшего течения инфекции происходит трансформация цилиндрического эпителия в плоский, его кератинизация и ороговевание, что ведет к формированию стриктур. На этой стадии инфильтрат помимо нейтрофилов и эозинофилов состоит из лимфоцитов и плазматических клеток.

В настоящее время доказано, что молекулярные механизмы патогенеза свежей гонококковой инфекции у мужчин и женщин различны. У мужчин адгезия гонококков к цилиндрическому эпителию приводит к выбросу цитокинов и воспалительной реакции в виде мощного хемотаксиса нейтрофилов. Клинически определяют гнойное воспаление мочеиспускательного канала. Примерно такую же бурную реакцию наблюдают при гонорее верхних отделов мочеполовых путей у

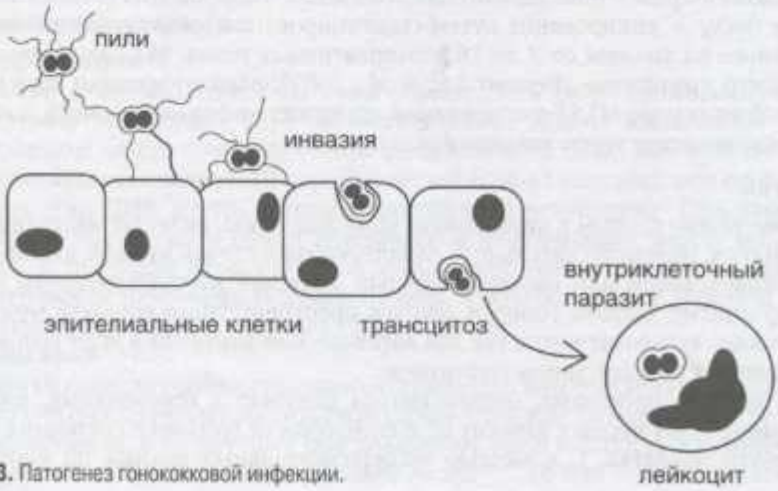

Рис. 16-3. Патогенез гонококковой инфекции.

женщин. Внедряясь в нереснитчатый эпителий, гонококки вызывают повреждение реснитчатого за счет высвобождения ФНО-α, выработка которого индуцирована гонококковым липополиолигосахаридом и пептидогликаном. В то же время гонорея нижних отделов мочеполовых путей у женщин в типичных случаях протекает бессимптомно. Это происходит в результате способности гонококков блокировать альтернативный путь активации комплемента, находящегося в этом отделе мочеполовых путей у женщин [Edward J.L. et al., 2004].

Иммунные реакции человека при гонококковой инфекции

У человека нет естественной невосприимчивости к гонококковой инфекции. Однако при гонорее вырабатываются антитела, а также стимулируется местный иммунный ответ (IgA). Воспалительная реакция в ответ на внедрение гонококков отражает иммунный ответ организма, но в то же время служит звеном патогенеза, повреждающим слизистую оболочку. Тем не менее в результате иммунной защиты происходит постепенное угасание клинических проявлений вплоть до самоизлечения. Распространение инфекции на придаток яичка сопровождается угасанием уретрита. Кроме продукции антител развивается клеточно-опосредованный иммунный ответ по типу гиперчувствительности замедленного типа. Последний играет весомую роль в антиинфекционной защите при гонококковой инфекции. Об этом свидетельствуют положительные кожные тесты [Беднова В.Н. и др., 1987].

Неспецифические факторы защиты организма могут обеспечивать естественную невосприимчивость организма к гонококкам. У женщин вероятность инфицирования зависит от pH вагинального секрета и колебания уровня гормонов на протяжении месячного цикла. Ряд параметров мочи — высокий удельный вес, осмолярность и низкий pH — придает ей бактериостатические и бактерицидные свойства. Этим можно объяснить случаи, когда мужчины, имевшие проникающие сексуальные контакты с больными гонореей, не заболевали.

У большинства незаболевших индивидуумов в крови имеются антитела, реагирующие с гонококковыми антигенами. По-видимому, эти антитела образуются после инфицирования или колонизации другими грамотрицательными бактериями, перекрестно реагирующими с гонококками, однако природа образования таких антител до конца не известна.

Лабораторная идентификация

Забор материала

Успешное выявление *N. gonorrhoeae* зависит от тщательности забора клинического материала, пола, видов сексуальных контактов пациентов и выраженности клинических проявлений. У женщин материал берут из канала шейки матки, прямой кишки, мочеиспускательного канала и глотки. У гетеросексуальных мужчин первичными очагами могут быть мочеиспускательный канал и глотка, а у гомосексуалистов, кроме этого, еще и прямая кишка. У пациентов с клинической картиной диссеминированной гонококковой инфекции кровь, мочеиспускательный канал, шеечный канал, глотка, кожные высыпания, суставная жидкость и прямая кишка являются потенциальными местами, откуда целесообразно забирать материал для исследования на *N. gonorrhoeae*. При офтальмии новорожденных материал для исследования берут из конъюнктивального мешка. Образцы необходимо забирать стерильными пластиковыми, дакроновыми или вискозными зондами или платиновыми петлями. Следует избегать применения зондов из кальция альгината, поскольку этот материал токсичен для определенных штаммов гонококка. Предпочтительнее применять ватные тампоны, импрегнированные частичками угля. Металлические зонды не рекомендованы к применению, поскольку они могут быть токсичными для гонококков. Деревянные палочки нужно прокипятить

в 2М фосфатном буфере с pH 7,2 в течение 5–10 мин для того, чтобы очистить их от смол, которые могут там находиться. Для облегчения взятия материала вагинальное зеркало можно окунуть лишь в теплую воду или в 0,9% раствор натрия хлорида, не используя при этом никаких смазок. Следует избегать использования смазок как на водной, так и на масляной основе, так как они могут содержать вещества, ингибирующие рост гонококков.

Процедура сбора материала

Гнойные выделения выдавливают из наружного отверстия мужского мочеиспускательный канал и собирают с помощью зонда. При отсутствии выделений зонд вводят на 2–3 см вглубь мочеиспускательного канала и, вынимая, осторожно проворачивают его. Пациента просят воздерживаться от мочеиспускания за 2 ч до взятия материала. У женщин выполняют массаж мочеиспускательного канала по передней стенке влагалища в направлении изнутри наружу. Для взятия материала из шейки матки пользуют вагинальные зеркала. После удаления слизистой пробки зонд вводят на 1–2 см в шеечный канал и проводят осторожные вращательные движения в течение 10 с, пока материал не абсорбируется. Для взятия материала из прямой кишки зонд вводят на 4–5 см в анальный канал и осторожно водят им из стороны в сторону для забора содержимого анальных крипт. Для того чтобы предотвратить контаминацию фекалиями, зонд вынимают из ануса без вращения. Орофарингеальный материал берут из миндалин, мягкого неба и задней стенки глотки. Суставную жидкость следует аспирировать с помощью стерильной иглы. При наличии кожных высыпаний производят биопсию, используют бульон или стерильный 0,9% раствор натрия хлорида в качестве транспортной среды. Выделения из конъюнктивы берут зондом из нижнего века. У девочек и девственниц материал берут из вагинального отверстия. При подозрении на гонококковый менингит забирают минимум 1 мл спинномозговой жидкости, поскольку количественное содержание гонококка там не бывает большим.

Транспортировка материала

Материал доставляют в лабораторию с помощью специальных транспортных сред. Доставка материала в транспортной среде в течение 24 ч уменьшает частоту выявления *N. gonorrhoeae* на 5–10% по сравнению с прямым внесением материала в селективную среду. Задержка доставки транспортной среды с клиническим материалом в течение 2 сут уменьшает чувствительность исследования вплоть до 50% [Schink J.C. et al., 1985].

Световая микроскопия окрашенных мазков

Окраска по Граму — недорогой и быстрый метод постановки диагноза гонококковой инфекции, особенно у мужчин с острой гонореей. Гонококки легко обнаруживают в мазках, окрашенных по Граму. Они определяются как розовые диплококки, расположенные внутри и вне лейкоцитов (рис. 16-4).

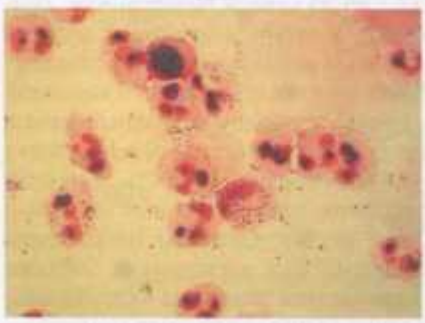

Рис. 16-4. Внутри- и внеклеточно расположенные гонококки. Окраска по Граму. Световая иммерсионная микроскопия (увеличение ×1000).

Сомнительны образцы, в которых выявляют только внеклеточные микроорганизмы или диплококки с измененной морфологией. Чувствительность микроскопии при наличии симптомов уретральной гонореи у мужчин составляет 95%, а специфичность — 98%. У женщин с неосложненной гонореей чувствительность варьирует в пределах 23–65%, а специфичность — 88–100%. При воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ) чувствительность составляет

60–70%, а специфичность — 95–100%. Чувствительность микроскопии материала из прямой кишки у пациентов с гонококковым проктитом составляет 40–60%. Этот показатель может быть увеличен до 70–80% при использовании проктоскопа. При офтальмии новорожденных наличие как минимум одного лейкоцита с типичными внутриклеточными диплококками подтверждает диагноз гонококкового конъюнктивита. Наличие диплококков, морфологически схожих с гонококком в окрашенных мазках, таких как парные колиформные бактерии, менингококки, микроорганизмы рода *Moraxella* или *Acinetobacter*, а также стафилококки, поглощенные нейтрофилами, может быть причиной ложноположительных результатов. Однако это исследование недостаточно информативно в бессимптомных случаях, а также при окраске образцов из ротоглотки, прямой кишки, что требует проведения дополнительных тестов.

Бактериологическое исследование

«Золотой стандарт» при идентификации гонококков. Основные преимущества бактериологического исследования — высокая специфичность и возможность определения чувствительности к антимикробным препаратам. Это обязательное исследование при диагностике орофарингеальной, ректальной, диссеминированной или бессимптомной гонореи у обоих полов.

Гонококки растут на обогащенных селективных питательных средах. На территории бывшего СССР широко использовали мясопептонный агар с добавлением асцитической жидкости. Затем были разработаны безасцитные среды [Беднова В.Н., Яцуха М.В., 1978]. За рубежом наиболее широко применяют среду *Thayer–Martin*, которая включает основу и обогащающую добавку («*Isovitalex*», «*PolyVitex*») и ее модификации — *Martin–Lewis* (ML), *New York City* (NYC), GC-Lect (GC-L). Для обеспечения селективных свойств в состав этих сред включают антимикробные средства для подавления роста иных микроорганизмов. Ванкомицин и колистин ингибируют рост грамположительных бактерий, а колистин и триметоприм — грамотрицательных бактерий, включая сапрофитные виды *Neisseria*. Триметоприм также ингибирует рост *Proteus spp.* в ректальных и цервикально-вагинальных соскобах, а нистатин и амфотерицин В добавляют для подавления роста грибков. Другие обогащенные среды для изоляции гонококков — шоколадный и кровяной агар.

В случае невозможности провести бактериологическое исследование на месте требуется транспортировка клинического материала в специализированную лабораторию. С этой целью используют транспортную среду *Amies* с углем (фирма *Copan*, Италия), Стюарта и другие, основная функция которых сохранить жизнеспособность гонококка. Материал необходимо транспортировать в лабораторию при температуре не ниже 18 °С в течение 24 ч.

Гонококки очень требовательны к условиям культивирования и составу питательной среды. Они растут на обогащенных питательных средах в аэробных условиях с добавлением 5–10% CO_2 при оптимальной температуре 35–36 °С во влажной среде и pH 7,2–7,6.

Предварительная идентификация *N. gonorrhoeae*

Первый этап предварительной идентификации — оценка морфологических и тинкториальных свойств *N. gonorrhoeae*. Рост колоний гонококка наблюдают через 1–2 сут.

Гонококки образуют колонии размером 0,5–1 мм в диаметре, округлой формы, непрозрачные, выпуклые, с блестящей поверхностью; окраска колоний от белого до серого цвета в зависимости от состава среды и наличия Opa-протеина в наружной мембране микроорганизма (рис. 16-5).

Оценку тинкториальных свойств *N. gonorrhoeae* производят путем окраски мазков, сделанных из выросших культур, по методу Грама. Для отнесения выделенных микроорганизмов к роду *Neisseria* производят определение их цитохромокси-



Рис. 16-5. Рост культуры *N. gonorrhoeae* на шоколадном агаре.

дазной активности. Для этого на выросшие колонии помещают 1 каплю реагента (1% водный раствор диметилпарафенилдиамина или диэтилпарафенилендиаминсульфата), при этом через 10 с колонии приобретают розовую окраску, переходящую в темно-красную. При использовании в качестве реагента тетраметилпарафенилендиаминдигидрохлорида цвет колоний становится темно-синим. Тест не специфичен, поскольку положительный результат возможен при наличии негонококковых нейссерий, а также видов *Vibrio*, *Brucella*, *Haemophilus*, *Bacillus anthracis*, *Pseudomonas pyocyanea* и некоторых штаммов *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Eikenella*, *Kingella* и *Branhamella*. Ложноположительные результаты объясняют длительным контактом оксидазоотрицательных микроорганизмов с реагентом, использованием нихромовых вместо платиновых петель при заборе материала.

Выявление каталазных свойств. Для проведения реакции используют 30% раствор перекиси водорода. *N. gonorrhoeae* каталазопозитивны, что вызывает мгновенное образование пены на поверхности колоний при добавлении к ним перекиси водорода.

Подтверждающая идентификация *N. gonorrhoeae*

Для окончательного подтверждения диагноза гонореи должна быть подтверждена принадлежность выделенных клинических изолятов к виду *N. gonorrhoeae*. В особенности это касается случаев, когда у больного подозревают фарингеальную гонорею, так как в данном случае требуется проведение дифференциальной диагностики между *N. gonorrhoeae* и другими видами патогенных (*N. meningitidis*) и непатогенных нейссерий (например, *N. lactamica*). Это в особенности важно при обследовании детей и практикующих орогенитальные контакты взрослых. Традиционно нейссерии и близкие виды идентифицируют рядом биохимических тестов, включающих продукцию кислоты из глюкозы, мальтозы, сахарозы и лактозы, расщепление нитратов и продукцию полисахаридов (табл. 16-2).

Быстрый карбогидратный тест. Принцип метода основан на свойствах микроорганизмов рода *Neisseria* и близких видов разлагать сахара (глюкозу, мальтозу, лактозу и сахарозу) с образованием кислоты. Для этого в среду для выращивания микроорганизмов добавляют перечисленные сахара и индикатор — феноловый красный. При разложении сахара образующаяся кислота изменяет цвет индикатора с красного на желтый. Результат учитывают спустя 24–48 ч инкубации культур на средах, содержащих сахара, при температуре 35–36,5 °С без CO_2. Дифференциация *N. gonorrhoeae* обеспечивается свойством этого микроорганизма разлагать только глюкозу и не разлагать мальтозу, сахарозу и лактозу (рис. 16-6).

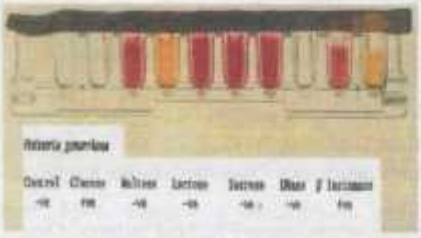

Рис. 16-6. Результаты карбогидратного теста культуры *N. gonorrhoeae*.

Однако некоторые микроорганизмы рода *Neisseria* и близких видов (*B. catarrhalis*, *K. denitrificans*) также обладают способностью в большей или меньшей степени разлагать глюкозу и могут быть ошибочно приняты за *N. gonorrhoeae*. Кроме того, встречаются штаммы *N. gonorrhoeae*, которые слабо разлагают глюкозу и могут быть расценены как глюкозонегативные. В этих

Таблица 16-2. Характеристика нейссерий человеческого происхождения

Виды	Морфология колоний на шоколадном агаре	Рост на средах			Образование кислоты					Потребление NO_2^-	Полисахариды сахарозы	Активность ДНКазы
		МТМ, ML NYC среды	Шоколадный или кровяной агар 22 °С	Питательный агар 35 °С	Глюкоза	Мальтоза	Лактоза	Сахароза	Фруктоза			
N. gonorrhoeae	От бежевого до серо-коричневого цвета, просвечивающиеся, с гладкой поверхностью 0,5–1 мм в диаметре	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0
N. meningitidis	От бежевого до серо-коричневого цвета, просвечивающиеся, с гладкой поверхностью 1–3 мм в диаметре	+	0	V	+	+	0	0	0	0	0	0
N. lactamica	От бежевого до серо-коричневого цвета, просвечивающиеся, с гладкой поверхностью 1–2 мм в диаметре	+	V	+	+	+	+	0	0	0	0	0
N. cinerea	От бежевого до серо-коричневого и желтоватого цвета, просвечивающиеся, с гладкой поверхностью 1–2 мм в диаметре	V	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
N. polysaccharea	От бежевого до серо-коричневого цвета, просвечивающиеся, с гладкой поверхностью 1–2 мм в диаметре	V	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0
N. subflava	Зеленовато-желтого цвета, непрозрачные, 1–3 мм в диаметре, поверхность гладкая или неровная, иногда липкая	V	+	+	+	+	0	V	V	0	V	0
N. sicca	Белые, непрозрачные, 1–3 мм в диаметре, сухие, липкие; со временем — ребристая поверхность	0	+	+	+	+	0	+	+	0	+	0
N. mucosa	Зеленовато-желтого цвета, непрозрачные, 1–3 мм в диаметре	0	+	+	+	+	0	+	+	+	+	0
N. flavescens	Желтые, непрозрачные 1–2 мм в диаметре, гладкая поверхность	0	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0
N. elongata	Серо-коричневого цвета, просвечивающиеся, 1–2 мм в диаметре, гладкая блестящая сухая поверхность, глиноподобная консистенция	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
B. catarrhalis	Розовато-коричневая окраска, непрозрачные, сухие, 1–3 мм в диаметре, консистенция «хоккейной шайбы»	V	+	+	0	0	0	0	0	+	0	+
K. denitrificans	От бежевого до серо-коричневого цвета, просвечивающиеся, с гладкой поверхностью, 1–2 мм в диаметре	+	Нет данных	+	+	0	0	0	0	+	0	0

Примечание: + — признак присутствует; 0 — признак отсутствует; V — признак зависит от штаммa.

случаях для подтверждающей идентификации необходимо проведение дополнительных энзим-субстратных и серологических тестов.

Энзим-субстратные тесты. Штаммы нейссерий продуцируют различные энзимы, что может быть использовано для их идентификации. *N. gonorrhoeae* продуцирует γ-глутамил аминопептидазу, *N. lactamica* — β-галактозидазу, а *B. catarrhalis* не продуцирует эти энзимы. Ограничение применения этих тестов заключается в том, что некоторые непатогенные нейссерии, растущие на селективных средах для выращивания гонококков, также могут вырабатывать гидроксипролил аминопептидазу и могут быть ошибочно приняты за *N. gonorrhoeae*, если не провести дополнительное тестирование.

Коммерческие диагностикумы, объединяющие в себя технологии идентификации *N. gonorrhoeae* путем определения продукции кислоты, энзим-субстратные и другие биохимические тесты, выпускаются промышленностью. Они позволяют детально охарактеризовать изоляты и с большой точностью отличить *N. gonorrhoeae* от других видов нейссерий. Однако для этого необходимо выделить чистую культуру микроорганизма. Примером таких диагностикумов служит система идентификации «BBL Crystal Identification System Neisseria/Haemophilus ID» (США). В данной системе используют комплекс микрометодов, необходимый для биохимической идентификации микроорганизмов рода *Neisseria* и *Haemophilus*. Тест-панель содержит 29 высушенных биохимических и ферментативных субстратов и флюоресцентный контроль. Результат исследования учитывают визуально (рис. 16-7) или в распечатанном виде от автоматического ридера «BBL Crystal AutoReader» через 4 ч инкубации [Кубанова А.А., 2006].

Для упрощенной быстрой идентификации *N. gonorrhoeae* по биохимическим признакам используют *Rapid* NH *System* (США). *N. gonorrhoeae* культивируют в специальных лунках, куда предварительно внесены дегидратированные субстраты и хромогены. При метаболической утилизации этих субстратов исследуемыми микроорганизмами происходит изменение окраски соответствующего хромогена. Время инкубации — 4 ч. Путем сравнения окраски субстрата в каждой из лунок с обозначениями, имеющимися на бланке регистрации результатов, формируют суммарный код, по которому идентифицируют микроорганизм. Например, суммарный код 1100 соответствует *N. gonorrhoeae*.

Тест с флюоресцирующими антителами. Для флюоресцентной идентификации *N. gonorrhoeae* используют коммерческие тесты (например, FA-тест, США). Препарат, приготовленный из культуры, обрабатывается FA-реагентом, который состоит из флюоресцирующих моноклональных антител к *N. gonorrhoeae*. Метод служит для быстрой идентификации как живых, так и неживых микроорганизмов. В более ранних методах использовали поликлональные кроличьи антигонококковые антитела. Ложноположительные результаты тогда объясняли перекрестной реакцией с другими видами *Neisseria*. В настоящее время используют моноклональные антигонококковые мышиные антитела против эпитопов белка P.I. С помощью флюоресцентного микроскопа идентифицируют гонококки в виде светящихся светло-зеленых диплококков. Преимуществом этого теста признана его быстрота, возможность непосредственного тестирования колоний при бактериологическом исследовании, возможность тестирования малого количества материала.



Рис. 16-7. Тест-панель для идентификации *N. gonorrhoeae* по биохимическим признакам в приборе для просмотра результатов «ad oculus».

Для подтверждающей идентификации *N. gonorrhoeae* может применяться тест коагглютинации. При этом используют смесь, состоящую из моноклональных антител к главному белку гонококка – порину (Por-протеин), адсорбированно-



Рис. 16-8. Схема реакции коагглютинации.

му на клетках *Staphylococcus aureus*, продуцирующих протеин А (рис. 16-8). Подозрительные колонии из культуры суспендируют в буфере или в 0,9% растворе натрия хлорида и нагревают на водяной бане. Каплю охлажденной суспензии смешивают с каплей антигонококкового реагента. При положительном результате в капле, содержащей культуру *N. gonorrhoeae* и антигонококковый реагент, наблюдают агглютинацию [Carlson B.L. et al., 1987].

Чувствительность бактериологического исследования составляет 80–95%. Недостаток метода — ложноотрицательные результаты, которые объясняются неправильным хранением, транспортировкой, а также ингибированием роста компонентами питательной среды.

Консервация гонококковых изолятов. Жизнеспособность штаммов гонококка можно поддерживать с помощью каждодневного субкультивирования (пересева). На кровяном агаре гонококки выживают в течение по крайней мере 48 ч. Для консервации гонококков в течение короткого периода (до 3 мес) свежую культуру помещают в небольшие пузырьки, содержащие стерильное обезжиренное молоко или бульон с добавлением 20% глицерина. Хранить следует при температуре -25 °С. Для более длительного хранения — в течение нескольких лет — используют полипропиленовые пробирки с обезжиренным молоком, которые хранят при -70 °С. Неопределенно долго можно хранить лиофилизированные образцы. Использование криопротективной среды — бульон и 20% глицерин, помещенные в жидкий азот, — также позволяет добиться длительного хранения.

Методы амплификации нуклеиновых кислот. Заключаются в избирательном размножении (амплификации) определенного участка ДНК *N. gonorrhoeae* с помощью ДНК-полимеразы до значени, при которых возможна детекция этих участков. Методы позволяют исследовать неинвазивно взятый материал: первая порция мочи или самостоятельно взятый вагинальный соскоб. Они пригодны для скринингового обследования. Преимуществом молекулярных методов перед бактериологическими состоит в менее строгих требованиях к транспортировке, поскольку для детекции ДНК не требуется сохранять жизнеспособных гонококков. Тем не менее существует проблема деконтаминации клинического материала, что служит причиной ложноположительных результатов, налагает особые требования к планировке и режиму работы специализированных лабораторий. Другой недостаток методов амплификации — ингибиторы ДНК-полимеразы, которые могут быть причиной ложноотрицательных результатов.

Наиболее широкое применение в РФ нашла ПЦР. Чувствительность исследования в ряде случаев превышает бактериологический метод при хороших показателях специфичности.

Недавние модификации методов амплификации нуклеиновых кислот, используемые в нашей стране, — *real-time* ПЦР и NASBA. Последняя заключается в амплификации участка рибосомальной РНК и позволяет выявлять только жизнеспособные бактерии. За рубежом наиболее широко используют тесты для

одновременного определения *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, основанные на ПЦР (*Cobas amplicor* CT/NG), амплификации перемещенных нитей (BD *probe* Tec ET) и амплификации посредством транскипции (Gen-Probe).

Согласно протоколу ведения больных с гонококковой инфекцией (2004), верификация диагноза основывается на обнаружении типичных грамотрицательных диплококков с помощью лабораторных исследований:

- микроскопическое исследование клинического материала с окраской по Граму;
- культуральное исследование.

Проведенные исследования не выявили преимуществ в использовании провокаций для повышения эффективности диагностики гонококковой инфекции, в связи с чем их применение нецелесообразно [Филатова Е.Н. и др., 2004].

При обнаружении гонококковой инфекции составляют следующие документы:

- медицинскую карту больного венерическим заболеванием (форма № 065-у, утвержденная Минздравом РФ, от 28 октября 1996 г.)
- извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом (форма №089/у-кв, утвержденная Минздравом РФ, от 12 августа 2003 г.)

Больному вручается памятка для пациента.

Невротические реакции, возникающие при ИППП вообще и гонококковой инфекции в частности, оказывают значительное влияние на качество жизни больных. Стресс, депрессивные состояния, усиливающиеся комплексом вины, могут быть причиной социальной дезадаптации пациентов. Поэтому помимо медикаментозного лечения необходимо проводить психологическую адаптацию больного гонореей, убеждая его, что заболевание не представляет угрозы для их жизни, а при своевременном и адекватном лечении серьезные осложнения возникают нечасто.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Ниже представлен клинический спектр гонококковой инфекции.

Бессимптомная инфекция:

- мочеиспускательного канала;
- шейки матки;
- прямой кишки;
- глотки.

Симптоматическая инфекция:

- уретрит (рис. 16-9);
- бартолинит;
- цервицит (рис. 16-10);



Рис. 16-9. Гонококковый уретрит.



Рис. 16-10. Гнойный цервицит.

- ✧ проктит;
- ✧ фарингит;
- ✧ конъюнктивит.

Местные осложнения

- Мужчины:
  - ✧ фимоз, парафимоз (рис. 16-11, 16-12);
  - ✧ периуретральный абсцесс;
  - ✧ тизонит, литтреит, куперит;
  - ✧ простатит;
  - ✧ везикулит;
  - ✧ эпидидимит;
  - ✧ тригонит;
  - ✧ свищи;
  - ✧ бесплодие.
- Женщины:
  - ✧ абсцесс бартолиновых желез;
  - ✧ скенит;
  - ✧ эндометрит;
  - ✧ цистит;
  - ✧ проктит;
  - ✧ ВЗОМТ — сальпингит, тазовый абсцесс, пиосальпинкс;
  - ✧ бесплодие.



Рис. 16-11. Фимоз.



Рис. 16-12. Парафимоз.

Системные осложнения

Менингит, конъюнктивит, панофтальмит, пневмонит, панкардит, гепатит, синдром Фитц–Хью–Кертиса, пиелонефрит, артрит, дерматит, септицемия (гонококкемия).

Инкубационный период

Варьирует от 1 до 14 дней, составляет в среднем 2–5 дней. Инкубационный период включает время, требуемое для перемещения гонококков по мочеиспускательному каналу, проникновения в глубокие слои слизистой оболочки, размножения и высвобождения достаточного количества эндотоксина для инициации тканевого ответа. При изучении длительности инкубационного периода оказалось, что этот показатель увеличивается с течением времени. Так, в 30-е годы XX в. инкубационный период оценивался в 48 ч, в когортном исследовании, проведенном в 1979 г., этот показатель составил 3,4 дня, а в ретроспективном исследовании 1992 г. — 8,3 дня.

Острая гонорея у мужчин

Чаще всего проявляется острым передним уретритом, который характеризуется симптомами дизурии и появлением гнойных выделений из мочеиспускательного канала. При исследовании обнаруживают густые желтые или желто-зеленого цвета гнойные выделения, отечность и гиперемию области наружного отверстия мочеиспускательного канала (перимеатальная эритема). Возможно увеличение и болезненность паховых лимфоузлов. Тем не менее примерно у $^1/_4$ пациентов выделения носят слизисто-гнойный характер, что делает их неотличимыми от больных негонококковым уретритом, а в единичных случаях явные признаки уретрита не развиваются вообще.

Без лечения, как правило, через 10–14 дней развивается задний уретрит, проявляющийся частым мочеиспусканием, позывами к нему, изредка странгурией и тенезмами. Возможно появление болезненных эрекций. В некоторых случаях в воспалительный процесс вовлекается шейка мочевого пузыря, что проявляется появлением капли крови в конце мочеиспускания (так называемая терминальная гематурия). Протяженность поражения мочеиспускательного канала может быть оценена с помощью двухстаканной пробы. При этом после задержки мочеиспускания в течение ночи пациент мочится последовательно в два стакана. При переднем уретрите первая проба мочи мутная с включением нитей, хлопьев, а вторая – прозрачная. Наличие включений во второй пробе свидетельствует о заднем уретрите.

Острая гонококковая инфекция может затрагивать тизониевы, парауретральные, периуретральные и железы Литтре. Острый тизонит проявляется припухлостью размерами с горошину с эритемой с одной или обеих сторон от уздечки полового члена. Из этой припухлости возможно выделение гноя, содержащего гонококки. Литтреит проявляется появлением гнойных нитей в первой пробе мочи. Вовлечение периуретральный желез определяют с помощью пальпации мочеиспускательного канала, которая позволяет определить наличие мелких фолликулярных абсцессов в его стенке. Данный процесс может носить сливной характер, в результате чего инфильтрируется губчатое тело полового члена, что проявляется в болезненности эрекции и появлении вентрального изгиба. Процесс заканчивается прорывом абсцесса на поверхность в основном в области ладьевидной ямки или в бульбозном отделе. Воспаление парауретральных желез проявляется гиперемией, отеком, гнойными выделениями из парауретрального протока. У необрезанных мужчин может возникать гонококковый баланит, который сопровождается появлением пустулезных и неглубоких язвенных элементов.

Острый куперит, простатит, везикулит и эпидидимит также становятся осложнениями гонореи и развиваются при вовлечении в воспаление заднего отдела мочеиспускательного канала. При остром куперите больных беспокоят тяжесть и боль в промежности, может учащаться мочеиспускание и появляться боль при дефекации.

Вследствие реактивного спазма мышц простатического отдела мочеиспускательного канала возможна острая задержка мочи. Описано формирование абсцесса, который пальпировался при пальцевом ректальном исследовании в виде унилатеральной напряженной массы. В случае острого простатита больные жалуются на дискомфорт над лобком, боль при дефекации или даже на невозможность помочиться. Пальцевое ректальное исследование выявляет болезненную увеличенную вследствие отека предстательную железу с признаками флюктуации. Формирование абсцесса железы сопровождается высокой лихорадкой, симптомами общей интоксикации, имеется риск острой задержки мочи. Возникают тенезмы, боли при дефекации, мочеиспускание становится прерывистым. Абсцесс пальпируется в виде обширного болезненного напряженного образования, выступающего в просвет прямой кишки. Содержимое абсцесса может прорваться в мочеиспускательный канал, и тогда наблюдают обильные гнойные выделения из наружного отверстия, или в прямую кишку, возникает острый проктит. В этом случае существует опасность формирования парапроктита и свища.

Везикулит сопровождается болезненными эрекцией и эякуляцией, появлением крови в сперме. При пальцевом ректальном исследовании воспаленные семенные пузырьки пальпируются в виде удлиненных распухших сосискообразных масс.

Нередким осложнением становится гонококковый эпидидимит, который может возникать как вследствие транспорта гонококков по лимфатическим сосудам, так и путем ретроградного заноса содержимого задней части мочеиспускательного канала в придаток яичка. В последнем случае инфицирование провоцируется различными манипуляциями на задней части мочеиспускательного канала: про-

мыванием, массажем предстательной железы, бужированием и другими, а также сексуальной или алкогольной невоздержанностью. Эпидидимит носит в основном унилатеральный характер, при котором первоначально поражается хвост придатка. Уретральные симптомы при этом становятся менее выраженными. Придаток болезненный на ощупь, увеличенный в размерах, кожа мошонки гиперемирована и отечна. Возможно формирование гидроцеле.

Осложнения гонореи у мужчин

При отсутствии лечения спонтанное исчезновение симптомов происходит в большинстве случаев спустя 4–6 нед, а в 95% случаев — спустя 6 мес. В редких случаях, если пациент не получил лечения или лечение не привело к санации инфекции, развиваются серьезные осложнения: стриктуры мочеиспускательного канала, свищи промежности, хронический литтреит, куперит, простатит, везикулит или эпидидимит. Лимфангит полового члена приводит к региональному лимфадениту, отеку тканей крайней плоти и образованию парафимоза (так называемый «саксофонный член»).

Стриктура мочеиспускательного канала — локальное кольцевидное сужение ее просвета или образование обширного инфильтрата. Луковичный отдел мочеиспускательного канала поражается наиболее часто. Слизистая оболочка бледная и твердая. Определяют затруднение прохождения инструмента (бужа, катетера и т.д.). Ретроградная уретрограмма выявляет участок сужения мочеиспускательного канала.

Хронический литтреит представлен маленькими плотными узелками в стенке мочеиспускательного канала. При хроническом куперите пациенты жалуются на боль или тяжесть в промежности. Прощупывают болезненные образования в проекции точек, расположенных в 1,5–2 см по обе стороны от срединной части промежностного шва. Куперовы железы пальпируются между указательным пальцем, введенным в прямую кишку и большим пальцем со стороны промежности.

Хронический везикулит характеризуется сперматическими коликами, частыми ночными поллюциями. Пальцевое ректальное исследование выявляет болезненные уплотненные образования несколько выше и по бокам от предстательной железы.

Хронический эпидидимит представлен болезненными фиброзными узловыми уплотнениями, пальпируемыми в придатке яичка. Возможна блокада семенного канальца, ведущая к бесплодию.

Острая гонорея у женщин

Неосложненная гонорея у женщин остается бессимптомной в 50% случаев, что можно рассматривать как резервуар инфекции. Бессимптомные случаи распознают в основном благодаря тому, что у их партнеров-мужчин развилось заболевание. Первичным очагом гонококковой инфекции у женщин служит канал шейки матки. Гонококки также обнаруживают в мочеиспускательном канале, бартолиновых и железах Скена, они могут проникать в полость матки, фаллопиевы трубы, таз, в то время как вульва, влагалище и мочевой пузырь остаются относительно интактными.

Эндоцервицит характеризуется жалобами на гнойные выделения из влагалища, межменструальное кровотечение, меноррагию. При исследовании в зеркалах видны густые гнойные выделения из шеечного канала, зона гиперемии вокруг его наружного отверстия, отечная зона эктопии, а также кровоточивость, которая легко возникает после взятия материала для исследований. Могут быть цервикальные эрозии. Выделения из мочеиспускательного канала у женщин зачастую остаются незамеченными, при клиническом исследовании появляются после массажа мочеиспускательного канала по передней стенке влагалища. При эндоцер-

виците происходит блокада желез канала шейки матки, что в дальнейшем может быть причиной появления ретенционных кист и фолликулов Набота, которые выступают из влагалищной порции шейки матки.

Острый скенит характеризуется появлением гнойных выделений из протоков желез Скена, которые открываются на вульве по обе стороны и несколько ниже наружного отверстия мочеиспускательного канала. Возможно образование абсцесса желез Скена, которые пальпируются в виде уплотненных образований возле отверстия мочеиспускательного канала.

При остром бартолините пациентки жалуются на боли и тяжесть в области половых органов, которые усиливаются при ходьбе. Возможно образование абсцесса, который определяется в виде болезненного полостного флюктуирующего образования на границе верхних $^2/_3$ и нижней $^1/_3$ части больших половых губ. При щадящем массаже на внутренней поверхности малых половых губ из протока бартолиниевых желез появляется гной.

Редко возможно развитие гонококкового вульвита, который сопровождается отеком, эритемой и болезненностью половых губ. Гнойные выделения из влагалища мацерируют кожу паха и бедер. Гонококковый цистит и тригонит — явления чрезвычайно редкие.

Осложнения гонореи у женщин

ВЗОМТ — наиболее частые осложнения, которые возникают в 10–20% случаев острой гонококковой инфекции. Частота ВЗОМТ выше в первой половине менструального цикла, когда происходит пролиферация слизистой оболочки матки. Циклические гормональные изменения оказывают влияние на функцию комплемента и антибактериальную активность плазмы крови [Ascher D.P., 1989]. ВЗОМТ встречают несколько реже среди женщин, принимающих оральные контрацептивы. Острый сальпингит развивается в результате ретроградного распространения гонококков по поверхности эндометрия или вследствие лимфогенного заноса. Экссудация гноя в просвет фаллопиевых труб приводит к повреждению цилиарного эпителия и появлению пиосальпинкса. Вовлечение в воспалительный процесс яичников может привести к формированию тубоовариального абсцесса. При дальнейшем прогрессировании происходит прорыв гноя в дугласово пространство и развитие перитонита. При остром сальпингите боль в нижней части живота сопровождается лихорадкой, слабостью, дисфункциональными кровотечениями и диспареунией. При исследовании выявляют локальную болезненность в пахово-подвздошной области, защитное напряжение мышц брюшного пресса. Болезненное флюктуирующее образование, которое пальпируется латеральнее сводов влагалища, указывает на пиосальпинкс или тубоовариальный абсцесс. Тазовый абсцесс представлен болезненным жидкостным образованием в дугласовом пространстве, при пункции возможно получение гноя, содержащего гонококки. Тазовый перитонит определяется наличием общевоспалительных симптомов, ригидностью мышц передней брюшной стенки и симптомами раздражения брюшины. Обычно наблюдают лихорадку, повышенную СОЭ, лейкоцитоз, повышенное содержание С-реактивного белка. ВЗОМТ – серьезная медицинская проблема, результатом которой могут стать трубное бесплодие, внематочная беременность, хроническая тазовая боль [Dayan L. et al., 2006].

Организация гнойного воспаления тазовых органов ведет к появлению спаек с петлями кишечника, что затрудняет его проходимость. Конгломерат тканей давит на матку и канал шейки матки, нарушая нормальное анатомическое соотношение тазовых органов.

Хронический уретрит, скенит, бартолинит и проктит также служат осложнениями гонореи у женщин.

Аноректальная гонорея

Гонококковый проктит у мужчин возникает вследствие принимающего аноректального контакта у пассивных гомосексуалистов. Редко заражение происходит из-за разрыва гонококкового абсцесса предстательной или куперовой железы. Описаны спорадические случаи инфицирования путем ненадлежащей обработки и последующего использования термометров, клизм или перчаток. У женщин прямая кишка в 35–50% инфицируется выделениями из канала шейки матки, затекающими в анус. Гонококковый проктит может быть единственным проявлением гонореи в 5% случаев [Hamlyn E. et al., 2006]. Клинические признаки и симптомы варьируют от минимального анального зуда, безболезненных выделений из прямой кишки и незначительного ректального кровотечения до выраженных болей и наличия крови и слизи в стуле, возможны тенезмы. Ректоскопия выявляет рыхлую отечную кровоточащую слизистую оболочку с гнойным налетом на поверхности. Заболевание может осложняться появлением трещин и перианальных абсцессов.

Фарингеальная гонорея

Орофарингеальную инфекцию выявляют у 3–7% гетеросексуальных мужчин, 10–20% женщин и 10–25% гомосексуалистов с генитальной гонореей. Глотка и ротовая полость становятся единственными очагами инфекции в 5% случаев. Заражение происходит путем практикования орогенитальных контактов, причем в большей степени фелляции, чем куннилингуса. Высокую частоту фарингеальной инфекции выявляют у беременных женщин. Симптомы незначительны или отсутствуют в 90% случаев, однако описаны случаи, сопровождавшиеся лихорадкой и лимфаденитом. Возможно спонтанное излечение в течение 12 нед. Фарингеальная гонорея — фактор риска возникновения диссеминированной гонококковой инфекции [Wiesner P.J. et al., 1973; Tice A.W. et al., 1981].

Гонококковый конъюнктивит

Это редкое заболевание взрослых, которое в основном наблюдают у больных с аногенитальной гонореей. Оно возникает в результате самоинокуляции пальцами или полотенцем. Тяжесть течения заболевания варьирует от легкой и умеренно выраженной до тяжелых форм, сопровождающихся изъязвлением роговицы и панофтальмией.

Диссеминированная гонококковая инфекция

Возникает путем гематогенного распространения гонококков в отдаленные от первичного очага органы. Диссеминированную гонококковую инфекцию зачастую диагностируют как острый кожно-суставной синдром. Заболевание возникает у 0,2–1,9% пациентов с нелеченой инфекцией слизистых оболочек. Основной механизм возникновения диссеминированной гонококковой инфекции — распространение гонококков током крови из начальной зоны инфицирования (мочеиспускательный канал, прямая кишка и т.д.). Однако в ряде случаев микроорганизм не выявляют в крови, синовиальной жидкости или в коже, что заставляет думать о других патогенетических механизмах диссеминированной гонококковой инфекции. Предполагают иммунный механизм, поскольку в случаях, когда не удается выявить *N. gonorrhoeae*, в пораженных тканях присутствуют иммунные комплексы. В пользу этой гипотезы говорит и спорадическая ассоциация заболевания с узловой эритемой или многоформной экссудативной эритемой [Ross J.D. et al., 1996].

Клинически удобно различать две формы диссеминированной гонококковой инфекции: с гнойным артритом и без него.

Гнойный артрит — наиболее характерный клиническим признак диссеминированной гонококковой инфекции, который возникает в 30–40% случаев. Обычно артрит возникает на 3–4-й неделе заболевания, носит асимметричный харак-

тер, возникает чаще у женщин, чем у мужчин. Наиболее уязвимыми становятся запястье, лодыжка, коленный и первый плюснефаланговый сустав. Заболевание характеризуется резкой болью в суставе, отеком, гиперемией кожного покрова над суставом, ограничением движений. В результате внутрисуставного воспаления разрушается хрящевая ткань, что грозит образованием анкилоза. При пункции в синовиальной жидкости выявляют $30–80\times10^9$/л лейкоцитов, гонококки выявляют при световой микроскопии или при бактериологическом исследовании. В 60% случаев заболевание протекает без видимого воспалительного выпота, и около 90% случаев гонококкового артрита протекают с сопутствующими кожными поражениями. Гонококковый артрит в большинстве случаев течет без общевоспалительных симптомов. Лихорадка и озноб лишь в некоторых случаях присутствуют при гнойном артрите.

В тех случаях, когда гнойный артрит отсутствует, наиболее частыми проявлениями диссеминированной гонококковой инфекции становятся кожные высыпания и теносиновит.

Гонококковый дерматит при диссеминированной гонококковой инфекции имеет характерные черты. Высыпания появляются в 59–77% случаев и описываются как болезненные некротические пустулы с неровным геморрагическим ободком на эритематозном основании. Излюбленными местами высыпаний служат дистальные части конечностей возле мелких суставов, а также возле пораженных суставов, на пятках, ладонях. Не бывает высыпаний на лице, волосистой части головы и в ротовой полости. Клинически кожные высыпания при диссеминированной гонококковой инфекции неотличимы от таковых при менингококцемии, с той лишь разницей, что в первом случае число элементов составляет в среднем от 5 до 20, а в последнем — более ста, в отдельных случаях — более тысячи. Могут наблюдаться и другие морфологические элементы: макулы, папулы, пустулы, пузыри, петехии и экхимозы. Эти элементы наблюдают в различные периоды развития заболевания, они разрешаются на протяжении 3–4 дней, оставляя пятна светло-коричневого цвета. Появление высыпаний сопровождается высокой лихорадкой, теносиновитом и артралгией. Из кожных морфологических элементов изредка выделяют гонококки, особенно при использовании иммунофлюоресцентного метода.

Теносиновит характеризуется эритемой, отечностью, болью при пальпации пораженных сухожильных влагалищ. Чаще всего поражаются сухожильные влагалища запястья, дорсальной поверхности кисти и ахиллова сухожилия, реже в области свода стопы.

Некоторые эксперты полагают, что две формы диссеминированной гонококковой инфекции — с дерматитом-теносиновитом и гнойным артритом — лишь последовательные стадии единого процесса. Одновременное течение этих проявлений наблюдают нечасто. Лихорадка и озноб чаще сопровождают диссеминированную гонококковую инфекцию с дерматитом-теносиновитом, что становится причиной более ранней обращаемости пациентов.

Вне зависимости от формы заболевания можно наблюдать мигрирующую полиартралгию, которую встречают в 60–75% случаев диссеминированной гонококковой инфекции.

Диссеминированную гонококковую инфекцию встречают чаще у женщин, чем у мужчин, в соотношении 4:1. Гонококковая септицемия развивается на 7–30-й день заболевания. Провоцирующим фактором у 70% женщин с диссеминированной гонококковой инфекцией служит менструация, после которой в среднем через 7 дней развивается это заболевание.

Характерная особенность диссеминированной гонококковой инфекции — бессимптомность или малосимптомность первичного очага инфекции. Эпидидимит, как и ВЗОМТ, развивается редко, что, возможно, становится результатом сбоев в хемотаксисе лейкоцитов и наличием блокирующих антител, направленных на

протеин IA, который препятствует активации комплемента. Это ведет к менее выраженному воспалению слизистых оболочек и большей вероятности гематогенного распространения [Rice P.A. et al., 1980].

Помимо предменструального периода, предрасполагающим к диссеминированной гонококковой инфекции фактором признают беременность. С этими гормональными факторами связаны изменения фенотипа гонококка, матовые колонии которого становятся прозрачными и менее восприимчивыми к бактерицидному действию плазмы крови. В период гормональной перестройки происходит изменение вагинального pH, состава цервикальной слизи и вагинальной флоры. Фарингеальная гонорея также служит фактором риска возникновения диссеминированной гонококковой инфекции [Wiesner P.J. et al., 1973; Tice A.W. et al., 1981]. До конца не ясна роль иммуносупрессивных состояний, связанных с алкоголизмом, приемом глюкокортикоидов, цитостатиков, наличием СКВ и др. Возможно, эти факторы играют роль в некоторых случаях диссеминированной гонококковой инфекции, особенно при рецидивировании процесса. Несомненно, что врожденный или приобретенный дефицит комплемента способствует возникновению диссеминированной гонококковой инфекции, поскольку активация комплемента играет центральную роль в контроле над гонококковой инфекцией.

Большинство штаммов гонококка при диссеминированной гонококковой инфекции относят к AHU ауксотипу. Эти штаммы ассоциированы с отсутствием симптомов гонококковой инфекции со стороны половых органов. Несмотря на то что штаммы, вызывающие диссеминированную гонококковую инфекцию, чувствительны к пенициллину, встречают штаммы с плазмид-опосредованной пенициллиназной активностью или хромосомной резистентностью к антимикробным препаратам. Штаммы гонококков, у которых отсутствуют Opa-протеин (P.II) и порин A (P.IA), также ассоциированы с диссеминированной гонококковой инфекцией, поскольку эти белки контролируют хемотаксис.

Исследование крови выявляет лейкоцитоз, обычно не превышающий $20{\times}10^9$/л, повышенную СОЭ (больше 50 мм/ч), анемию и повышенную активность трансаминаз. Гонококк выявляют в крови у 1/3 больных с диссеминированной гонококковой инфекцией, а из аспирата гнойного содержимого сустава — в половине случаев. При бактериологическом исследовании *N. gonorrhoeae* выявляют в 90% случаев из канала шейки матки у женщин, в 50% из мочеиспускательного канала мужчин, в 20% — из фарингеальных, в 15% — из ректальных соскобов и приблизительно в 5% — из кожных проявлений [Ross J.D. et al., 1996].

Исходя из результатов бактериологического исследования пациентов с клинической картиной диссеминированной гонококковой инфекции, окончательный диагноз подразделяют на доказанный и предположительный. У пациентов с положительными результатами исследования крови, спинномозговой, синовиальной жидкости или из кожных очагов диагноз считают доказанным, что наблюдают в менее чем в 50% случаев диссеминированной гонококковой инфекции. В остальных случаях при исключении других заболеваний может быть установлен предположительный диагноз. При этом необходимо наличие как минимум двух из трех нижеследующих критериев:

- ✧ выделение гонококка из слизистых оболочек пациента или его партнера; в случае, когда пациент ребенок, — выявление гонококка в соскобах из конъюнктивы, носа, содержимого желудка;
- ✧ наличие пустулезных, геморрагических или некротических элементов на коже конечностей;
- ✧ быстрое разрешение симптомов артрита после соответствующей антимикробной терапии.

Следует проводить дифференциальную диагностику диссеминированной гонококковой инфекции с рядом заболеваний (табл. 16-3).

Таблица 16-3. Дифференциальный диагноз диссеминированной гонококковой инфекции

Диссеминированная гонококковая инфекция с гнойным артритом		Диссеминированная гонококковая инфекция без артрита
Инфекционные агенты	Неинфекционные заболевания	
Стафилококки. Стрептококки. Пневмококки. *Haemophilus influenzae*. Грамотрицательные штаммы. *Mycobacterium tuberculosis*. Грибки	Подагра, псевдоподагра. Ревматоидный артрит. Травма. Гемартроз. Остеохондрит. Псориатический артрит. Пигментированный виллонодулярный синовит	Менингококцемия. Стафилококковый сепсис/эндокардит. Другие бактериальные септицемии. ВИЧ-инфекция (острая тромбоцитопения и артрит). Гепатит В (продрома). Синдром Рейтера. Ювенильный ревматоидный артрит. Лаймская болезнь

Осложнения диссеминированной гонококковой инфекции: миокардит, эндокардит, перикардит, менингит, передний увеит, гепатит и перигепатит. Эндокардит случается у 1–3% пациентов с диссеминированной гонококковой инфекцией. В случае недостаточности аортального клапана возможен смертельный исход.

Гонорея беременных

Гонококковая инфекция может иметь катастрофические последствия при беременности, влияя как на состояние беременной женщины, так и на исход беременности. В период до 7–12-й недели гестации имеется высокий риск развития ВЗОМТ. После этого периода вероятность развития ВЗОМТ снижается из-за изменений в канале шейки матки, которые происходят под влиянием прогестерона. Шеечная слизь становится более густой, непроходимой для микроорганизмов. Высокое содержание прогестерона ингибирует рост гонококков. Было показано, что прогестерон в концентрации 1 мг/мл ингибирует рост 8 млн гонококков. После 12-й недели гестации хорион прикрепляется к эндометрию, перекрывая таким образом полость матки и предотвращая восходящую инфекцию. При таких обстоятельствах возможно возникновение гонококкового хорионамнионита, который приводит к септическому аборту. Возрастает риск разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, мертворождения, рождения с низким весом [Donders G.G. et al., 1993]. Около половины беременных с гонококковой инфекцией страдают от послеродового эндометрита, сальпингита или послеродового сепсиса.

При беременности несколько выше риск фарингеальной гонококковой инфекции. У 15–35% беременных, больных гонореей, инфекцию выявляют только лишь в глотке. Фарингеальная инфекция также увеличивает риск развития диссеминированной гонококковой инфекции во время беременности [Stutz D.R. et al., 1976].

Для предотвращения осложнений у беременных и для снижения заболеваемости новорожденных требуется проведение скрининговых исследований на гонорею в 36–38 нед. Уведомление и лечение партнера очень важны, так как реинфекцию наблюдают в 11–30% случаев.

Гонорея новорожденных

Наиболее частое проявление — гонококковый конъюнктивит. Заболевание характеризуется обильными гнойными или слизисто-гнойными выделениями из конъюнктивы, которые буквально льются. Чаще всего поражаются оба глаза. Конъюнктива становится гиперемированной, отекшей, ярко-красного цвета. Плотная инфильтрация конъюнктивы делает ее бархатистой и складчатой, с выделениями гноя, сыворотки и крови. В некоторых случаях формируется ложная мембрана, имеющая сходство с мембранозным конъюнктивитом. При отсутствии лечения развиваются язвы роговицы, а при перфорации — пролабирование радужной оболочки и хрусталика. Другими осложнениями становятся передние синехии,

склеивающая лейкома, частичная или тотальная стафилома, катаракта и панофтальмит. Страдают глазные мышцы, следствием чего становится нистагм.

Гонорея детей

Чаще наблюдают у девочек, чем у мальчиков. Сексуальное насилие — наиболее частая причина гонококковой инфекции у детей. Частота гонореи у детей, подвергшихся сексуальному насилию, составляет 3–20% [Ingram D.L. et al., 1994]. Возможен бытовой путь передачи путем совместного с больными родителями использования инфицированных полотенец, кроватей, также при использовании термометров, предметов гигиены в общих туалетах больниц или пансионов. Наиболее частым проявлением у девочек становится вульвовагинит, так как неороговевающий эпителий в препубертатном периоде наиболее чувствителен к гонококковой инфекции. Гонококковый вульвовагинит проявляется скудными мажущими нижнее белье выделениями, появлением гнойных корочек на вульве, эритемой и отеком. Беспокоят зуд, дизурия, тяжесть в области половых органов. Восходящая инфекция приводит к развитию сальпингоофорита, в то время как ВЗОМТ с формированием абсцесса наблюдают нечасто. У мальчиков возникает уретрит, а также аноректальная и фарингеальная колонизация. Вследствие диссеминированной гонококковой инфекции развиваются артрит, менингит, эндокардит, миокардит, конъюнктивит, в то время как гепатит редко встречают в этой возрастной группе.

Смешанная инфекция

Генитальная гонококковая инфекция у 10–20% мужчин и у 20–30% женщин ассоциирована с хламидийной инфекцией [Phillips D.J. et al., 2000]. Сопутствующую хламидийную инфекцию несколько чаще наблюдают среди гетеросексуальных, чем среди гомосексуальных мужчин. Как правило, симптомы смешанной инфекции в отличие от случаев моноинфекции, менее выражены. Из-за этого пациенты со смешанной инфекцией менее склонны обращаться за медицинской помощью, они длительное время могут служить ее источником. Установлено, что ген *sac-4*, находящийся в гонококковых хромосомах, несколько увеличивает риск развития сопутствующей хламидийной инфекции. Так, с помощью ПЦР этот ген выявили у 69,5% пациентов с гонококково-хламидийной инфекцией и у 57,9% пациентов с гонококковой моноинфекцией.

Имеют значение микст-инфекции гонореи с трихомониазом, герпетической, грибковой инфекцией, генитальными микоплазмами. В таких случаях имеется ряд особенностей течения заболевания: удлиняется инкубационный период, изменяется клиническая картина заболевания, затрудняется его клиническая и лабораторная диагностика. Как следствие, больные длительное время находятся без лечения, что способствует появлению местных и общих осложнений. Смешанные формы гонококковой инфекции сказываются на результатах лечения, успех которого несколько ниже, чем при моноинфекции, а частота рецидивов и постгонококковых уретритов выше.

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективно лечение, которое обеспечивает элиминацию гонококков и исчезновение клинических симптомов заболевания. Согласно рекомендациям ВОЗ, препараты, используемые для лечения ИППП, должны обладать эффективностью не менее 95%, иметь доступную цену, быть малотоксичными, применяться однократно и перорально, не влиять на течение беременности, длительно сохранять антимикробную активность.

Препараты, эффективность которых ниже 95%, должны использоваться после установления чувствительности к ним микроорганизмов, предотвращая возникно-

вение устойчивых штаммов. Схемы лечения, эффективность которых ниже 85%, не должны использоваться.

Несмотря на то что в отношении *N. gonorrhoeae* активны многие антимикробные препараты, одного универсального средства для применения во всех случаях не существует. Резистентность антимикробных средств различается существенно в различных географических регионах. Некоторые препараты обладают более низкой эффективностью в лечении экстрагенитальной гонореи, а для других существуют противопоказания для применения, такие как беременность или детский возраст. Большинство исследований по изучению эффективности препаратов проведены на примере неосложненной гонококковой инфекции. Несколько меньше данных по эффективности лечения ректальной и фарингеальной инфекции, а меньше всего информации об исходах лечения в осложненных случаях. Исследования эффективности лечения ВЗОМТ проводить сложно из-за полимикробной этиологии этого заболевания.

Группы антимикробных препаратов

До середины 30-х гг. прошлого века гонорею лечили с помощью промывания растворами антисептиков, такими как нитрат серебра и марганцевокислый калий. С появлением сульфаниламидов в клинической практике удалось достичь значительных успехов в лечении гонореи. Однако спустя 6 лет в более чем 75% случаев наблюдалась резистентность к этим препаратам.

Пенициллины. Впервые применены для лечения гонококковой инфекции в 1943 г. Эффективность препарата в то время позволяла применять его в виде однократной дозы. Постепенно пенициллин вытеснил сульфаниламиды. Синтетические пенициллины, такие как ампициллин, амоксициллин, мезлоциллин®, обладают высокой активностью в отношении гонококковой инфекции, в том числе в случае пенициллиназопродуцирующей активности гонококков, они входили в инструкции по лечению гонореи 70–80 гг. прошлого века. Однако начиная с конца 1980-х стали появляться многочисленные данные о росте резистентности к этим препаратам. Мониторинг чувствительности гонококка в 2006 г. в РФ выявил устойчивость к пенициллину у 74,8% исследованных штаммов [Кубанова А.А., 2006], что исключает использование этого препарата в клинической практике.

Цефалоспорины. Третье поколение цефалоспоринов уже в течение десяти лет сохраняет активность в отношении продуцирующих пенициллиназу гонококков и в случае развития штаммов с хромосомно-опосредованой резистентностью. Благодаря высокой активности и редко встречающейся резистентности, длительному периоду полувыведения (6–8 ч) цефтриаксон стал препаратом выбора, его применяют однократно. Альтернативный препарат с доказанной эффективностью — цефотаксим, его применяют в дозе 500 мг внутримышечно.

Цефтриаксон в дозе 250 мг внутримышечно оказался эффективным в 95% случаев при лечении гонококкового цервицита, в 100% случаев при гонококковом фарингите и в 95% случаев при гонококковом проктите. Недостатки цефтриаксона — относительно высокая стоимость и парентеральный способ введения. Недавние исследования на территории РФ не выявили резистентных к цефтриаксону штаммов гонококка. Этот препарат рекомендован к применению во всех федеральных округах РФ.

Азитромицин. Единственный представитель класса азалидов, схожего с макролидами. По сравнению с эритромицином более стоек в кислой среде, что повысило его биодоступность. Препарат способен проникать внутрь клетки в терапевтической концентрации. В однократной дозе эффективен также и в отношении *C. trachomatis*, что делает его особенно привлекательным в лечении уретрита и цервицита, когда нет возможности провести полное обследование. Азитромицин *in vitro* активен в отношении *N. gonorrhoeae*, а недавние клинические исследования

приема однократной дозы внутрь оказались многообещающими [Waugh M.A., 1996]. Прием внутрь 2,0 г азитромицина оказался эффективным в 98,9% случаев неосложненной гонококковой инфекции, в 100% случаев фарингеальной инфекции и при наличии пенициллин-резистентных штаммов. Недостаток азитромицина – его высокая стоимость и относительно частые гастроинтестинальные расстройства (35%).

Фторхинолоны. Широко использовались с середины 1990-х как высокоэффективные препараты в отношении пенициллин-резистентных штаммов гонококка. Они также были эффективны для излечения гонококкового проктита и фарингита, могли назначаться пациентам с аллергией к β-лактамам. Однако резистентность к фторхинолонам в настоящее время очень высока, что послужило причиной исключения этих препаратов из рекомендаций по лечению гонококковой инфекции Центром по контролю заболеваемости. В РФ, по данным мониторинга, 51,5% штаммов гонококка устойчивы к фторхинолонам [Кубанова А.А., 2006].

Спектиномицин. В течение длительного времени играл основную роль в лечении гонококковой инфекции, вызванной резистентными к пенициллину микроорганизмами, а также вырабатывающими пенициллиназу штаммами. До появления цефтриаксона спектиномицин был средством выбора в терапии гонореи. Эффективен в дозе 2 г внутримышечно при лечении гонококкового уретрита и цервицита, может применяться во время беременности. Эффективность спектиномицина при лечении гонококкового цервицита, фарингита и проктита составляет 95%, 83% и 100% соответственно [Moran J.S., 1995]. Недостаток – высокая цена препарата.

При мониторинге чувствительности гонококка к спектиномицину на территории РФ выявлено 7,9% резистентных штаммов. Анализ состояния резистентности *N. gonorrhoeae* к спектиномицину в федеральных округах РФ показал, что самый высокий уровень резистентности наблюдался в Южном федеральном округе (14,6% нечувствительных штаммов). Довольно высоким был процент резистентных к спектиномицину штаммов *N. gonorrhoeae* в Приволжском (8,1%), Северо-Западном (7,3%) и Сибирском (7,8%) федеральных округах [Кубанова А.А., 2006]. Тревожные данные о нарастании числа штаммов, не чувствительных к данному препарату, в ближайшем будущем могут поставить под сомнение возможность применения спектиномицина в качестве препарата выбора в лечении гонококковой инфекции.

Тетрациклины. Очень важная группа препаратов, поскольку применяется в лечении многих других ИППП, в том числе и негонококкового уретрита. Тетрациклины недороги и широко применяются. В настоящее время они не входят в перечень рекомендованных для лечения гонококковой инфекции препаратов по причине невозможности их назначать в виде однократной дозы. К тому же растет распространенность плазмидной и хромосомной резистентности к тетрациклинам [Moran J.S., 1995].

На территории РФ лишь 25,5% штаммов гонококка чувствительны к тетрациклину. Полученные данные позволяют сделать вывод о нецелесообразности использования препаратов группы тетрациклина для лечения гонококковой инфекции [Кубанова А.А., 2006].

Сопутствующая хламидийная инфекция сопровождает гонорею в 10–20% случаев у мужчин и в 20–30% у женщин, что требует соответствующего лечения. Комбинированная терапия, которую нужно применять в таких случаях, обеспечивает быструю эрадикацию инфекционных агентов, предотвращая возможное их распространение, а также возникновение таких грозных осложнений, как ВЗОМТ.

Лечение неосложненных уретрита, проктита и эндоцервицита производят с помощью следующих базовых схем:

- цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно;
- спектиномицин 2,0 г внутримышечно однократно.

Ввиду недостаточной эффективности спектиномицина при лечении гонококкового фарингита следует воздерживаться от назначения этого препарата [Кубанова А.А., 2006].

Для лечения гонококкового конъюнктивита у взрослых и детей весом более 20 кг применяют:

- цефтриаксон 1,0 г внутримышечно однократно;
- спектиномицин 2,0 г внутримышечно однократно.

Лечение сопровождают промыванием конъюнктивы 0,9% раствором натрия хлорида.

В лечение офтальмии новорожденных используют:

- цефтриаксон в дозе 50 мг/кг внутримышечно, но не более 125 мг однократно;
- канамицин 25 мг/кг внутримышечно, но не более 75 мг однократно;
- спектиномицин 25 мг/кг внутримышечно, но не более 75 мг однократно.

Для профилактики офтальмии новорожденных используют следующие средства в виде однократной аппликации:

- 1% водный раствор нитрата серебра, или
- 0,5% глазная эритромициновая мазь, или
- 1% глазная тетрациклиновая мазь.

Новорожденным от матерей с генитальной гонококковой инфекцией, у которых нет симптомов заболевания, рекомендован цефтриаксон в дозе 25–50 мг/кг внутривенно или внутримышечно, но не более 125 мг однократно.

Для лечения гонококковой инфекции у детей с массой тела менее 45 кг (неосложненный вульвовагинит, цервицит, уретрит, фарингит и проктит) применяют следующие схемы лечения:

- цефтриаксон 125 мг внутримышечно однократно;
- спектиномицин 40 мг/кг внутривышечно или внутримышечно однократно.

Для лечения неосложненной гонореи у беременных используют следующие схемы:

- цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно;
- спектиномицин 2,0 г внутримышечно однократно;
- эритромицин 500 мг четыре приема в сутки в течение 7 дней.

Лечение ВИЧ-инфицированных лиц производят теми же схемами, что и ВИЧ-отрицательных.

Осложненная и диссеминированная гонококковая инфекция

Нижеперечисленные схемы применяют также для лечения заднего уретрита, эпидидимита, тизонита, куперита и бартолинита.

- Цефтриаксон 1,0 г внутримышечно или внутривенно один раз в сутки в течение 7 дней.
- Спектиномицин 2,0 г внутримышечно дважды в сутки в течение 7 дней.

Для лечения гонококкового эндокардита и менингита применяют те же дозы, но в течение 4 нед.

Согласно рекомендациям Центра по контролю заболеваний (2002), терапию диссеминированной гонококковой инфекции начинают одним из следующих препаратов:

- цефтриаксон 1,0 г внутримышечно или внутривенно один раз в сутки;
- цефотаксим 1,0 г внутривенно каждые 8 ч;
- спектиномицин 2,0 г внутримышечно каждые 12 ч.

Терапию следует продолжать в течение 1–2 сут, после стихания островоспалительных симптомов переходить на один из препаратов для приема внутрь:

- ципрофлоксацин 500 мг каждые 12 ч в течение 7 сут;
- офлоксацин 400 мг каждые 12 ч в течение 7 сут;
- левофлоксацин 500 мг один прием день в течение 7 сут.

Воспалительные заболевания органов малого таза

Лечение взрослых производят следующим образом: цефтриаксон в дозе 50 мг/кг внутривенно или внутримышечно ежедневно плюс эритромицин 50 мг/(кг×сут) 4 раза в сутки в течение 10–14 дней.

Детям с весом 45 кг и более и в возрасте менее 8 лет назначают цефтриаксон в дозе 50 мг/кг внутривенно или внутримышечно ежедневно плюс эритромицин по 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней.

Детям с весом 45 кг и более и в возрасте более 8 лет назначают цефтриаксон в дозе 50 мг/кг внутривенно или внутримышечно ежедневно плюс доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или азитромицин 1,0 г внутрь однократно.

Психологическая адаптация пациентов

Невротические реакции, возникающие при ИППП вообще и при гонококковой инфекции в частности, оказывают значительное влияние на качество жизни больных. Депрессивные состояния, усиливающиеся чувством вины, нередко становятся причиной социальной дезадаптации и зачастую требуют квалифицированной психоневрологической помощи.

Ведение больных с гонококковой инфекцией должно помимо медикаментозного лечения включать психологическую адаптацию, которая заключается в убеждении больного в том, что заболевание не представляет угрозы для жизни и при адекватном своевременном лечении не приведет к социально значимым последствиям.

Последующее наблюдение и контрольные исследования

После окончания лечения гонококковой инфекции все пациенты являются на контрольные осмотры через 72 ч и на 14-й день после окончания антимикробной терапии. Производят забор материала для микроскопии и бактериологического исследования на гонококки.

Превентивное лечение

Назначают всем сексуальным партнерам больного, с которыми у него были сексуальные контакты в течение 60 дней до появления симптомов заболевания или установления диагноза гонореи. Превентивное лечение особенно показано в случаях, когда проведение диагностических исследований невозможно или их нельзя провести в полной мере. Также проводить лечение требуется, когда риск возникновения возможных осложнений или опасность распространения инфекции перевешивает риск ненужного лечения. Для проведения превентивного лечения не требуется лабораторное подтверждение и уведомление контактных лиц. Другой ситуацией для применения превентивного лечения признают подозрение на гонококковую инфекцию глотки, прямой кишки или шеечного канала в условиях невозможности бактериологического подтверждения диагноза.

После проведения превентивного лечения требуется по крайней мере однократное контрольное исследование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Беднова В.Н. и др. Внутрикожный тест с гонококковым аллергеном как скрининговый тест на гонорею // Вестн. дерматол. венерол. – 1987. – № 9. – С. 25–27.

Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам / ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава». – 2006.

Кубанова А.А. и др. Резистентность гонококка к антибактериальным препаратам // Информ. бюлл. – 2006.

Проведение видовой идентификации возбудителя гонореи. Сборник стандартных операционных процедур / ГУ «ЦНИКВИ Росздрава». – 2006.

Протокол ведения больных «Гонококковая инфекция» / ДЭКС-ПРЕСС. – 2004.

Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2005–2006 гг. (статистические материалы). – 2007.

Ascher D.P. The gonococcus and the toilet seat revisited // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1989. – Mar. 8(3). – P. 191.

Bennett J.S. et al. Species status of Neisseria gonorrhoeae: evolutionary and epidemiological inferences from multilocus sequence typing // BMC Biol. – 2007. – Sep. 7(5). – P. 35.

Carbonetti N.H. et al. Genetics of protein I of Neisseria gonorrhoeae: construction of hybrid porins // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1988. – Sep. – Vol. 85(18). – P. 6841–6845.

Carlson B.L. et al. Phadebact Monoclonal GC OMNI Test for confirmation of Neisseria gonorrhoeae // Clin. Microbiol. – 1987. – Oct. – Vol. 25(10). – P. 1982–1984.

Catlin B.W. Nutritional profiles of Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, and Neisseria lactamica in chemically defined media and the use of growth requirements for gonococcal typing // J. Infect. Dis. – 1973. – Aug. – Vol. 128(2). – P. 178–194.

Chandeying V. et al. The prevalence of urethral infections amongst asymptomatic young men in Hat Yai, southern Thailand. Int J STD AIDS. 2000 Jun. – Vol. 11(6). – P. 402-406.

Dayan L. et al. Pelvic inflammatory disease // Aust. Fam. Physician. – 2006. – Nov. – Vol. 35(11). – P. 858–862.

Dayan L. Transmission of Neisseria gonorrhoeae from a toilet seat // Sex. Transm. Infect. – 2004. – Aug. – Vol. 80(4). – P. 327.

Donders G.G. et al. The association of gonorrhoea and syphilis with premature birth and low birthweight // Genitourin. Med. – 1993. – Apr. 69(2). – P. 98–101.

Edwards J.L., Apicella M.A. The molecular mechanisms used by Neisseria gonorrhoeae to initiate infection differ between men and women // Clin. Microbiol. Rev. – 2004. – Oct. – Vol. 17(4). – P. 965–981.

Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infection. – Geneva: WHO, 2001.

Gregg C.R. et al. Toxic activity of purified lipopolysaccharide of Neisseria gonorrhoeae for human fallopian tube mucosa // J. Infect. Dis. – 1981. – Mar. – Vol. 143(3). – P. 432–439.

Hamlyn E. et al. Sexually transmitted proctitis // Postgrad. Med. J. – 2006. – Nov. – Vol. 82(973). – P. 733–736.

Increases in Fluoroquinolone-Resistant Neisseria gonorrhoeae Among Men Who Have Sex with Men MMWR. – United States, 2003.

Ingram D.L. et al. Neisseria gonorrhoeae in children // Pediatr. Ann. – 1994. – Jul. – Vol. 23(7). – P. 341–345.

Manicourt D.H. et al. Gonococcal arthritis-dermatitis syndrome. Study of serum and synovial fluid immune complex levels // Arthritis Rheum. – 1982. – May. – Vol. 25(5). – P. 574–578.

McMillan A. et al. Rectal gonorrhoea in homosexual men: source of infection // Int. J. STD AIDS. – 2000. – May. – Vol. 11(5). – P. 284–287.

Miler J.J. et al. Neisseria gonorrhoeae and AB0 isohemagglutinins // Infect. Immun. – 1977. – Mar. – Vol. 15(3). – P. 713–719.

Morán J.S. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Apr. 20 – Suppl. 1. – P. 47–65.

Nowicki S. et al. Susceptibility to gonococcal infection during the menstrual cycle // JAMA. – 2000.– Mar. 8. – – Vol. 283(10). – P. 1291–1292.

Phillips D.J. et al. The sac-4 gene of Neisseria gonorrhoeae and co-existing chlamydial infection // Sex. Transm. Infect. – 2000. – Oct. – Vol. 76(5). – P. 400–402.

Ping L.H., Cohen M.S., Hoffman I. et al. Effects of genital tract inflammation on human immunodeficiency virus type 1 V3 populations in blood and semen // J. Virol. – 2000. – Oct. – Vol. 74(19). – P. 8946–8952.

Rein M.F. Nonsexual acquisition of genital gonococcal infection // N. Engl. J. Med. – 1979. – Dec. 13. – Vol. 301(24). – P. 1347.

Revised Recommendations for Gonorrhea Treatment. – 2004. – Vol. 53(16). – P. 335–338.

Rice P.A. et al. Natural serum bactericidal activity against Neisseria gonorrhoeae isolates from disseminated, locally invasive, and uncomplicated disease // J. Immunol. – 1980. – May. – Vol. 124(5). – P. 2105–2109.

Ross J.D. et al. Systemic gonococcal infection // Genitourin. Med. – 1996. – Dec. – Vol. 72(6). – P. 404–407.

Schink J.C. et al. Problems in the culture diagnosis of gonorrhea // J. Reprod. Med. – 1985. – Mar. – Vol. 30(3 Suppl). – P. 244–249.

Stutz D.R. et al. Oropharyngeal gonorrhea during pregnancy /// J. Am. Vener. Dis. Assoc. – 1976. – Dec. – Vol. 3(2 Pt 1). – P. 65–67.

Swygard H., Sena A.C., Leone P. et al. «Gonorrhea» in «Current diagnosis and treatment of Sexually transmitted diseases» / Eds J.D. Klaussen, E.W. Hook. – McGraw-Hill Medical, 2007.

Tice A.W. et al. Pharyngeal gonorrhea // JAMA. – 1981. – Dec. 11. – Vol. 246(23). – P. 2717–2719.

Waugh M.A. Azithromycin in gonorrhoea // Int. J. STD AIDS. – 1996. – Vol. 7. Suppl. 1. – P. 2–4.

Wiesner P.J. et al. Clinical spectrum of pharyngeal gonococcal infection // N. Engl. J. Med. – 1973. – Jan. 25. – Vol. 288(4). – P. 181–185.

Wong M.L. et al. A prospective study of pharyngeal gonorrhoea and inconsistent condom use for oral sex among female brothel-based sex workers in Singapore // Int. J. STD AIDS. – 1999. – Sep. – Vol. 10(9). – P. 595–599.

Глава 17

Урогенитальная хламидийная инфекция

В последние годы проблема урогенитальной хламидийной инфекции привлекает внимание не только венерологов, но и других специалистов: урологов, гинекологов, инфекционистов, педиатров, артрологов, окулистов. Объясняется это тем, что хламидии вызывают у человека более 20 различных патологических состояний. Помимо поражения мочеполовых органов, частой причины прерывания беременности и бесплодия среди них можно назвать болезнь Рейтера, конъюнктивиты у детей, абдоминальные боли, острый перигепатит, узловатую эритему и другие заболевания. Хламидийная инфекция имеет ряд характерных особенностей, осложняющих ее диагностику и лечение: уникальный цикл развития возбудителя; слабая выраженность клинической картины; склонность к хронизации воспалительного процесса с развитием деструктивных изменений, а также трудность обнаружения возбудителя при осложненных воспалительных процессах (органы малого таза, предстательная железа и др.) и ассоциированность с другими инфекциями.

Кроме того, хламидиоз — наиболее распространенное ИППП.

По уровню заболеваемости в РФ хламидийная инфекция стоит на втором месте после трихомониаза. В 2002 г. она составила 107,4 на 100 000 населения, в 2003 г. — 100,3, в 2004 г. — 101,7, в 2006 г. — 97,2. Очевидно, истинная величина этого показателя гораздо выше, поскольку диагностике урогенитальной хламидийной инфекции придают значение в основном в крупных городах и выполняют исследования, как правило, на коммерческой основе.

Настораживает высокая эпидемическая распространенность инфекции. Результаты обследований в Санкт-Петербурге показали, что хламидии были причиной воспалительных заболеваний мочеполовых органов у 39,4% (из 2 478) мужчин и у 44,2% (из 5 022) женщин. Эти наблюдения согласуются и с данными многих других отечественных и зарубежных авторов, по мнению которых хламидии являются источником воспалительных процессов в 40–70% случаев.

Указанные причины придают проблеме урогенитального хламидиоза особую актуальность.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Приказом Министерства здравоохранения РФ от 27.05.97 № 170 в нашей стране с 01 января 1999 г. введена МКБ-10. Согласно этому документу различают следующие заболевания.

• A 56 Другие хламидийные болезни, передающиеся половым путем.

Включено: болезни, передающиеся половым путем, вызванные *Chlamydia trachomatis*.

◊ A 56.0 Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта.

Хламидийный:

✧ цервицит;
✧ цистит;
✧ уретрит;
✧ вульвовагинит.

◊ A 56.1 Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов.

Хламидийный (-ые):

✧ эпидидимит;
✧ ВЗОМТ у женщин;
✧ орхит.

◊ A 56.2 Хламидийная инфекция мочеполового тракта неуточненная.

◊ A 56.3 Хламидийная инфекция аноректальной области.

◊ A 56.4 Хламидийный фарингит.

◊ A 56.8 Хламидийные инфекции, передающиеся половым путем, другой локализации.

Помимо статистической классификация, приведенной в МКБ-10 и не нацеленной на разработку тактики лечения, возможен следующий вариант клинической классификации урогенитальных хламидийных инфекций.

• По локализации.

◊ Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта:

✧ неосложненные;
✧ осложненные.

◊ Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых и немочеполовых органов.

• По характеру клинического течения:

✧ острое;
✧ подострое;
✧ торпидное;
✧ субъективно-асимптомное.

• По исходу:

✧ с полным выздоровлением;
✧ с постхламидийными воспалительными заболеваниями: остаточными или обусловленными наличием смешанной инфекции.

Подобная клиническая классификация, с одной стороны, включает понятия, которыми пользуются зарубежные венерологи, — «хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта и органов малого таза» (указанные в МКБ-10), с другой — разделение на осложненные и неосложненные формы заболеваний. Подобная трактовка применяется в МКБ-10 по отношению к гонорейной инфекции, и не совсем понятно, почему ее не использовали для классификации урогенитальных хламидийных инфекций.

В понятие «инфекции немочеполовых органов» входят поражение аноректальной области, фарингит и другие патологические состояния, что также соответствует МКБ-10. Заболевания тех или иных мочеполовых органов и органов малого таза, вызванные хламидийной инфекцией, довольно многообразны. Например,

помимо указанного в МКБ-10 цервицита могут быть обнаружены эндоцервицит, эндометрит, бартолинит и др. Именно поэтому последняя классификация более понятна врачу, который в выборе тактики лечения будет руководствоваться характером течения воспалительного процесса, а после окончания терапии определять степень выздоровления пациента, наличие и причины постхламидийных воспалительных заболеваний.

Современная таксономия хламидий

В настоящее время номенклатура хламидий претерпела существенные изменения и основана на новых молекулярно-биологических методах исследования.

В настоящее время эти микроорганизмы выделены в отдельный порядок *Chlamydiales*. Все представители этого порядка являются облигатными внутриклеточными паразитами, в своем жизненном цикле имеют две чередующиеся формы (элементарные и ретикулярные тельца), обладают склонностью к латентному существованию или к персистенции и более чем 80% гомологией в последовательностях генов 16S и 23S рибосомальной РНК.

Наибольший интерес для венерологов, урологов и акушеров-гинекологов представляет новая классификация хламидий.

В семействе *Chlamydiaceae* помимо рода *Chlamydia* стали различать род *Chlamydophila*.

Из всех представителей рода *Chlamydia* только вид *Chlamydia trachomatis* является исключительно паразитом человека, вызывая кроме эндемической трахомы еще и урогенитальные ИППП, реактивные артриты; а также конъюнктивиты и пневмонию у новорожденных. В настоящее время к этому роду добавлены новые виды: *C. muridarum*, возбудитель заболеваний грызунов, и *C. suis*, вызывающий конъюнктивит, энтерит и пневмонию у свиней.

Род *Chlamydophila* составляют виды *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. pecorum* и недавно идентифицированные и выделенные в самостоятельные (из *C. psittaci*) виды *C. abortus*, *C. caviae* и *C. felis*.

Несмотря на то что указанные виды рода *Chlamydophila* являются возбудителями заболеваний животных (в т.ч. птиц), *C. pneumoniae* может и у человека вызывать острые и хронические бронхиты и пневмонии, а также способствовать развитию атеросклероза и бронхиальной астмы; *C. psittaci* вызывает пситтакоз, а *C. felis* — конъюнктивиты (Герасимова Н.М. и др., 2001).

Представленная классификация имеет особое значение при диагностике хламидийной инфекции, поскольку все виды, отнесенные к семейству *Chlamydiaceae*, обладают сходной структурой липополисахаридного антигена и распознаются моноклональными антителами, специфичными к его трисахаридному фрагменту. Как следствие, все виды этого семейства при исследовании методом прямой иммунофлюоресценции или серологическими методами могут быть идентифицированы как *Chlamydia trachomatis*.

В связи с тем что, представители семейства *Chlamydiaceae* отличаются между собой главным образом нуклеотидной последовательностью некоторых генов, очевидно, что правильная диагностика возможна лишь при использовании методов, основанных на обнаружении генома возбудителя.

ДИАГНОСТИКА

Культуральный метод

Основан на выделении возбудителя в культуре клеток McCoy, L-929 или HeLa. Обладает наибольшей специфичностью, однако его применение в практическом здравоохранении ограничено высокой себестоимостью и трудоемкостью. Данный метод незаменим в диагностике персистирующей хламидий-

ной инфекции, поскольку позволяет судить о жизнеспособности хламидий [LeBar W.D. et al., 1989].

Иммуноферментный анализ

Используют меченные ферментами моноклональные или поликлональные антитела к хламидийным полисахаридам. В результате реакции меняется цвет среды, регистрируемый спектрофотометром. Чувствительность метода составляет 64–98%, специфичность – 93–98%. Благодаря простоте выполнения, возможности автоматизации и быстрого получения результатов его применяют для скрининговых обследований. К недостаткам метода относят возникновение перекрестных реакций со *Staphylococcus aureus*, стрептококками группы В и многими грамотрицательными микроорганизмами [Catry M. et al., 1995].

Прямая иммунофлюоресценция

Используют моноклональные антитела к видоспецифическому основному белку наружной мембраны MOMP (*major outer membrane protein*) *C. trachomatis* или родоспецифическому липополисахариду, меченные флюоресцеина изотиоцианатом. К достоинствам метода относят возможность диагностики результата, простоту хранения и перевозки образцов [Phyllips R. et al., 1995]. Факт обнаружения мембранных антигенов хламидий не доказывает присутствия жизнеспособного возбудителя.

Молекулярные методы диагностики

- Метод гибридизации нуклеиновых кислот основан на применении хемолюминесцентных ДНК-зондов, комплементарных к специфической последовательности рибосомальных РНК или ДНК *C. trachomatis*. Чувствительность метода составляет 72,9–95,8%, специфичность – 97,6–99,9%. Метод прост в использовании, возможно одновременное выполнение большого количества анализов [Blanding J. et al., 1993].
- Методы амплификации нуклеиновых кислот.
  - ◊ ПЦР представляет собой многократно повторяющиеся циклы синтеза (амплификация) специфической последовательности нуклеотидов гена-мишени; при этом количество молекул за короткое время может достигать миллионов копий.

    Мишенями для выявления *C. trachomatis* могут быть гены, кодирующие основной белок наружной мембраны MOMP, богатые цистеином белки, криптические плазмиды. Чувствительность ПЦР в сравнении с культуральным методом составляет 89–96% [Bauwens J. et al., 1993].
  - ◊ ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR). Принципиальная особенность реакции в режиме реального времени – возможность детекции накопления продуктов синтеза (ампликонов) непосредственно во время проведения амплификации. Поскольку скорость накопления ампликонов напрямую зависит от числа копий исследуемой матрицы, это позволяет количественно оценивать содержание ДНК и РНК инфекционных агентов в пробе. Полученную информацию можно использовать для мониторинга эффективности проводимой терапии и клинического прогнозирования. В отличие от других методов количественного определения ДНК матрицы в образце, ПЦР в реальном времени не требует дополнительных манипуляций, связанных с титрованием ДНК исследуемой пробы или полученных в ходе реакции продуктов. Подобные процедуры усложняют выполнение анализа и могут приводить к появлению ложноположительных результатов. Новый подход позволяет отказаться от стадии электрофореза, тем самым резко уменьшает вероятность контаминации исследуемых

проб продуктами амплификации, а также позволяет снизить требования, предъявляемые к ПЦР-лаборатории.

Для выявления РНК возбудителя предварительно получают комплементарную ДНК в реакции обратной транскрипции.

◊ ПЦР NASBA – реакция амплификации в режиме реального времени, где в качестве матрицы участвует РНК возбудителя. Позволяет выявлять жизнеспособные микроорганизмы, что помогает контролировать эффективность терапии.

Серологические методы

Основаны на определении специфических антител к хламидиям (IgA, IgG) в сыворотке крови. Тест оправдан при локализации патологических процессов в матке и ее придатках, генерализованной хламидийной инфекции. При остром течении заболевания тест чаще положительный. Антитела накапливаются не сразу после заражения и появления клинических симптомов, но сохраняются в крови длительное время после успешного излечения хламидийной инфекции [Taulor-Robinson D., 1996].

Для постановки точного диагноза рекомендуют использовать не менее двух методов диагностики, например, ИФА или прямую иммунофлюоресценцию и для подтверждения – ПЦР.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиология поражений, обусловленных *C. trachomatis*, тесно связана с биологическими особенностями возбудителя, облигатного паразита, относительно нестойкого вне организма хозяина [Анастасьева В.Г. и др., 1990]. Размножаются хламидии в клетках цилиндрического эпителия, выстилающего уретру, цервикальный канал, конъюнктиву глаза, прямую кишку, заднюю стенку глотки. В связи с этим заражение происходит преимущественно при половом контакте больного человека или асимптомного носителя со здоровым партнером, а первичными проявлениями заболевания становятся уретрит и цервицит при обычной половой связи и поражение прямой кишки или задней стенки глотки при иной [Евсюкова И.И. и др., 1995]. Продолжительность инкубационного периода составляет в среднем 2–3 недели.

Если путь заражения хламидийной инфекцией взрослых сомнений не вызывает, что подтверждается выявлением возбудителя у обоих половых партнеров, высоким уровнем инфицированности в группах риска и среди лиц в возрасте наибольшей сексуальной активности, то у детей не исключено бытовое заражение хламидиями при наличии инфекции у родителей.

Новорожденный может заразиться во время родов в результате заглатывания вагинальной слизи больной матери, что обычно приводит к развитию хламидийных конъюнктивитов (у 10–30% детей), пневмонии (у 10–20%), фарингитов, евстахиитов. Возможно и внутриутробное инфицирование [Чеботарев В.В. и др., 1997], а также занос инфекции руками при нарушении гигиенических правил.

Элементарные тельца хламидий обладают инфекционными свойствами и способны прикрепляться к мембране эпителиальной клетки. Внутри клетки формируется вакуоль, в которой элементарные тельца преобразуются в ретикулярные тельца через стадию промежуточных телец. Этот этап может происходить уже через 6–8 ч после попадания элементарных телец в клетку [Шаткин А.А., Мавров И.И., 1983]. Через 8–24 ч после инфицирования клетки метаболически активные, но неинфекционные ретикулярные тельца начинают делиться внутри образовавшейся эндосомы, используя питательные вещества клетки-хозяина, и образуют хламидийное включение. Это период максимальной метаболической активности, когда микроорганизм наиболее чувствителен к антибактериальным препаратам.

В дальнейшем происходит обратная трансформация ретикулярных телец в элементарные тельца через промежуточные тельца. Через 24 ч после инфицирования клетки количество элементарных телец превышает число ретикулярных телец. В завершении цикла развития новообразованные элементарные тельца покидают клетку-хозяина и способны заражать другие клетки.

В нормальных условиях жизненный цикл хламидий завершается за 48–72 ч. Этот срок важно учитывать при разработке схем лечения хламидиоза. Но, к сожалению, невнимание врачей к этой особенности размножения возбудителя часто становилось причиной низкой эффективности терапии урогенитальных хламидийных инфекций.

Адгезию бактерий к другим клеткам (в том числе бактериальным) обеспечивает липополисахарид, локализованный на наружной мембране клеточной стенки хламидий [Ridgway G., 1995]. Этот родоспецифический антиген имеет две детерминанты: одна их них характерна для рода *Chlamydia*, а другая сходна по своей структуре с липополисахаридом *Salmonella minnesota* (Re-мутанта) и рядом других грамотрицательных бактерий, что становится причиной перекрестных реакций.

Видо- и типоспецифические антигены хламидий имеют белковую природу. До 60% всех мембранных белков возбудителя составляет основной белок наружной мембраны MOMP [Brunham R., Peeling R., 1994]. Его молекула имеет четыре вариабельных домена: VD1, VD2, VD3, VD4. По-видимому, антитела к VD участкам основного белка наружной мембраны (MOMP) нейтрализуют хламидии. При этом подавляется важная для жизнедеятельности хламидий способность ингибировать активность лизосомных ферментов клетки-мишени, а также блокируется способность элементарных телец прикрепляться к ее мембране.

ПАТОГЕНЕЗ

В современном представлении развитие патологии при урогенитальных хламидийных инфекциях — следствие повреждения тканей в результате внутриклеточного размножения *C. trachomatis* и возникающей вслед за ним воспалительной реакции организма.

Большое значение в формировании иммунного ответа играет белок теплового шока (Hsp60) (хламидийный белок с молекулярной массой 60 кД) [Kol A., 2000]. Его экспрессия в неблагоприятных условиях, в частности в ответ на воздействие некоторых антибиотиков, приводит к продукции провоспалительных цитокинов, подавлению синтеза основного белка наружной мембраны MOMP и липополисахаридов [Morrison R., 1989]. На важную роль белка теплового шока в патогенезе урогенитальных хламидийных инфекций указывает высокий титр сывороточных антител [Wager E., 1990; Gaston J., 2001] к нему у 16–25% фертильных женщин, у 36–44% пациенток с хламидийным цервицитом, у 48–60% — с ВЗОМТ и у 81–90% — с поражением маточных труб [Coher C., Brunhan R., 1999].

Следует отметить, что эпитопы Hsp60 *C. trachomatis* практически идентичны таковым у *C. pneumoniae* [Deane K., 1997]. Этот факт, а также значительная распространенность хламидийной инфекции и высокая вероятность контакта новорожденных с *C. pneumoniae* приводят к тому, что повторная инфекция *C. trachomatis* может протекать на фоне предварительной сенсибилизации и, как следствие, приводить к воспалению и фиброзу тканей и заканчиваться бесплодием [Yang X., 1996; Vanvoorth W., 1997].

На течение урогенитальных хламидийных инфекций оказывают влияние и другие факторы: нарушения иммунной системы пациента, особенности комплекса гистосовместимости, снижение уровня ненасыщенных жирных кислот. Последнее приводит к изменению структуры мембран клеток-мишеней и становится благоприятным фоном для адгезии и рецепции хламидийных элементарных телец на поверхности клеток.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Для урогенитальных хламидийных инфекций характерна высокая распространенность бессимптомного носительства [Балуянц Э.С., 1991; Ильин И.И., 1991; Hanna L. et al., 1968; Chorosry-Krol I. et al., 1990; Nicond E. et al., 1994]: до 25% у мужчин и 75% у женщин [Глазкова Л.К., 1992; Henry-Suchet J. et al., 1996; Stary A., 2001].

Хламидийная инфекция не имеет специфических признаков, по которым можно отличить ее от воспалительных заболеваний другой этиологии, однако имеет широкий диапазон клинических проявлений: от выраженного воспаления до полного отсутствия клинической картины [Балуянц Э.С., 1991; Ильин И.И., 1991; Hanna L. et al., 1968; Chorosry-Krol I. et al., 1990; Nicond E. et al., 1994]. Активность инфекционного процесса обусловлена свойствами возбудителя, особенностями иммунитета больного, а также наличием ассоциированной инфекции.

Инкубационный период урогенитальных хламидийных инфекций обычно составляет 10–14 дней. Воспалительный процесс в мочеполовых путях начинается с поражения клеток слизистой оболочки цервикального канала, уретры и прямой кишки, поэтому наиболее частыми клиническими проявлениями урогенитального хламидиоза, если они имеют место, становятся признаки уретрита у мужчин и цервицита у женщин [Балуянц Э.С., 1991; Ильин И.И., 1991; Chorosry-Krol I. et al., 1990; Majerony B., 1994; Mittal A., 1994; Nicond E. et al., 1994; Bulut A., 1997]. При этом выраженность клинических симптомов может варьировать от активной воспалительной реакции, сопровождающейся обильными выделениями из мочеиспускательного и/или цервикального канала, до скудных слизистых выделений без явных признаков воспаления [Полканов В.С. и др., 1990; Шаткин А.А., 1990; Ильин И.И., 1991; Манухин И.Б. и др., 1991; Машкиллейсон А.Л. и др., 1995; Wang O. et al., 1993; Bulut A., 1997].

В процессе развития инфекционного процесса он может захватывать близлежащие органы и ткани, тем самым осложняя течение инфекции.

Клинические проявления у мужчин

При остром и подостром хламидийном уретрите мужчины чаще всего жалуются на зуд и жжение в мочеиспускательном канале и незначительные рези при мочеиспускании. Обследование больного выявляет покраснение губок уретры, наличие слизистых или слизисто-гнойных выделений. При микроскопическом исследовании материала из уретры под увеличением ×450 выявляют «абактериальный» лейкоцитоз [Ильин И.И., 1991; Машкиллейсон А.Л. и др., 1995].

Хламидийному уретриту часто сопутствует простатит, признаки которого обнаруживают в более чем 46% случаев. Именно уретропростатит (простатоз) является наиболее характерным хламидийным поражением мочеполовых органов у мужчин и нередко — первым показателем развития восходящей инфекции [Болотовский А.В., Перламутров Ю.Н., 1990; Гладких А.М., 1991; Ковалев Ю.Н., 1982; Сегал А.С. и др., 1994; Horsfall D. et al., 1983]. Инфекция уретры может приводить к хронизации простатита, в том числе иной, нехламидийной, этиологии [Ильин И.И., Глузмин М.И., 1993; Leder M. et al., 1996]. Ранее И.И. Ильин и соавт. (1991) подвергали сомнению существование хламидий в простате. В то же время многочисленные исследования говорят об обратном.

Хламидии выявляют у больных уретропростатитом в соскобах уретры после массажа предстательной железы [Chiarini F. et al., 1994; Kadar A. et al., 1995], в секрете простаты, в семенной жидкости и осадке утренней порции мочи [Жиров А.В. и др., 1994; Датуашвили Т.Д., Халифа М., 1994; Witkin S., 1995]. В частности, по данным A. Bruce et al. (1996), хламидии были обнаружены у 56% мужчин в возрасте 24–74 лет, страдающих хронической формой простатита. По

данным E. Ertem и соавт. (1993) и A. Kadar и соавт. (1995), хламидии обнаружили у каждого четвертого из 215 обследованных мужчин. S. Mazzoli и соавт. (1996) установили роль хламидий в развитии «абактериального» простатита на основании обнаруженных у больных IgA к хламидиям и местной гиперпродукции IgA.

Приведенные данные позволяют предположить, что больные простатитом могут играть существенную роль в передаче и распространении урогенитальных хламидийных инфекций и других ИППП.

F. Poletti и соавт. (1985), M. Koroku и соавт. (1995) обнаруживали хламидии в тканях простаты и ее секрете, полученных путем трансректальной или трансперинеальной пункции железы, т.е. в условиях, исключающих контаминацию исследуемого материала из уретры. Других возбудителей при этом обнаружено не было. O. Abdelatif (1991) и M. Shurbaji (1998) подтвердили наличие хламидийных антигенов в ткани предстательной железы иммуногистохимическими методами. И все же, по мнению R. Morton и соавт. (1999), вопрос о непосредственном участии хламидий в возникновении воспаления предстательной железы пока не решен.

Другие авторы также считают, что сам факт наличия *C. trachomatis* в уретре и даже в самой простате у больных с установленным диагнозом «простатит» не может однозначно свидетельствовать об участии этого возбудителя в возникновении воспалительного процесса. В любом случае несвоевременная или неадекватная терапия урогенитальных хламидийных инфекций у мужчин может осложняться развитием простатита, везикулита и орхоэпидидимита [Васильев М.М. и др., 1999].

Клиническая картина простатита, протекающего на фоне хламидийного уретрита, не имеет специфических особенностей. Течение заболевания, как правило, хроническое, торпидное, чередующееся с обострениями. Больные жалуются на зуд, неприятные ощущения в мочеиспускательном канале и прямой кишке, болезненность в промежности, отдающую в мошонку, паховую, крестцовую области и низ живота. Нередко беспокоят выделения из мочеиспускательного канала, чаще во время акта дефекации.

По степени поражения различают катаральную, фолликулярную и паренхиматозную формы простатита. При катаральной форме заболевания пальпаторное исследование через прямую кишку фиксирует, что предстательная железа не увеличена, нормальной консистенции, но болезненна. При фолликулярной форме размер простаты остается в норме, при пальпации в ней определяют болезненные, иногда плотные узелки различной величины. При паренхиматозной форме отмечают значительное уплотнение, болезненность и увеличение всей предстательной железы или одной из ее долей, изменение конфигурации и сглаженность средней бороздки.

Помогают диагностировать ту или иную форму простатита двустаканная проба мочи и исследование сока простаты. Моча в первой и во второй порциях чаще прозрачная, но с примесью слизистых или слизисто-гнойных нитей и хлопьев в виде запятых. В секрете предстательной железы обнаруживают увеличение числа лейкоцитов более 10 в поле зрения (в норме до 10), расположенных группами или сплошь покрывая поле зрения, и уменьшение количества лецитиновых зерен вплоть до единичных в поле зрения (в норме они густо покрывают поле зрения). Дополнительную информацию можно получить при ультразвуковом сканировании предстательной железы.

Часто осложнения урогенитальных хламидийных инфекций проявляются в виде эпидидимита или орхоэпидидимита, особенно у пациентов в возрастной группе от 19 до 42 лет. По данным S. Hori, J. Trutsumi (1995), B. Zdrodowska-Stefanov, W. Manicowskka-Zesinske (1988), подобная закономерность была отмечена у 56–85% больных. Интересно, что у 80% мужчин эпидидимит развивается без клинических проявлений инфекции в мочеиспускательном канале [Boggio P.,

Carber P., 1993]. Хламидийные эпидидимиты могут протекать практически бессимптомно, сопровождаясь лишь припухлостью придатка яичка [Domeika M., Mardh P., 1994; Hori S., Trutsumi J., 1995]. Тем не менее не исключен и острый эпидидимит с повышением температуры тела до 39 °С, сильной болью в придатке яичка, иррадиирующей по ходу семенного канатика, а также в поясничную и крестцовую области. Кожа мошонки при этом гиперемирована и отечна на стороне воспаления придатка. Сам придаток увеличен в размере, плотный на ощупь.

При подостром эпидидимите боль умеренная, температура тела субфебрильная, клинические симптомы менее выражены.

Нередко состояние осложняется воспалением яичка (орхитом). Сочетанное поражение, орхоэпидидимит, тоже может протекать остро, подостро или хронически. При остром помимо указанных выше симптомов острого эпидидимита отмечается асимметрия мошонки и ее отечность.

По данным K. Joshida et al. (1994), *C. trachomatis* выявляли и в сперме «асимптоматических» мужчин с бесплодием, а воспаление в половых органах обнаруживали в связи с изменением концентрации эластазы полиморфноядерных гранулоцитов в семенной жидкости.

Н.К. Абудуев (2001) описал увеличение количества патологических форм сперматозоидов (у 27,4±2,9% пациентов), увеличение количества клеток с аморфной головкой (у 27,4±4,69%) и аномалией жгутика (у 27,4±4,69%).

Другие авторы также не сомневаются, что урогенитальных хламидийных инфекциях оказывает отрицательное влияние на репродуктивную функцию мужчин. Так, при исследовании эякулята у 155 пациентов выявили нарушение сперматогенеза, из них: у 18% в виде олигоспермии I и II степени, у 20% — астенospермии, у 16,1% — тератозооспермии. У 19,4% мужчин установили повышенное содержание в сперме лейкоцитов и незрелых клеток сперматогенеза, что указывало на вялотекущий орхит [Бажин Ю.А. и др., 1996]; 22% мужчин (34 человека) имели бесплодный брак, и в результате комплексного лечения в 21 семье женщины забеременели в течение полугода.

По данным Б.М. Касымова (2005), у 49,4% мужчин развитие хронического простатита происходило на фоне уретрита, хламидийного генеза или вызванного смешанной инфекцией. У 63,7% больных преобладал фолликулярный простатит. Для больных хронической формой заболевания характерно снижение в сыворотке крови уровня тестостерона (у 46,5% мужчин), повышение фолликулостимулирующего гормона (у 19%), пролактина (у 18,4%); нарушение половой функции (у 62,2%), в частности снижение возбудимости (у 31,7%) и олигозооспермия (у 74,7% больных).

По данным А.А. Шаткина и И.И. Маврова (1983), у 15,7% молодых мужчин одновременно с хламидийным уретропростатитом выявляли и везикулит. В своей работе авторы подчеркивали неопределенность жалоб пациентов, хроническое течение процесса и болезненность и увеличение семенных пузырьков, определяемые при пальпаторном исследовании через прямую кишку.

Таким образом, у мужчин воспалительные процессы, вызванные урогенитальной хламидийной инфекцией, весьма разнообразны, протекают чаще хронически, с осложнениями и могут приводить к нарушению репродуктивной функции.

Клинические проявления у женщин

C. trachomatis — одна их самых частых причин уретритов, эндоцервицитов, восходящих воспалительных процессов мочеполовых органов, перигепатитов, поражения прямой кишки и других патологических состояний у женщин [Евсюкова И.И. и др., 1995; Лысенко О.В. и др., 1993; Мезинова Н.Н., Чучупалов П.Д., 1992; Rosales M. et al., 1993].

Урогенитальные хламидийные инфекции у женщин проявляется, как правило, в виде незначительных слизистых или слизисто-гнойных выделений из цервикального канала; образования на слизистой оболочке в области зева лимфоидных фолликулов (фолликулярный цервицит), повышенной кровоточивости шейки матки. Микроскопические исследования материала из цервикального канала обнаруживают лейкоцитоз [Есаулова И.Н., 1989; Barnes R. et al., 1990; Roses Arceo J. et al., 1993]. В большинстве случаев хламидийная инфекция у женщин протекает с незначительными клиническими проявлениями и при полном отсутствии жалоб со стороны пациенток [Глазкова Л.К., 1992; Henry-Suchet J. et al., 1996]. Поэтому для выявления воспалительных процессов в мочеполовых органах необходимы тщательный осмотр врача и выполнение диагностических тестов.

Наиболее частой клинической формой урогенитальной хламидийной инфекции у женщин считают цервицит. Клиническая его картина чаще бывает малосимптомной — лишь незначительные выделения слизистого характера из канала шейки матки. Иногда отмечают слизисто-гнойные выделения из влагалища, зуд и контактную кровоточивость шейки матки (слизисто-гнойный цервицит). При остром цервиците (наблюдается редко) происходит закупорка шеечного канала, появляется патологический экссудат; шейка матки при этом гиперемирована, отечна; развиваются эрозия и эктопия эпителия, идущая из канала шейки матки.

Длительно текущий хламидийный цервицит характеризуется обширной эрозией шейки матки с образованием лимфоидных фолликулов в области зева. Часто цервицит сочетается с уретритом, сопровождается нарушениями мочеиспускания и может стать причиной восходящего воспалительного процесса, приводящего к поражению эндометрия и маточных труб.

Небольшие кровотечения в межменструальный период, умеренные боли внизу живота, болезненность шейки матки при обследовании больной позволяют предположить наличие эндометрита. Как правило, хронический хламидийный эндометрит сопровождается хроническими сальпингитом (воспаление маточных труб) или сальпингоофоритом (воспаление маточных труб и яичников). Поставить точный диагноз позволяют бимануальное и ультразвуковое исследования.

Описанные выше клинические проявления хламидийной инфекции у женщин не имеют специфических признаков, отличающих их от восходящих поражений иной этиологии.

Хроническое течение урогенитальных хламидийных инфекций может переходить в острую форму, сопровождающуюся ознобом, повышением температуры тела до 38–39 °С, усилением болей внизу живота, особенно при физической нагрузке и запорах. Из канала шейки матки появляются обильные выделения слизисто-гнойного характера.

Осложнением сальпингоофарита может стать пельвиоперитонит, течение которого характеризуется субфебрильной температурой и наличием серозного или серозно-гнойного выпота, что впоследствии приводит к развитию спаечного процесса.

Дальнейшее распространение хламидий внутри брюшной полости может вызвать перигепатит — синдром Фитц–Хью–Кертиса (Fitz–Hugh–Curtis). При этой форме патологии пациентки жалуются на боли в правом подреберье, болезненность при пальпации этой области, повышение температуры тела. При лапароскопии видны тонкие, как «скрипичные струны», адгезии между печеночной капсулой и висцеральной брюшиной.

Помимо описанных процессов может развиваться бартолинит (воспаление больших желез преддверия влагалища). Воспаление начинается с выводного протока; закрытие его наружного отверстия и как следствие — задержка секрета приводят к образованию в дальнейшем кисты; повышается температура тела, нарастает отек в средней трети большой половой губы, появляются боли.

Хронический бартолинит протекает вяло, клиническая картина слабо выражена, и лишь при развитии крупной кисты пациентки отмечают неприятные ощущения при движении или при половом акте.

Наряду с уретрой и цервикальным каналом могут поражаться парауретральные ходы, эндометрий, яичники [Мавров И.И. и др., 1983; Манухин И.Б. и др., 1991; Певная Е.В., Евстигнеева Н.П., 1993; Paavonen J. et al., 1978]. Но даже при такой многоочаговости у 40–70% женщин инфекция протекает бессимптомно [Анищенко И.В., 1994; Кулаков В.И., Фролова О.Г., 1994; Adjei J., Lal V., 1994]. И нередко первый признак заболевания – уже наступившее бесплодие [Батыршина С.В. и др., 1996; Пшеничникова Т.Я., 1991; Struzziero E., Corbo M., 1994].

По данным Р.Д. Ивановой и соавт. (1990) и S. Witkin и соавт. (1994), обследование женщин с бесплодием при отсутствии у них жалоб и клинических проявлений выявило инфицированность хламидиями в 25% случаев; при наличии клинической картины (трубноперитонеальной форме бесплодия) – в 49,5% [Медведев В.И. и др., 1992; Oriel J., 1978]. Известно, что даже один эпизод сальпингита приводит к увеличению риска бесплодия на 20% по сравнению с неболевшими женщинами [Авазов Э.П., 1996]. Некоторые авторы приводят и более высокие цифры. Так, по мнению С.В. Батыршиной (1995) у 80% больных с бесплодием хламидийная инфекция протекала хронически и бессимптомно. При этом спаечный процесс в полости малого таза отмечен у 62% пациенток, кистозные образования в яичниках – у 56%, наличие фиброматозных узлов – у 14%, миомы матки – у 20% женщин.

Причиной обтурационного бесплодия становятся склеротические изменения фаллопиевых труб, деструкция их эпителия, нарушение внутриорганного кровообращения.

По данным Е.Е. Брагиной и соавт. (1995), а также И.И. Маврова (1996), электронная микроскопия маточных труб показала наличие хламидий внутри клеток лимфомоноцитарного ряда и внеклеточно, в просвете сосудов. Авторы полагают, что поглощенные фагоцитирующими клетками крови хламидии могут распространяться гематогенным путем из очага первичного инфицирования, вызывая морфологические и функциональные изменения фаллопиевых труб, что впоследствии приводит к бесплодию.

Имеются исследования и других авторов, установившие с помощью лапароскопии многочисленные восходящие поражения органов малого таза хламидийной этиологии [Делекторский В.В. и др., 1994].

Бесплодие при хламидиозе может быть обусловлено не только морфологическими и функциональными нарушениями в репродуктивных органах женщины. В патологический процесс нередко вовлекаются многие универсальные системы регуляции гомеостаза, ответственные за защитные реакции организма от инфекции как на уровне клетки и межклеточных взаимоотношений, так и на центральном уровне. Может развиваться и гормональное бесплодие.

Наконец, длительно протекающая хламидийная инфекция из-за тяжести патологического процесса в половых органах влечет расстройства сексуального характера у 45% женщин: гипооргазмию, снижение либидо, невротические симптомы [Мавров И.И., 1996].

Хламидийный характер указанных поражений как у женщин, так и у мужчин подтверждается лабораторными тестами. Так, еще в 1976 году T. Filard и соавт. сделали сообщение об обнаружении хламидий при остром сальпингите.

В дальнейшем P.-A. Mardh и соавт. (1977), при проведении исследований после диагностической лапароскопии у женщин с острым сальпингитом хламидии были обнаружены в содержимом фаллопиевых труб у 30% пациенток, в биоптатах из фибрий – у 70%. Антитела к возбудителю были выявлены у 80% больных. По

данным А.М. Савичевой, М.А. Башмаковой (1998), от 30 до 80% сальпингитов обусловлены именно хламидийной инфекцией. У 40% женщин с воспалением эндометрия в его ткани обнаруживали живые элементарные тельца хламидий [Kiviat et al., 1985; Paavonen J. et al., 1985]. Это свидетельствует о возмодности развития и персистирования хламидий в клетках плоского эпителия.

У больных с эктопией шейки матки хламидии выявляли в 36,4% случаев, с цервицитом — в 49,9%, с сальпингоофоритом — в 54,3% [Есаулова И.Н., 1989; Mann S. et al., 1996]. Замечено, что хламидии становятся причиной ВЗОМТ у 60% женщин моложе 25 лет [Савичева А.М., Башмакова М.А., 1982; Joseph A., 1995; Kimura M. et al., 1993].

По данным Научно-исследовательского кожно-венерологического института Екатеринбурга, хламидии диагностируются у каждой второй женщины с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов, у 57% — с бесплодием, у 87,3% — с невынашиванием беременности, у 63,1% супружеских пар с бесплодием [Ахметова Л.И., Черепанова Э.Г., 1995].

Как показали исследования, урогенитальные хламидийные инфекции нередко сочетается с другими заболеваниями мочеполовых органов, вызванными патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, как у мужчин, так и у женщин. Так, хламидийная инфекция часто ассоциирована с гонококковой (*Neisseria gonorrhoeae*). По мнению Ю.Н. Ковалева (1982), хламидии можно обнаружить у 20–50% мужчин, больных гонореей. В.В. Делекторский с соавт. (1993) и P. Matondo и соавт. (1995) приводят еще более высокие цифры — у 42–68%.

Смешанная гонорейно-хламидийная инфекция, «скрытая» первоначальным диагнозом «гонорея», из-за простоты и доступности обнаружения гонококка и отсутствия возможности в некоторых профильных лечебных учреждениях диагностировать хламидии приводит в 40–80% случаев к развитию постгонорейных уретритов, обусловленных хламидиями [Багдасаров А.Б., Машкиллейсон А.Л., 1982]. Согласно данным, приведенным Т.Г. Гельфанд и соавт. (1996), у 49,7% больных гонореей уже после лечения выявляют наличие ассоциированной инфекции.

Таким образом, можно признать справедливым утверждение о том, что урогенитальные хламидийные инфекции и гонококковая инфекция, часто сопровождая друг друга, являются серьезной проблемой общественного здоровья.

Хламидии нередко обнаруживают и в сочетании с трихомонадами (*Trichomonas vaginalis*) — у 13–35% больных [Бакалова Л.Н., 1992; Волковинская Н.Б., 1994; Земцов М.А., 1995]. Следует иметь в виду, что хламидии могут персистировать и размножаться в фагосомах трихомонад, что может стать причиной возникновения рецидива урогенитальной хламидийной инфекции [Нурушева С.М., 1996].

Кроме *N. gonorrhoeae* и *T. vaginalis* хламидии часто ассоциированы с микоплазмами (*Mycoplasma* spp.), уреаплазмами (*Ureaplasma* spp.), кишечной палочкой (*Escherichia coli*), гарднереллами (*Gardnerella vaginalis*), энтерококками (*Enterococcus spp.*), ВПГ иммунотипа II (*Herpes Simplex virus* II) [Асрапов А.А., 1981; Васильев М.М. и др., 1986; Мешков А.М., 1986; Балуянц Э.С., 1991; Кирюшенков А.В., 1994; Масюкова С.А. и др., 1994; Джегутанов К.Э., 1996; Шамшин Н.П. и др., 1996; Bovie W. et al., 1977; Mardh P. et al., 1981].

При смешанном инфицировании биологические свойства всех микроорганизмов могут меняться: усиливается их патогенность, изменяется продолжительность инкубационного периода, клиническое течение инфекционного процесса.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных урогенитальным хламидиозом представляет сложную проблему. Ранее врачи использовали много этиотропных препаратов (обычно антибиотики — тетрациклины, фторхинолоны, макролиды) и методик с целью лечения

урогенитальных хламидийных инфекций. Однако клиническая эффективность терапии оставалась недостаточной. Предлагаемые схемы лечения отличались низкой эффективностью, часто излишней продолжительностью, неоправданным назначением одновременно множества препаратов (полипрагмазией), требовали постоянного посещения врача.

В связи с тем, что протокол ведения больных хламидийной инфекцией до настоящего времени не утвержден, юридическим документом, определяющим тактику врача при лечении хламидиоза, является Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система), выпуск VIII и последующие, утвержденные Министерством здравоохранения и социального развития РФ в качестве нормативного документа для врачей по рациональной фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний.

Федеральное руководство рекомендует следующие схемы лечения урогенитальных хламидийных инфекций.

- Для взрослых и детей старше 12 лет следует назначать:
  - ✧ азитромицин — 1,0 г однократно (при хламидиозе верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза — по 1,0 г 1 раз в неделю, в течение 3 нед);
  - ✧ доксициклин — внутрь по 0,1 г каждые 12 ч в течение 7–10 сут (при поражении верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов — в течение 14–21 сут).
- Альтернативные препараты:
  - ✧ эритромицин — внутрь по 0,5 г каждые 6 ч, в течение 10 сут;
  - ✧ рокситромицин — внутрь по 0,15 г каждые 12 ч, в течение 10 сут;
  - ✧ спирамицин — внутрь по 3 млн МЕ, 3 раза в сутки, в течение 10 сут;
  - ✧ тетрациклин — внутрь по 0,5 г каждые 6 ч в течение 7–10 сут;
  - ✧ офлоксацин — внутрь по 0,4 г каждые 12 ч в течение 7–10 сут.

При хламидиозе верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов продолжительность курса лечения альтернативными препаратами должна составить 14–21 сут. Среди перечисленных выше препаратов предпочтение следует отдавать азитромицину. Включение в этот перечень доксициклина объясняется его низкой стоимостью и потому доступностью для групп населения с низким достатком. Наши исследования показывают, что лечение отечественным доксициклином в течение даже 14 дней имеет побочное действие у 16% мужчин и у 18,5% женщин, поэтому целесообразно заменять его на препарат производства Yamanouchi Europe B.V. (Ямануучи Юроп Б.В., Нидерланды) Юнидокс Солютаб*, имеющий лучшую переносимость.

Для лечения беременных и детей Федеральное руководство рекомендует следующее.

- Для лечения беременных:
  - ✧ эритромицин — внутрь по 0,5 г каждые 6 ч в течение 7 сут или по 0,25 г каждые 6 ч в течение 14 сут;
  - ✧ спирамицин — внутрь по 3 млн МЕ 3 раза в сутки в течение 7 дней;
  - ✧ амоксициллин — внутрь по 0,5 г 3 раза в сутки в течение 7 дней.
- Альтернативная схема лечения — однократный прием 1,0 г азитромицина.

Следует отметить плохую переносимость эритромицина беременными, что нередко требует отмены препарата.

Амоксициллин включен в разные схемы лечения урогенитальных хламидийных инфекций, предложенные ВОЗ, Центром по контролю и профилактике заболеваний (США, Атланта) и Европейским руководством по лечению хламидиоза у беременных, однако по имеющимся данным его прием может способствовать персистенции хламидий. Авторы данной статьи тоже придерживаются этой точки зрения.

В РФ было опубликовано пособие для врачей «Инфекции в акушерстве и гинекологии: диагностика и антимикробная химиотерапия», в котором представлены новые схемы лечения урогенитальных хламидийных инфекций у беременных.

Рекомендуемые схемы:

- ✧ азитромицин — прием 1 г однократно;
- ✧ амоксициллин — по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней;
- ✧ эритромицин (основание) — по 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней.

Альтернативные схемы (рассчитаны на 7 дней):

- ✧ джозамицин — по 750 мг 2 раза в сутки;
- ✧ эритромицин (основание) — по 250 мг 4 раза в сутки.

В связи с тем, что упомянутое пособие утверждено приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19 мая 2006 г. № 16/171-16-3, этот документ имеет юридическую силу, и выполнение указанных схем лечения врачами является обязательным.

Несколько позднее (август 2006 г.) азитромицин вошел и в Руководство, предложенное Центром контроля и профилактики заболеваний (США).

Рекомендуемые в нем схемы лечения хламидиоза.

- Для беременных — однократный прием 1 г препарата.
- Детям до 8 лет при массе тела менее 45 кг следует назначать:
  - ✧ эритромицин — внутрь по 50 мг/кг каждые 6 ч в течение 10–14 дней или
  - ✧ азитромицин — однократно из расчета 10 мг/кг.
- Детям старше 8 лет — эритромицин по 0,5 г каждые 6 ч в течение 10 дней.

Необходимо отметить, что в настоящее время схема лечения осложненной формы урогенитальной хламидийной инфекции азитромицином разработана для бренда «Сумамед*» (производства Плива Хрватска д.о.о., Хорватия), что зафиксировано в инструкции к препарату в 2003 году. Другие азитромицины (дженерики) как отечественного, так и зарубежного производства можно назначать, согласно их инструкциям, лишь при неосложненных уретритах и цервицитах. В инструкции же к кларитромицину не показано его применение для лечения воспалительных заболеваний мочеполовых органов.

Эти аспекты следует учитывать дерматовенерологам в своей деятельности.

При острых осложненных процессах (например, при ВЗОМТ) помимо сумамеда* назначают препараты, направленные на эрадикацию, в основном анаэробной флоры, принимающей участие в развитии острого воспаления, или иных возбудителей: метрогил* (метронидазол) внутривенно, а затем перорально, или фторхинолоны или клиндамицин и т.п.

Целесообразно применять сумамед* в виде в/в инфузии, капельно по 500 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней, затем внутрь в дозе 250 мг для завершения 7-дневного общего курса терапии.

Лечение клинических осложнений, вызванных урогенитальной хламидийной инфекцией или смешанной инфекцией (эпидидимиты, простатиты, сальпингоофориты, эндометриты, бесплодие), проводят с учетом диагноза и индивидуальных особенностей организма пациента.

Степень излеченности урогенитальной хламидийной инфекции следует оценивать через 1 мес после окончания этиологической терапии. Для этого желательно применять тот же метод исследования, на основании которого ранее был поставлен диагноз.

Клиническое обследование с постановкой топического диагноза, соответствующая терапия, соблюдение рекомендаций по назначению этиотропных препаратов — все это позволяет достигнуть эрадикации урогенитальной хламидийной инфекции у 95,5% пациентов и добиться клинического излечения у 85–90% лиц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Абудуев Н.К. Влияние урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекции на генеративную функцию у мужчин (клинико-экспериментальные исследования): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 31 с.

Афонин А.В. Диагностика и лечение больных хроническим уретропростатитом, осложненным инфекциями урогенитального тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 15 с.

Беляева Н.В. Этиотропное и реабилитационное лечение женщин с урогенитальным хламидиозом: Дис. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 1998. — 171 с.

Брагина Е.Е., Дмитриев Г.А., Кисина В.И. Структурно-функциональные особенности жизненного цикла хламидий *in vivo* // Вестн. дерматол. и венерол. — 1995. — № 6. — С. 18–21.

Герасимова Н.М. Состояние универсальных защитных регуляторных систем организма женщин, больных урогенитальным хламидиозом, и роль их нарушений в патогенезе постхламидийных осложнений: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1997. — 44 с.

Гомберг М.А. Персистенция хламидийной инфекции. Клинико-морфологическая характеристика, иммунные механизмы развития, терапия (клинико-лабораторные и электронно-микроскопическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 2003. — 32 с.

Гомберг М.А., Ковалык В.П. Хламидиоз и простатиты // ИППП — 2002. — № 4. — С. 3–8.

Игликов В.А. Современная диагностика, этиологическое и физиотерапевтическое лечение урогенитального хламидиоза у мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 1998. — 16 с.

Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма — фармакодинамика/иммуномодуляция // Клин. фармакол. тер. — 2005. — Т. 14. — № 5. — С. 1–4.

Касымов Б.М. Этиопатогенетическое лечение больных хроническим уретритом, осложненным простатитом, с использованием индивидуального подбора физиопроцедур: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 16 с.

Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Скидан Н.И. и др. Эффективность новой схемы применения Сумамеда для лечения больных с урогенитальной хламидийной инфекцией // ИППП. — 2002. — № 1. — С. 20–24.

Медведев Б.И., Астахова Т.В., Лысенко С.В. и др. Роль хламидийной инфекции в генезе трубно-перитонеального бесплодия у женщин // Акуш. и гинекол. — 1993. — № 5. — С. 36–39.

Риджуей Г.Л. Насколько актуальна резистентность *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам? // КМАХ. — 2000. — Т. 2. — № 2. — С. 110.

Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия / Под ред. Э.К. Айламазяна. — Н. Новгород: НГМА, 1998. — 182 с.

Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 2 / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Вялкова, Ю.Б. Белоусова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 936 с.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 7 / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. — М.: ЭХО, 2006. — С. 464–465.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 8 / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. — М.: ЭХО, 2007. — 1008 с.

Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В., Касымов Б.М., Гомберг М.А. Отдаленные результаты лечения больных осложненными формами урогенитального хламидиоза азитромицином по схеме 1-7-14 // ИППП. — 2003. — № 3. — С. 34–35.

Amsden G. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory conditions? // J. Antimicrob. Chemother. — 2005. — Vol. 55. — N 1. — P. 10–21.

Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2002 May 10 // MMWR Recomm. Rep. — Vol. 51. — RR-6. — P. 1–78.

Chebotarev V.V., Gomberg M.A. New regiment of azithromycin (Az) vs doxycycline (D) in the therapy of chronic prostatitis with concomitant *Chlamydia* urethritis // The 6th International conference on the macrolides, azalides, streptogramins, ketolides and oxazolidinones. Abstracts. — Bologna, Italy, January 23–25. — 2002. — P. 201.

Dalaker K., Cionnaess H., Kvile G. et al. *Chlamydia trachomatis* as a cause of acute perihepatitis associated with pelvic inflammatory disease // Br. J. Vener. Dis. — 1981. — Vol. 57. — N 1. — P. 41–43.

Felman Y.M. Reactive incidence of sexually transmitted diseases in New-York city social hygiene clinics 1977–1979 // Bull. N.Y. Acad. Med. — 1980. — Vol. 56. — N 8. — P. 715–720.

Foulds G. et al. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues // J. Antimicrob. Chemother. — 1990. — Vol. 25 (Suppl A). — P. 73–83.

Hori S., Tsutsumi Y. Histological differentiation between chlamydial and bacterial epididymitis: nondestructive and proliferative versus destructive and abscess forming — immunohistochemical and clinicopathological findings // Hum. Pathol. — 1995. — Vol. 26. — N 4. — P. 402–404.

Kadar A., Bucsek M., Kardos M., Corradi G. *Chlamydia trachomatis* in chronic prostatitis by *in situ* hybridization (preliminary methodical report) // Orv. Hetil. — 1995. — Vol. 136. — P. 659–662.

Kobal B. Single-dose azithromycin treatment: the right solution for uncomplicated lower genital tract chlamydial infection // The 3rd International conference on the macrolides, azalides and streptogramins. Abstracts. — Lisbon, Portugal, Jan. 24–26. — 1996. — P. 354–360.

LeBar W.D. Keeping up with new technology: new approaches to diagnosis of *Chlamydia* infection // Clin. Chem. — 1996. — Vol. 42. — N 5. — P. 809–812.

Morton R.S., Kinghorn G.R. Genitourinary chlamydial infection: a reappraisal and hypothesis // Int. J. STD AIDS — 1999. — Vol. 10. — N 12. — P. 765–775.

Siboulet A., Catalan F., Bohbot J. et al. Les manifestations urogenitales a chlamydias. Aspects cliniques et terapeutiques // Inform. Malad. Vener — 1981. — Vol. 53. — N 1–3. — P. 29–55.

Siboulet A., Siboulet A., Bohbot J.M., Catalan F. Infectious urogenital manifestations caused by *Chlamydiae*. Clinical and therapeutic aspects // Rev. Int. Trach. Pathol. Ocul. Trop. Subtrop. Sante Publique. — 1982. — N 2–3. — P. 139–148.

Witkin S.S., Kligman I., Bongiovanni A.M. Relationship between an asymptomatic exposure to *Chlamydia trachomatis* and an autoimmune response to spermatozoa // Hum. Reprod. — 1995. — Vol. 10. — N 11. — P. 2952–2955.

Глава 18

Венерическая лимфогранулема

Венерическая лимфогранулема – хроническое инфекционное заболевание, передающееся, как правило, половым путем. По классификации МКБ-10 входит в класс I, рубрику А55. Ее синонимы: паховая лимфогранулема, болезнь Дюрана–Никола–Фавре, тропический бубон, четвертая венерическая болезнь и др.

Впервые заболевание описано в 1913 г. Дж. Дюраном, Дж. Никола и М. Фавре (*J. Durand, J. Nicolas и M. Favre*). Оно распространено в странах с тропическим и субтропическим климатом.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель заболевания – *Chlamydia trachomatis* (биовар LGV серовара 4), входящая в самостоятельный порядок *Chlamydiaceae* (Герасимова Н.М. и др., 2000).

Болезнь передается половым путем, но описано заражение и при тесных бытовых контактах. Для проникновения возбудителя в организм человека необходимо наличие микротравм эпидермиса или эпителия слизистой оболочки. Инкубационный период в пределах от нескольких дней до 2–4 мес, в среднем 1,5–2 нед.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют три периода течения венерической лимфогранулемы.

- Первичный период – появление первичных эффлоресценций в месте проникновения возбудителя.
- Вторичный период – нарушение общего состояния организма и поражение регионарных лимфатических узлов.
- Третичный период – появление на половых органах, слизистой оболочке прямой кишки гипертрофированных узлов воспалительного характера с образованием свищей, изъязвлений с исходом в рубцовую ткань.

Следует отметить, что первичному периоду может предшествовать продрома: умеренное повышение температуры тела, сопровождаемое головной болью, недомоганием, миалгиями и артралгиями.

Третичный период иногда отсутствует.

Первичный период

В месте внедрения возбудителя, чаще в области наружных половых органов, появляются множественные мелкие везикулы, пустулы, папулы с венчиком гиперемии. Возможно их возникновение на слизистой оболочки прямой кишки, полости рта, миндалинах, пальцах кистей. Через несколько дней элементы эрозируются, сли-

ваются, образуя герпетиформную язвочку без инфильтрации, которая заживает в течение недели без образования рубца. Процесс не сопровождается болезненностью. Однако описаны случаи формирования глубоких язв, некроза, лимфангиита на дорсальной поверхности полового члена и пахового бубона мягкой консистенции [Бабаянц Р.С., 1970; Favre M. и др., 1954].

Вторичный период

Наступает через 2–5 нед после эволюции первичных и вторичных элементов. Могут возникать общие явления в виде повышения температуры тела, слабости, потери аппетита. Инфекция распространяется с регионарных лимфатических узлов. В воспалительный процесс вовлекаются лимфатические узлы, расположенные над и под паховой связкой, перириктальные лимфатические узлы (у женщин и гомосексуалистов). При пальпации лимфатических сосудов отмечают умеренную болезненность, они уплотнены, сливаются между собой, образуя сплошной инфильтрат, захватывающий подкожную клетчатку.

В дальнейшем инфильтрат становится плотным, бугристым, болезненным, размером 6×5 см и более. Кожа над инфильтратом приобретает синюшность. Лимфатические узлы у трети больных флюктуируют, образуют свищи, вскрываются с выделением большого количества густого желтовато-белого гноя. Процесс заканчивается рубцеванием. В воспалительный процесс часто вовлекаются бедренные, подвздошные лимфатические узлы, а также лимфатические узлы малого таза. Течение процесса продолжается месяцами. Абсцедирование и некроз лимфатических узлов иногда сопровождается повышением температуры тела, артралгиями, аднекситами, эпидидимитами. На туловище может появляться сыпь в виде крапивницы, многоформной экссудативной и узловатой эритемы и др.

Третичный период

Возникает у 20–25% больных через 1–3 года от начала заболевания. Характеризуется тяжелым фистулезно-спаечным процессом в области промежности, перианальной области с развитием парапроктита, проктита со скудным отделяемым гноя, сукровицы.

Поражение лимфатической системы половых органов приводит к элефантиазу, склерозированию, деформации половых органов с дальнейшим вовлечением в процесс органов малого таза, ягодиц с формированием фистул.

ДИАГНОСТИКА

Типичная клиническая картина должна быть подтверждена обнаружением возбудителя в мазках из очагов поражения при окраске по Романовскому–Гимзе, постановкой метода прямой иммунофлюоресценции или ПЦР; серологических реакций: Гате–Папакостаса, РСК, ИФА.

Дифференциальная диагностика

Следует провести дифференциальную диагностику с сифилисом, мягким шанкром, донованозом, а также туберкулезом лимфатических узлов, лимфогранулематозом, туляремией.

ЛЕЧЕНИЕ

Используют антибиотики, к которым чувствительна *Chlamydia trachomatis*: доксициклин по 0,2 г/сут, рокситромицин 0,3 г/сут, офлоксацин 0,6 г/сут. Курс лечения составляет 3–4 нед. Удобен в применении азитромицин по 1 г/сут однократно в течение 3–4 нед.

Назначают препараты курсами в зависимости от течения процесса. Показано общее лечение (ангиопротекторы, ферменты, анальгетики). При наличии стенозов, стриктур — глюкокортикоиды. При необходимости — хирургическое

вмешательство. Показано местное применение лекарственных средств, учитывая клинические проявления.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика общая с другими ИППП. Половые партнеры подлежат обследованию. Если половая связь с больным состоялась в период до 30 дней до появления у него высыпаний или при наличии высыпаний, партнеру назначают лечение даже при отсутствии признаков инфицирования.

Глава 19

Инфекции мочеполовых путей, ассоциированные с микоплазмами

В соответствии с МКБ-10 (переводной вариант получен в 1998 г.) утратили правовое значение нозологические термины «микоплазмоз» и «уреаплазмоз», широко используемые, к сожалению, до сих пор в практике дерматовенерологов, акушеров-гинекологов и урологов РФ. Единственная рубрика в МКБ-10, которой можно воспользоваться при обнаружении диагностически значимых титров микоплазм, — А49.3. Инфекция, вызванная микоплазмой, неуточненная. В методических материалах ЦНИКВИ по диагностике и лечению наиболее распространенных ИППП и заболеваний кожи (2003 г.), а также в Европейских стандартах (2003 г.), руководстве Центра по контролю за заболеваниями (2002 г.) отсутствуют такие нозологические единицы, как микоплазмоз и уреаплазмоз.

Тем не менее в РФ микоплазмоз и уреаплазмоз до 1999 г. входили в число заболеваний, подлежащих обязательному статистическому учету. Согласно данным официальной статистики, за 5-летний период с 1993 по 1998 г. заболеваемость микоуреаплазмозом возросла в 3,9 раз, а удельный вес уреаплазмоза в структуре ИППП к 1998 г. составил 7%, что указывает на широкое распространение возбудителя в популяции.

Микоплазмы известны с конца XIX в. В 1937 г. Dienes и Edsall впервые описали случай инфицирования бартолиновой железы, выделив *Mycoplasma hominis* из абсцесса железы. В 1954 г. М. Шепард при обследовании мужчины с негонорейным уретритом впервые изолировал микоплазму *Ureaplasma urealyticum*, называемую до этого Т-штаммом. Т-штамм отличается от других микоплазм тем, что в процессе субкультивирования на бесклеточных средах растет хуже и погибает через 4 пассажа [Козлова В.И. и др., 1995].

В настоящее время в соответствии с «Определителем бактерий Берджи» (1997 г.) микоплазмы отнесены в группу «микоплазмы (или молликуты) — бактерии без клеточной стенки». «*Mollicutes*» означает «мягкокожие». По размерам представители данной группы самые мелкие среди известных прокариот. Микоплазмы относят к грамотрицательным бактериям. Их клетки полностью лишены клеточной стенки и ограничены только цитоплазматической мембраной. Они не способны к синтезу пептидогликана и его предшественников, в связи с чем β-лактамные антибиотики не оказывают

на них бактерицидного действия. Эти микроорганизмы чувствительны к лизису, вызываемому осмотическим шоком, детергентами, спитрами и специфическими антителами в комплексе с комплементом. Микоплазмы плеоморфны, диаметр их клеток варьирует от 0,3 до 0,8 мкм. Как правило, микоплазмы неподвижны, однако некоторые виды способны к скользящему движению по поверхностям, покрытым жидкостью. Обычно они относятся к факультативными анаэробами, но некоторые виды — облигатные анаэробы. Клетки при культивировании образуют очень мелкие колонии (менее 1 мм в диаметре) и у большинства видов в процессе роста проникают внутрь питательной среды, формируя характерные колонии в виде яичницы-глазуньи.

Существует гипотеза, согласно которой микроорганизмы, принадлежащие к классу *Mollicutes*, произошли от родственных анаэробных бактерий клостридий в результате делеции гена (потери участка хромосомы). Насчитывают 6 родов микоплазм.

- Факультативные анаэробы или микроаэрофилы:
  - ✧ нуждаются в стеролах:
    - — *Spiroplasma, Ureaplasma, Mycoplasma*;
  - ✧ не нуждаются в стеролах:
    - — *Acholeplasma*;
- Облигатные анаэробы:
  - ✧ нуждаются в стеролах:
    - — *Anaeroplasma*;
  - ✧ не нуждаются в стеролах:
    - — *Asteroleplasma*.

Микоплазмы обнаружили практически у всех млекопитающих и птиц, а также у различных видов растений и насекомых. У людей в зависимости от места обитания выделяют орофарингеальные и генитальные микоплазмы. В мочеполовых путях было идентифицировано 7 видов микоплазм. К возможным возбудителям урогенитальных инфекций до настоящего времени относят *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium*. Последний вид, описанный сравнительно недавно, в 1981 г., относится к трудно культивируемым микроорганизмам, поэтому менее изучен. Известно, что по ряду признаков *M. genitalium* сходна с *M. pneumoniae*.

Клиническое значение микоплазм в развитии инфекционно-воспалительной патологии мочеполовых путей человека окончательно не изучено. Многочисленные результаты исследований как отечественных, так и зарубежных авторов противоречивы. По мнению ряда исследователей, генитальные микоплазмы могут служить этиологической причиной негонорейного уретрита, цистита, ВЗОМТ, нарушения фертильности, патологии беременности, послеродовых и послеабортных осложнений, а также могут вызывать тяжелые и необратимые последствия инфицирования у новорожденных [Кошелева Н.Г. и др., 2002; Кисина В.И. и др., 2002; Башмакова М.А. и др., 2006; Koch A. et al., 1997; Shimada M. et al., 1999; Yoshida T. et al., 2002; Gram L.F. et al., 2002]. Другие авторы на основании собственных результатов исследований опровергают эту точку зрения на основании данных о нахождении микоплазм у практически здоровых людей [Липова Е.В., 2004; Маликов В.Е. и др., 2005; Takamizawa S. et al., 1991; Paul V.K. et al., 1998; Burstein G.R. et al., 2000]. По мнению ведущего микоплазмолога мира, английского врача D. Taylor-Robinson, «*Ureaplasma urealyticum* в мочеполовом тракте человека долгое время будет оставаться камнем преткновения для исследователей» [Taylor-Robinson D., 1998].

Клиническая картина при выявлении генитальных микоплазм в диагностически значимых титрах не имеет специфических, патогномоничных признаков заболевания. Заслуживает внимания тот факт, что, как правило, микоплазмы выявляют в

ассоциации с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Так, например, при верификации диагноза БВ *Ureaplasma urealyticum* обнаруживают, по данным различных авторов, в 11,1–46,0% случаев [Малова И.О., 1999; Кубанова А.А. и др., 2001]. В то же время ряд авторов отмечают вероятность выделения возбудителя в виде моноинфекции в 12,7–19,8% случаев [Ковалев Ю.Н. и др., 1998; Дубенский В.В. и др., 1999]. По-видимому, входя в состав нормобиоты мочеполовых путей, микоплазмы при определенных ситуациях могут проявлять свои патогенные возможности и входить в число ассоциантов данного инфекционно-воспалительного процесса. Другими словами, высокие титры микоплазм, обнаруженные с помощью лабораторных методов исследования, свидетельствуют об «общем неблагополучии» экосистемы и позволяют рассматривать данные микроорганизмы в качестве маркерных при установлении диагноза конкретному пациенту.

Учитывая то, что генитальные микоплазмы в норме могут колонизировать мочеполовые пути, важно количественное определение возбудителя. Качественная диагностика, например, с помощью обычной ПЦР, не имеет клинического значения. Разработаны различные лабораторные методологические подходы к диагностике микоплазм: культивирование с последующей идентификацией, иммунофлюоресценция, серологические и молекулярно-генетические методы. Однако до настоящего времени «золотым стандартом» служит культуральная диагностика, позволяющая определить количественную характеристику, видовую идентификацию и чувствительность выделенного штамма к антибактериальным препаратам. Известно, что различные штаммы микоплазм обладают различной чувствительностью к лекарственным препаратам. В этой связи для достижения терапевтического эффекта проводимого лечения необходимо назначить антибактериальный препарат в соответствие с чувствительностью данного штамма к антибиотикам. Вышеизложенным требованиям к диагностике микоплазм отвечают тест-системы, производимые европейскими фирмами «Био-Рад» и «Био-Мерье», способные одновременно выявлять *M. hominis* и *U. urealyticum* в одной пробе, определять их диагностический титр (>104 ЦОЕ/мл) и чувствительность к антибактериальным препаратам. Для диагностики *M. genitalium*, относящейся к группе трудно культивируемых микроорганизмов, рекомендуется применение молекулярно-генетических методов исследования.

Решение вопроса о клиническом значении высоких титров микоплазм и необходимости назначения антибактериального лечения должно осуществляться с учетом клинико-анамнестических данных и результатов комплексного лабораторного исследования на облигатные патогены и другие условно-патогенные микроорганизмы. При отсутствии клинических признаков инфекционно-воспалительного процесса со стороны мочеполовых органов, нарушения репродуктивной функции и отягощенного гинекологического анамнеза выделения генитальных микоплазм даже в диагностически значимых титрах не служат основанием для установления диагноза воспалительного процесса и, соответственно, назначения антибактериального лечения. Напротив, при отсутствии симптомов воспаления у пациентов репродуктивного возраста, отягощенном гинекологическом анамнезе, патологии беременности и тому подобное, отрицательных результатах лабораторного обследования на облигатные патогенные и другие условно-патогенные микроорганизмы, высокие титры микоплазм при культуральном исследовании свидетельствуют о необходимости санации с использованием комплекса лекарственных препаратов с целью сохранения репродуктивной функции пациентов.

Известно, что большинство штаммов микоплазм устойчивы к бензилпенициллину, неомицину, ампициллину, сульфаниламидам и цефалоспоринам, рифампицину, налидиксовой кислоте. В литературе описаны мультирезистентные штаммы возбудителя. На основании результатов обследования 584 пациентов с применением

тест-систем «МИКОПЛАЗМА ДУО» В.Е. Маликов и соавт. (2005) сделали вывод о чувствительности штаммов *M. hominis* к доксициклину и пристиномицину* в 90–100%, к тетрациклину и джозамицину в 80–95%, к офлоксацину в 70–80%. Для *U. urealyticum* высокая чувствительность наблюдалась к доксициклину, тетрациклину (90–100%), а также к джозамицину (85–95%). Эффективность эритромицина составила от 15% до 60% при выделении *M. hominis* и *U. urealyticum*.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований отечественных и зарубежных авторов, вопросы, касающиеся эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики и тактики ведения пациентов с выявленными высокими титрами генитальных микоплазм, остаются на стадии изучения. Многие аспекты урогенитальных заболеваний, ассоциированных с микоплазмами, вызывают дискуссию между врачами смежных специальностей: дерматовенерологами, акушерами-гинекологами. В частности, остается открытым вопрос о тактике ведения беременных женщин, у которых при культуральном обследовании обнаруживают титры микоплазм >104 ЦОЕ/мл. Очевидно, что в каждом конкретном случае необходимо принимать индивидуальное решение с учетом соотношения возможной пользы от проводимого лечения и риска осложнений здоровья матери и ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Башмакова М.А., Савичева А.М. Генитальные микоплазмы и микоплазменные инфекции // Трудный пациент. – 2006. – № 2. – С. 2–7.

Дубенский В.В., Кузнецов В.П. Интерфероны в комплексном лечении остроконечных кондилом // ИППП. – 1999. – № 1. – С. 24–25.

Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем – М.: Мед. лит., 2003. – 272 с.

Кисина В.И., Загребина О.С., Мешков В.В. и соавт. Современное состояние вопроса о значении *Ureaplasma urealyticum* в генезе урогенитальных заболеваний // ИППП. – 2002. – № 1. – С. 8–18.

Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. – М.: Авиценна, ЮНИТИ, 1995. – 317 с.

Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. Невынашиваемость беременности: этиопатогенез, диагностика и лечение. Учебное пособие. – СПб.: ООО «Издательство „Научная литература"», 2002. – 59 с.

Кубанова А.А., Юцковская Я.Д., Юцковский А.Д. Клинико-эпидемиологические аспекты уреаплазменной инфекции урогенитального тракта жителей Приморского тракта // Вестн. дерматол. – 2001. – № 6. – С. 43–46.

Липова Е.В. Урогенитальные инфекции женщин: методологические, клинико-лабораторные подходы к диагностике и терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 64 с.

Маликов В.Е., Гиммельфарб Е.И., Голубева Т.Н. и др. Урогенитальный микоплазмоз: эффект стандартизации методов культуральной диагностики // Вестн. последипломного образования. – 2005. – № 1. – С. 10.

Малова И.О. Особенности уреаплазменной инфекции урогенитального тракта у девочек // Вестн. дерматол. – 1999. – № 6. – С. 77–79.

Методические материалы ЦНИКВИ по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и заболеваний кожи. Протоколы ведения больных. – М., 2003. – 447 с.

Определитель бактерий Берджи: В 2 т. – М.: Мир, 1997. – Т. 2.

Bebear C., Renaudin H. Les mycoplasma genitaux: principe d/ isolement et d/ identification // Feuil. Biol. – 1996. – Vol. 27. – P. 19–23.

Burstein G.R., Zenilman J.M. Nongonococcal urethritis – a new paradigm // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 28. – P. 66–73.

Gram L.F., Zapata M.O., Toy E.S. et al. Genitourinary infections and their association with preterm labor // Am. Fam. Physician. – 2002. – Vol. 65. – P. 241–248.

Koch A., Bilina A., Teodorowicz L. et al. Mycoplasma hominis u Ureaplasma urealyticum in patients with sexualy transmitted diseases // Wien. Klin. Wochenschr. – 1997. – Vol. 109. – P. 584–589.

Paul V.K., Gupta U., Singl M. et al. Association of genital mycoplasma colonization with low birth weight // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1998. – Vol. 63. – P. 109–114.

Sahoo B., Bhandari H., Sharma M. et al. Role of the male partner in the lower genitourinary tract infection of female // Indian. J. Med. Res. – 2000. – Vol. 112. – P. 9–14.

Shimada M., Kotani T., Ohtaki S. et al. Clinicobacteriological studies on the nine cases with upper genital tract Mycoplasma hominis infection // Centr. Lab. for clinical investigation. Kansenshogaku Zasshi. – 1999. – Vol. 73. – P. 646–651.

Takamizawa S., Okazaki T., Machida T. A study of Ureaplasma urealyticum pathogenicity in human genitourinary tract // Kansenshogaku Zasshi. – 1991. – Vol. 65. – P. 1355–1360.

Taylor-Robinson D. The role Ureaplasma urealyticum // Int. J. STD AIDS. – 1998. – Vol. 9. – P. 123–124.

Yoshida T., Deduci N., Ito M. et al. Quqntitative detection of Mycoplasma genitalium from first pass urine of men with urethritis and asymptomatic men by real-time PCR // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1451–1455.

Глава 20

Бактериальный вагиноз

В последнее десятилетие в РФ и за рубежом возрастающее клиническое значение приобрели инфекции, обусловленные условно-патогенной микрофлорой мочевыводящих путей. Результаты исследований продемонстрировали увеличение удельного веса данных заболеваний в структуре инфекций у женщин, которые составили 77,0% среди 488 пациенток с верифицированным диагнозом УГИ [Липова Е.В., 2004].

В практике дерматовенерологов и акушеров-гинекологов наиболее часто встречают инфекционную патологию нижнего отдела мочеполовой системы — БВ. К устаревшим синонимам БВ относят «неспецифический вагинит», «гарднереллезный вагинит», «*haemophilus vaginalis*». Большинство исследователей характеризуют синдром БВ выделениями из влагалища с неприятным запахом при минимальной воспалительной реакции или ее отсутствием со стороны слизистой оболочки мочевыводящих путей.

Первоначально наиболее существенным этиопатогенетическим компонентом БВ была *Gardnerella vaginalis*, впервые выделенная H.L. Gardner и Dukes в 1953 году из мочи мужчины с неспецифическим уретритом, а затем из цервикального канала женщины — полового партнера. До 1955 года любой воспалительный процесс во влагалище, не являющийся гонореей, трихомониазом или кандидозом, считали неспецифическим вагинитом. Описанный впервые H.L. Gardner новый микроорганизм изначально отнесли к *Haemophilus vaginalis* и этим термином широко пользовались до 1961 года, когда было обнаружено, что при культивировании изучаемому микроорганизму не требуются факторы роста (X-фактор, Y-фактор), необходимые для роста гемофилов. Дальнейшее исследование показало морфологическое сходство с коринебактериями, в результате чего был предложен термин *Corynebacterium vaginale*. Однако в ходе изучения таксономических признаков *Corynebacterium vaginale* были получены доказательства того, что данный микроорганизм не является представителем рода *Corynebacterium*. И только в 1980 году после определения структуры клеточной стенки ферментативных свойств, ДНК-гибридизации, результатов электронно-микроскопических исследований было предложено выделить изучаемые бактерии в новый самостоятельный род *Gardnerella* (в честь ученого Herman Gardner), вид *Gardnerella vaginalis*. Возник новый термин, обозначающий заболевание: *Gardnerella vaginalis* — гарднереллез. В 1982 году

Blackwell и соавт. предложили другой термин — анаэробный вагиноз, характеризующий особенности биоты (превалирование анаэробных микроорганизмов) и отсутствие воспалительной реакции со стороны слизистых оболочек мочевыводящих путей.

В настоящее время в соответствие с определителем бактерий Берджи (1997) род *Gardnerella* определяют как грамположительный либо грамотрицательный, соответственно включенный в группу грамположительных или грамотрицательных бактерий (неспорообразующие неправильной формы палочки). Бактерии плеоморфны, их диаметр около 0,5 мкм и длина 1,5–2,5 мкм, они не имеют капсул или эндоспор, неподвижны, являются факультативными анаэробами, каталазо- и оксидазоотрицательны; хемоорганотрофы; метаболизм бродильного типа; гидролизуют гиппурат и гемолизируют кровь человека.

Дальнейшее изучение гарднереллеза достоверно продемонстрировало, что *Gardnerella. vaginalis* можно обнаружить не только у пациентов с развившимся БВ, но и у приблизительно 40% практически здоровых женщин. Уже в 1980 году Spiegel R.L. и соавт. установили, что количество анаэробных бактерий (*Bacteroides spp., Peptococcus spp., Eubacterium spp.*) повышается в 1000 раз и более на фоне уменьшения или резкого подавления лактобацилл. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что *Gardnerella vaginalis* — не единственный возбудитель заболевания, а только лишь в ассоциации другими анаэробными микроорганизмами может вызвать развитие БВ. Таким образом, БВ необходимо рассматривать как полимикробное заболевание.

Окончательно термин бактериальный вагиноз (БВ) был принят в 1984 году на первом Международном симпозиуме по вагинитам в Швеции после систематизации и анализа всех клинических и микробиологических данных. Название «бактериальный» означает резкое повышение количества аэробных и анаэробных бактерий с преобладанием последних на 5–6 порядков, «вагиноз» — отсутствие клинических признаков воспалительной реакции со стороны слизистых оболочек мочевыводящих путей и отсутствие лабораторных признаков воспаления (лейкоцитарная реакция при микроскопии отделяемого мочеполовой системы).

КОДЫ ПО МКБ-10

В МКБ-10 отсутствует БВ как самостоятельная нозологическая единица. Данный симптомокомплекс может быть включен согласно МКБ-10 в группы:

N 89.5. Бели неуточненные — как инфекционные.

N 76. Другие виды воспаления влагалища и вульвы.

Однако в таком случае определение БВ как невоспалительного инфекционного синдрома недостаточно корректно, что свидетельствует о необходимости дальнейшего комплексного изучения этиопатогенеза БВ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

До настоящего времени этиологическая структура БВ остается до конца не изученной. Накопленные за последние десятилетия результаты клинико-лабораторных сопоставлений позволяют рассматривать БВ как один из клинических вариантов проявления дисбактериоза в целом. В настоящее время термином «дисбактериоз» согласно ОСТу 91500.11.0004-2003 называют клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризующийся изменением количественного и/или качественного состава нормобиоты, метаболическими и иммунными нарушениями с клиническими проявлениями. Нормобиота, нормоценоз, эубиоз — синонимы современного термина «микроэкология», включающего не только данные о качественном и количественном составе популяций микробиоты отдельных органов и систем макроорганизма, но и информацию об их биохимическом, метаболическом и иммунологическом состоянии.

Баланс микроэкологии достоверно и убедительно свидетельствует о полном здоровье [Топчий Н.В., 2007].

Таким образом, баланс микроэкологии мочеполовой системы свидетельствует о здоровье, дисбаланс — о заболевании. Несмотря на большое количество исследований как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных изучению качественного и количественного состава нормобиоты мочевыводящих путей женщин, строгих значений нормы не существует. Результаты различных исследований варьируют в больших пределах, что, очевидно, связано с использованием разных питательных сред, методов культивирования, различиями в технике выделения, времени транспортировки клинического материала в лабораторию, учетом результатов и др. [Кейт Л.Г. и др., 1988]. Следует также принимать во внимание, что влагалищная микробиота строго индивидуальна и даже в состоянии нормы подвергается определенным изменениям в зависимости от возраста, физиологического состояния, фазы менструального цикла и др. Кроме того, понятие нормы может быть индивидуальным для различных возрастных, этнических, географических групп [Larsen B. et al., 1976; Galask R.P. et al., 1976; Larsen B., 1993; Bartlet J.G. et al., 1984; Overmann B.A., 1993].

В целом по результатам многочисленных исследований нормальную микробиоту мочевыводящих путей женщин детородного возраста характеризуют большим разнообразием бактерий, жизнедеятельность которых во многом зависит от их способности к адгезии на клетки вагинального эпителия и возможности конкуренции между собой за места обитания и продукты питания [Larsen B., 1993; Menta A. et al., 1995]. Микробиота влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста включает широкий спектр аэробов, микроаэрофилов, факультативных и облигатных анаэробов. Чаще всего выделяют микроаэрофильные, продуцирующие H_2O_2 (71–100%) [Соловьева И.В., 1987], реже анаэробные (5–30%) грамположительные палочки — представители рода *Lactobacillus* [Hillier S.L. et al., 1993]. В 30–90% случаев обнаруживают представителей группы *Peptostreptococcus*, в 12% случаев выявляют *Bifidobacterium spp.*, в 10–25% — *Clostridium*, до 25% — *Propionibacterium*, в 9–13% — *Bacteroides spp.*, в 10–40% — *Fusobacterium spp.*, в 31% — *Porphyromonas spp.*, у 60% — *Prevotella spp.*, в 5–12% — *Bacteroides fragilis* [Moberg P. et al., 1978; Larsen B., 1993]. В редких случаях (0–5%) в отделяемом влагалища обнаруживают виды *Mobiluncus* [Moberg P. et al., 1978; Berg A.O. et al., 1984; Harnmann R. et al., 1987; Ohashi A., 1998].

Среди факультативно-анаэробных микроорганизмов часто выделяют каталазопозитивные, коагулазонегативные *Staphylococcus saprophyticus* (62%), *Streptococcus spp.* (стрептококки группы *viridas*, *альфа* или *гамма*), гемолитические, стрептококки серологической группы В (*Streptococcus agalactiae*) и стрептококки группы D, непатогенные коринебактерии присутствуют у 30–40%, *E. coli* выделяют у 5–30% женщин [Paavonen J., 1980; Ross J.M. et al., 1980; Bartlett J.G. et al., 1987]. Другие энтеробактерии — *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* — встречают менее чем у 10% здоровых женщин.

По данным Barlett J.G. и соавт. (1977), в 1 г влагалищного материала здоровой женщины в среднем регистрируют 108,1 аэробных и 109,1 анаэробных колониеобразующих единиц (КОЕ). Проведенные в ЦНИКВИ Минздрава РФ в 1998 году исследования с помощью метода хромато-масс-спектрометрии продемонстрировали наличие до 25 видов аэробных и анаэробных микроорганизмов во влагалище практически здоровых женщин в возрасте от 18 до 35 лет [Пособие для врачей, 1998]. Соотношение анаэробных и аэробных микроорганизмов в нормальной микробиоте составляло приблизительно 10:1, что согласуется с результатами, полученными ранее [Sautter R.L. et al., 1980; Wilks M. et al., 1984]. Среди всех выделенных микроорганизмов 20% составляли лактобациллы, остальные микроорганизмы были представлены в незначительном количестве, при этом количе-

ственные соотношения между видами были непостоянны и весьма динамичны, что свидетельствует об индивидуальном составе нормальной микробиоты здоровых женщин. Подобные результаты были получены ранее зарубежными исследователями, которые обнаружили превалирование лактобактерий в вагинальном микробиоценозе и отметили, что в норме число лактобактерий может достигать 109 КОЕ/мл [Corbach S.L. et al., 1973; Eshenbach D.A. et al., 1989]. Колонизируя слизистую влагалища, лактобактерии участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым резистентность биотопа влагалища [Corbach S.J. et al., 1973; Eshenbach D.A., 1989; Brown W.J. et al., 1982; Skarin A. et al., 1987]. Вместе с тем в последние годы появились сообщения об участии лактобацилл в развитии эндокардита, сепсиса, менингита, пиелонефрита, которые также могут выявляться при амнионите и эндометрите в родах [Данилов А.Ю. и др., 1989; Cox S.M., 1986]. В связи с представленными фактами, по мнению Пшеничниковой Т.Я. (1991), возникает необходимость пересмотра классических представлений о роли различных микробных факторов в развитии воспалительных процессов мочевыводящих путей женщин.

На основании большого количества микробиологических исследований [Анкирская А.С., 1995; Акопян Т.Э., 1996; Муравьева В.В., 1997; Анкирская А.С. и др., 1998; Макарова Л.Н., 2000] установлена ведущая роль облигатно-анаэробных микроорганизмов при БВ на фоне разнообразной условно-патогенной микробиоты мочевыводящих путей. В результате культуральных исследований [Муравьева В.В., 1997] у женщин с БВ были выделены микроорганизмы 18 видов, в среднем из вагинального отделяемого от одной пациентки выделяли 2,8 штамма строгих анаэробов, и их суммарный титр превышал 109 КОЕ/мл. По мнению многих исследователей, при БВ в 10–100% случаев выделяют *Gardnerella vaginalis* [Кира Е.Ф., 1995; Duks C.D., 1955; Dunkelberg W.E. et al., 1970; Gardner H.L; Totten P.A. et al., 1982; Spiegel C.A., 1991]. В 1996 году H. Mikamo и соавт. определили спектр микроорганизмов, ассоциированных с БВ. Авторы считают, что возбудителями БВ могут быть следующие микроорганизмы: *Gardnerella vaginalis, Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp., Prevotella spp., Mobiluncus spp.*, а также условно-патогенные *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus faecalis*, так как именно эти микроорганизмы чаще всего выделяют у 100 обследуемых женщин с клинической симптоматикой БВ.

Однако, несмотря на многочисленные работы, ни один из исследователей не смог выделить микроорганизм, который постоянно присутствовал бы при БВ.

Окончательно этиологическая роль *Gardnerella vaginalis* остается неизученной до настоящего времени. Ряд авторов выделяли *Gardnerella vaginalis* у 5–60% практически здоровых женщин [Акопян Т.Э., 1996; Totten P.A. et al., 1982; Leighton P.M., 1982; Hovme U.B. et al., 1985; Masfari A.N. et al., 1986; Hiller S.I. et al., 1993]. Более того, L.A. Vontver и соавт. в 1981 году при исследовании здоровых женщин и пациенток, больных анаэробным вагинитом, выделяли *Gardnerella vaginalis* с одинаковой частотой в обеих группах обследованных — 33%.

Пристальное внимание исследователей *Gardnerella vaginalis* вызывает в связи с полученными данными о возможном участии их в канцерогенезе [Platz-Christensen J.J. et al., 1994; Rocita W. et al., 1997]. Более того, обнаружена эпидемиологическая связь БВ с неопластическими процессами шейки матки. Установлено, что продукты метаболизма облигатных анаэробов — нитрозамины — коферменты канцерогенеза и могут быть одной из причин развития рака шейки матки [Soper D.T., 1993].

Стремительное развитие лабораторных технологий привело к созданию молекулярно-генетических методов исследования, благодаря которым появилась возможность идентифицировать труднокультивируемые микроорганизмы —

Atopobium vaginae, *Mycoplasma genitalium* и др. В 1992 году английские ученые Collins M.D. и Walbanks S. впервые предложили название рода *Atopobium*, объединяющего описанные ранее другими исследователями *Lactobacillus minutus*, *Lactobacillus rimae* и *Streptococcus parvulus*.

При обнаружении в отделяемом влагалища *Atopobium vaginae* его рассматривали как представителя нормобиоты, поскольку при стандартных лабораторных исследованиях показатели пациенток находились в пределах нормы. Однако в процессе дальнейших наблюдений была установлена связь *Atopobium vaginae* с БВ. Методом ПЦР данный микроорганизм был выявлен у 70,0–82,5% женщин с верифицированным диагнозом БВ [Плахова К.И., 2007; Ferris M.J., 2004].

В процессе культивирования *Atopobium vaginae* дает медленный рост очень мелких сероватого цвета без гемолитической активности колоний, не визуализирующихся при стандартном просмотре среди колоний других микроорганизмов. Под микроскопом колонии *Atopobium vaginae* представляют собой мелкие (0,6–0,9 мкм) плеоморфные неподвижные грамположительные бактерии, располагающиеся отдельно, парно или в виде коротких цепочек. В соответствии с данными Ferris M.J. et al. (2007) *Atopobium vaginae* – облигатный анаэроб. *Atopobium vaginae* обладает небольшой перекись-продуцирующей способностью, поэтому и была первоначально отнесена к роду *Lactobacillus*. Кроме того, обнаружена способность *Atopobium vaginae* продуцировать патологические амины, которые в свою очередь служат источником питания для анаэробных микроорганизмов, ассоциированных с БВ.

Таким образом, этиологическая структура БВ многообразна и до конца не изучена. Клинический интерес представляет не только качественная и количественная характеристика микробиоты влагалища у женщин с БВ, но в большей степени количественные соотношения между представителями нормобиоты и условно-патогенной биоты для выявления наиболее значимого этиологического агента и адекватного выбора лекарственной терапии в соответствии с принципом «необходимости и достаточности».

БВ – одна из наиболее распространенных вагинальных инфекций. По данным различных авторов, БВ встречается у женщин репродуктивного возраста в 4–61% случаев [Акопян Т.Э., 1996; Анкирская А.С., 1998; Коршунов В.М., 1999; Полищук Н.А., 2001; Кулаков В.И., 2002; Дмитриев Г.А., 2003; Cook R.L., Redonto-Lopez V. et al., 1992; Hillier S.L. et al., 1993]. Широкий диапазон показателей заболеваемости БВ свидетельствует о диагностических ошибках и ставит под сомнение качество клинико-лабораторных исследований при верификации диагноза БВ. Официальных статистических данных показателей заболеваемости БВ в РФ в настоящее время нет, поскольку в 1999 году в соответствии с рекомендациями ВОЗ БВ был выведен из числа ИППП. Однако, по данным различных исследователей, в том числе сотрудников Научного центра АГиП РАМН, БВ выявляют у 61% пациенток с клиническим признаками неспецифического кольпита преимущественно в раннем репродуктивном возрасте. По данным зарубежных исследователей, БВ регистрируют у 17–19% пациентов в группах планирования семьи, у 24–37% пациентов, находящихся на лечении в клиниках венерических болезней, у 15–37% беременных, у 61–87% женщин с патологическими белями [Levinson M.E. et al., 1977; Holmes K. et al., 1981; Cook R.L., Redonto-Lopez V. et al., 1992; Hillier S.L. et al., 1993]. Высокие показатели заболеваемости регистрируют у женщин, проживающих на территории с повышенным радиационным фоном.

Клиническая картина БВ, по мнению большинства исследователей, не имеет патогномоничных симптомов [Кудрявцева Л.В. и др., 2002; Липова Е.В., 2004; Bistolliti P. et al., 1986; Европейские стандарты диагностики и лечения ИППП, 2004]. Основной клинический симптом, по мнению исследователей РФ, Европы и США, – гомогенные с неприятным запахом выделения из влагалища, выявляемые

у 50% женщин с БВ. Поскольку подобные выделения можно обнаружить и при других УГИ, Cristiano L. et al. (1996) предложили исключить признак выделений из числа стандартных критериев, используемых для диагностики БВ. На основании собственных исследований Полищук Н.А. (2001) показала, что субъективные симптомы заболевания отмечают только 18,5% женщин с БВ. Напротив, по данным профессора Прилепской В.Н. (1999), клинические признаки заболевания обнаруживают у большинства больных женщин БВ и только в 24% случаев отмечается бессимптомное течение. Результаты исследований отечественных авторов весьма разноречивы, что, вероятно, связано с отсутствием выполнения всех необходимых тестов на БВ для установления диагноза (проба с 10% КОН, определение pH влагалища). Необходимо отметить, что в ряде случаев в практическом здравоохранении при верификации диагноза БВ игнорируются тесты по определению pH отделяемого влагалища и проба с 10% КОН. В подобных ситуациях диагноз БВ основывают на двух «главных» критериях — наличие выделений из влагалища и обнаружение «ключевых клеток» при микроскопии мазков, окрашенных по Грамму. Такой подход к верификации БВ неизбежно приводит к диагностическим ошибкам. Как известно, выделения наблюдают в среднем только лишь у 50% женщин с БВ, обнаружение «ключевых клеток» имеет диагностическое значение в том случае, если их количество в препарате более 20%. Кроме того, недостаточно высокая профессиональная квалификация врача клинической лабораторной диагностики не позволяет провести дифференциацию «ключевой» и «ложноключевой» клетки (рис. 20-1, 20-2). Очевидно, что в диагностике БВ допускают как гипердиагностические, так и гиподиагностические ошибки.

Официальных статистических данных о частоте бессимптомного течения БВ в РФ нет, в Европе и США заболевание регистрируют в 50% случаев. Ряд исследователей отмечают жалобы на зуд и дизурические явления у 15,9–22,9% женщин с БВ [Акопян Т.Э., 1996]; обильное менструальное кровотечение, боли внизу живота [Кубанова А.А. и др., 1996]. Как правило, во всех доступных работах выявляют поражение слизистой оболочки влагалища при БВ.

Многочисленные исследования как отечественных, так и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что БВ может быть причиной различных нарушений течения беременности, послеродовых осложнений. Частота преждевременных родов у женщин с БВ в 2,3–5,5 раз выше, чем у здоровых беременных. При этом у 70% женщин преждевременная родовая деятельность начинается с преждевременного излития околоплодных вод. При исследовании цервикальной слизи беременных с

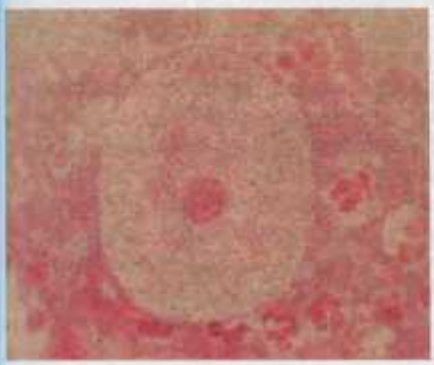

Рис. 20-1. «Ключевая клетка». Окраска по Граму, увеличение х1000. На поверхности эпителиальной клетки большое число мелких грамотрицательных палочек.

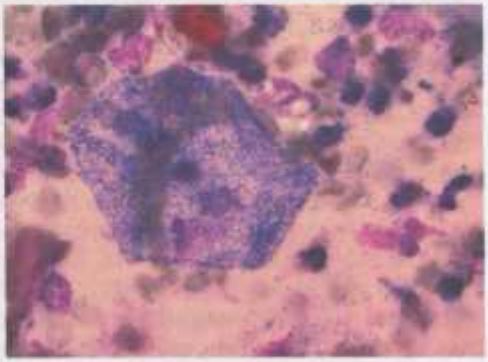

Рис. 20-2. «Ложноключевая клетка». Больная В., 28 лет. Окраска по Романовскому–Гимзе, увеличение х1000. На поверхности эпителиальной клетки большое число мелких палочек, элементы воспаления.

БВ были выявлены высокие концентрации постангландинов Е2 и F2a, при достижении критических концентраций которых начинается родовая деятельность [Акопян Т.Э., 1996]. Доказано, что БВ связан с гистологически подтвержденным хорионамнионитом, послеродовым эндометритом, инфицированием раневой поверхности после операции кесарева сечения.

При обследовании 109 женщин с верифицированным диагнозом БВ было установлено бессимптомное течение у 67,9% женщин, многоочаговость поражений у 82,5% больных с вовлечением в инфекционный процесс уретры и/или ампулы прямой кишки. Выделены наиболее характерные жалобы: выделения с неприятным запахом у 68,8%, чувство дискомфорта в области гениталий у 57,8%, в области ампулы прямой кишки у 11,9%, нарушения мочеиспускания у 19,3%, зуд и/или жжение у 10,1% [Липова Е.В., 2004].

Остаются окончательно не изученными вопросы, касающиеся частоты и степени вовлечения в воспалительный процесс при БВ уретры, цервикального канала, ампулы прямой кишки. По мнению ряда исследователей, БВ почти всегда сопровождается колонизацией/инфицированием уретры [Пособие для врачей, 1998; Кейт Л.Г., 1988], вероятно, в данных случаях развивается бессимптомная бактериурия. По нашим данным, уретрит, ассоциированный с БВ, диагностируют у 19,3% женщин с БВ, проктит – у 11,9% женщин [Липова Е.В., 1996]. В этой связи возможные причины рецидивов БВ у женщин – отсутствие полноценной топической диагностики и, соответственно, некорректный выбор лекарственной терапии (без учета локализации инфекта). В настоящее время существуют единичные публикации, в которых приводят данные об обнаружении *Gardnerella vaginalis, Mobiluncus, Mycoplasma hominis* в отделяемом прямой кишки у женщин, мужчин и детей [Holst E. et al., 1987], при этом у женщин данные микроорганизмы присутствуют в прямой кишке значительно чаще. При изучении отделяемого прямой кишки Hellen A. et al. (1988) выделила *Mobiluncus* у 53% женщин с БВ и только у 8% здоровых женщин.

Неизученным также остается вопрос о половом пути передачи БВ. В обзоре Edwards S. (1996) приводит данные о частоте выделения *Gardnerella. vaginalis* в случайной выборке мужчин – 7,2–8,0%, при некандидозных баланопоститах *G. vaginalis* выделяется в 31,0% случаев, часто в ассоциации с сопутствующими анаэробами, из них в 75,0% случаев с *Bacteroides spp.* Kinghon и соавт. (1999) высказывают мнение, что *Gardnerella vaginalis* передается половым путем и с высокой частотой выделяется из уретры и мочи мужчин – половых партнеров женщин с БВ; также половой путь передачи БВ подтверждают результаты наблюдений многих других исследователей [Sobel J.D., 1990; Mardh P.A. et al., 1994; Gardner H. et al., 1995]. Villegas H. (1997) при исследовании образцов спермы половых партнеров женщин с БВ доказал способность гарднерелл к колонизации нижних отделов половых путей мужчин, что может быть причиной реинфекции у женщин. В пользу полового пути передачи также свидетельствует одновременное выделение *Gardnerella vaginalis* из половых путей женщин, страдающих БВ, и от их сексуальных партнеров; высокая частота реинфекций у излеченных женщин, половые партнеры которых не лечились; достоверные случаи заболевания БВ женщин после половых контактов с мужчинами, у которых обнаружены *Gardnerella vaginalis*. В то же время другие авторы [Саидова З.А., 2001; Thomasson J.L., 1991], основываясь на результатах наблюдений за супружескими парами и подростками, имеющими регулярные половые сношения, не обнаружили статистически достоверной передачи БВ половым путем и, более того, попытки лечения половых партнеров не уменьшили число рецидивов заболевания. По нашим данным, у 14,0% мужчин – постоянных половых партнеров женщин с БВ в отделяемом уретры обнаружены типичные «ключевые клетки», в 78,9% случаев III–IV степень бактериального обсеменения, у 33,3% мужчин – жалобы на чувство дискомфорта в области

наружных гениталий. При сравнительном анализе эффективности терапии БВ в двух группах женщин, разделенных в зависимости от наличия или отсутствия лечения постоянных половых партнеров, было установлено, что рецидивы БВ отмечают в 4 раза чаще в группе женщин, половые партнеры которых не получали лечение [Липова Е.В., 2004]. Данный факт свидетельствует в пользу возможности полового пути БВ при определенных условиях, но возможность верификации анаэробного баланопостита и/или уретрита во многом зависит от качества клинико-лабораторного обследования.

Согласно Приказам Минздрава РФ в РФ диагноз БВ устанавливают на основании клинико-лабораторных сопоставлений [критерии Amsel R. et al., 1983; Дмитриев Г.А. и др., 2007], в странах Европы — на основании критериев Amsel R. et al. (1983) и Nugent R.P. et al. (1993) [Европейские стандарты диагностики и лечения ИППП, 2003], в США — на основании критериев Amsel R. et al. (1983) и Nugent R.P. et al. (1993), ДНК-зондов, основанных на высоких концентрациях *Gardnerella vaginalis*, ограниченно используют Pap-мазки (CDC, 2002).

Критерии R. Amsel включают (1983):

- ✧ гомогенные выделения в заднем своде влагалища;
- ✧ увеличение pH более 4,5;
- ✧ положительный аминный тест (проба с 10% KOH);
- ✧ наличие более 20% «ключевых клеток» в препарате.

Диагноз БВ верифицируют при обнаружении трех из четырех перечисленных признаков. Разные авторы по-разному оценивают диагностическую ценность перечисленных критериев.

Известно, что в норме pH влагалища здоровых небеременных женщин составляет 3,8–4,5 [Mard P.A., 1993]. Анкирская А.С. (1995) на основании многолетних исследований характеризует критерий pH как высокочувствительный диагностический признак БВ. В то же время ряд авторов отмечает, что повышение pH влагалища, не связанное с БВ, наблюдается при обследовании женщин во время менструации, в течение двух дней после полового контакта, а также в пре- и постменопаузальные периоды [Колуканов И.У. и др., 1997; Кубанова А.А. и др., 1998; Коршунов В.М. и др., 1999; Sagawa T. et al., 1995; Cailloet J.C. et al., 1997].

Положительный аминный тест свидетельствует о наличии летучих патологических аминов, продуктов жизнедеятельности неспрообразующих анаэробов. *Gardnerella vaginalis* способствует росту анаэробов и тем самым увеличивает концентрацию патологических аминов во влагалищном секрете. Анкирская А.С. (1997) отмечала, что чувствительность аминного теста достигает 90%. Naher A. et al. (1994) — 81%. Тейлор-Робинсон Д. и Рентон А. (1998) регистрировали положительный аминный тест у 40–80% женщин с БВ и оценивали его как весьма специфичный. Результаты исследований Кира Е.Ф. с соавт. (1995) продемонстрировали чувствительность аминного теста — 88%, и, напротив, его невысокую специфичность — 43%. По мнению Aoki Y. et al. (1952), появление положительного аминного теста зависит от состава микробиоты влагалища: при полном доминировании *Gardnerella vaginalis* в составе вагинальной микробиоты аминотест будет отрицательным, при ассоциации с другими факультативными и облигатными анаэробами — положительным.

Наиболее чувствительным и специфичным методом большинство исследователей признают бактериоскопический метод (окраска мазков по Граму), его чувствительность по данным различных авторов колеблется от 80 до 100% [Кира Е.Ф., 1995; Муравьева В.В., 1997; Анкирская А.С., 1997; Thomasson J.L. et al., 1992; Hiller L., 1993; Тейлор-Робинсон и др., 1998; Tam M.T. et al., 1998]. До настоящего времени для обнаружения «ключевых клеток» исследуют отделяемое заднебокового свода влагалища [Акопян Т.Э. и др., 1997; Анкирская А.С., 1998]. На основании собственных исследований при обследовании с пациенток с БВ (109 пациенток)

нами установлено, что «ключевые клетки» в 65,0% наблюдений обнаруживают одновременно в двух (37,5%) или трех (27,5%) локализациях, в одном отделе мочеполовой системы – в 27,5% случаев. Заслуживает внимания факт выявления «ключевых клеток» в отделяемом уретры, эндоцервиксе или ампуле прямой кишки без обнаружения последних в отделяемом влагалища (22,5%). Это доказывает необходимость микроскопического исследования отделяемого всех возможных отделов инфицирования мочеполовой системы женщины. Более того, выявление «ключевых клеток» в уретре или ампуле прямой кишки определяет индивидуализацию лекарственной терапии и тактику ведения больной.

Однако более результативным и точным, по мнению ряда исследователей, считается иммуноморфологический метод [Edmunds P.N., 1962; Cano R.J. et al., 1983; Hansen W. et al., 1987; Cook R.L. et al., 1989]. На основании собственных исследований Макарова Л.Н. (2000) сделала вывод о том, что иммуноморфологический метод следует признать верифицирующим, однако и он недостаточно совершенен и имеет ряд ограничений, поскольку антигенная структура *Gardnerella vaginalis* до настоящего времени остается недостаточно изученной.

Многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов, а также экспертов ВОЗ продемонстрировали нецелесообразность использования бактериологического метода для диагностики БВ [Анкирская А.С., 1997; Муравьева В.В., 1997; Назарова Е.К., 1997; Акопян Т.Э. и др., 1999; Макарова Л.Н., 2000; ВОЗ, 1994; McCoy C.M. et al., 1995; Тейлор-Робинсон Д., 1998].

Несмотря на попытки разработчиков тест-систем для ПЦР-анализа внедрить в практическое здравоохранение молекулярно-генетические методы диагностики БВ, последние при чувствительности 100% обладали специфичностью только 45,8% [Макарова Л.Н., 2000]. Соответственно, в диагностическом отношении используемые в настоящее время молекулярно-генетические методы оказываются недостаточно пригодными для практического здравоохранения. Так, например, из-за высокой чувствительности *Gardnerella vaginalis* может быть определена в вагинальном секрете при нормальной степени обсемененности, характерной для здоровых женщин. Перспективно применение ПЦР в «реальном времени» с качественной и относительной количественной характеристикой нормобиоты и условно-патогенной биоты с определением соотношения между «маркерными» микроорганизмами. Данный диагностический способ выявления дисбаланса микробиоты, степени его выраженности и определения этиологически значимых условно-патогенных микроорганизмов в развитии дисбиотических процессов в конкретном эпитопе организма человека в настоящее время проходят завершающую стадию апробации.

ЛЕЧЕНИЕ

Многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов доказали необходимость и целесообразность комплексного, патогенетически обоснованного подхода к лечению УГИ. Поскольку в патогенезе УГИ, обусловленных условно-патогенными микроорганизмами, лежат или экзо- и эндогенные патогенетические факторы, или они способствуют длительному, хроническому течению с частыми обострениями и рецидивами, первоочередной задачей представляется выявление и по возможности – устранение факторов патогенеза. На основании тщательного клинико-анамнестического обследования устанавливается топика поражений, согласно которой разрабатывается комплекс терапевтических мероприятия.

Вторая задача – установление этиологической структуры заболевания с помощью комплексного лабораторного обследования. После идентификации возбудителей данного инфекционно-воспалительного процесса определяют чувствительность последних к лекарственным средствам, согласно которой назначают этиологическое лечение.

Основными лекарственными средствами для лечения факультативных и облигатных анаэробных бактериальных, а также протозойных инфекций мочевыводящих путей, в том числе БВ, служат препараты группы 5-нитроимидазола, активность которых была впервые установлена в 1956 году. Наиболее широко распространены в медицинской практике три препарата группы 5-нитроимидазола — метронидазол, тинидазол, орнидазол [Методические материалы ЦНИКВИ, 2003]. 5-Нитроимидазол оказывает прямое действие на факультативную и облигатную анаэробную биоту, микроаэрофиллы.

В последние десятилетия ряд авторов высказывают мнение об увеличении устойчивых к метронидазолу штаммов бактерий, простейших или о бактериальной инактивации препарата, приводящей к неуспеху лечения [Дмитриев Г.А. и др., 1994; Абдумаликов Р.А., 1995; Edvards D.I. et al., 1979; Ingham H.R. et al., 1979; Szarmach H. et al., 1983]. Напротив, Падейская Е.Н. (2004) считает, что «приобретенная лекарственная резистентность к 5-нитроимидазоле пока еще не является клинической проблемой, так как в организме при правильных дозировках (!) создаются сывороточные и тканевые концентрации препаратов, существенно превышающие минимальную подавляющую концентрацию и минимальную бактерицидную концентрацию, соответственно у анаэробных микроорганизмов резистентность к препаратам данной группы развивается редко. Вероятно, неуспех терапии объясняется прежде всего неверно установленным диагнозом, отсутствием топической диагностики и некорректной терапией. Препараты группы 5-нитроимидазола не только хорошо всасываются при введении ректально или вагинально, но и при этих путях введения оказывают прямое местное воздействие на возбудителя» [Падейская Е.Н., 2004]. Что касается БВ, то дискуссии в отношении приоритета местного лечения не возникает [Методические материалы ЦНИКВИ, 2003; Липова Е.В., 2003; Bistiletti P. et al., 1986].

В соответствии с Методическими материалами по диагностике и лечению наиболее распространенных ИППП, заболеваний кожи (2003) предпочтительны для лечения БВ местнодействующие средства:

- 2% крем клиндамицин 5,0 г (разовая доза) интравагинально 1 раз в сутки в течение 6 дней;
- 0,75% метронидазол гель 5,0 г (разовая доза) интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней.

При безуспешности лечения местнодействующими средствами применяют один из препаратов общего действия:

- метронидазол 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или однократно 2,0 г;
- тинидазол 2,0 г однократно;
- клиндамицин 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- орнидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней.

В период I триместра беременности допустимо применение 2% крема клиндамицин или 0,75% метронидазол геля (в тех же дозах). Начиная со II триместра беременности метронидазол назначают внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

В соответствии с Европейскими стандартами диагностики и лечения ИППП (2004) препарат первого выбора — метронидазол, применяемый внутрь по 400–500 мг 2 раза в день в течение 5–7 дней или метронидазол в однократной дозе 2,0 г. Отмечают возможность спонтанного выздоровления в 20–25% случаев. Авторы обращают внимание на то, что безопасность метронидазола для беременных окончательно не доказана, хотя в то же время нет опубликованных данных, отмечающих связь между приемом метронидазола и увеличением риска тератогенности [Czeizel A. et al., 1998; Caro-Paton T. et al., 1997].

Согласно Руководству по лечению ИППП (Центр по контролю за заболеваниями, 2002) рекомендуемы следующие схемы лечение:

- ✧ метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней;
- ✧ метронидозол гель 0,75% 5,0 г интравагинально 1–2 раза в день в течение 5 дней;
- ✧ клиндамицин крем 2% 5,0 г интравагинально на ночь в течение 7 дней.

В качестве альтернативы предлагают другие схемы:

- ✧ метронидозол 2,0 г внутрь однократно;
- ✧ клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней;
- ✧ клиндамицина овули 100 мг интравагинально на ночь в течение 3 дней.

При наличии симптомов БВ во время беременности рекомендуется лечение по следующим схемам:

- ✧ метронидазол 250 мг внутрь 3 раза в день в течение 7 дней;
- ✧ клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней.

На основании сравнительного анализа результатов исследования авторами получены противоречивые данные о том, снижает ли частоту неблагоприятных исходов беременности лечение бессимптомных женщин, имеющих низкий риск преждевременных родов (нерожавшие женщины). В одном исследовании отмечено снижение частоты недоношенности при лечении клиндамицином, в другом – снижение числа послеродовых инфекционных осложнений.

При неэффективности лечения целесообразно комплексное обследование у специалистов смежных специальностей с целью выявления факторов риска и по возможности их устранения, а также квалифицированное обследование половых партнеров для предотвращения реинфицирования от половых партнеров, страдающих малосимптомными формами анаэробного баланопостита и/или уретрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Абдумаликов Р.А. Комплексный способ терапии мочеполового трихомониаза: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 132 с.

Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и беременность // Акуш. и гин. – 1996. –№ 6. – С. 3–5.

Анкирская А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностика, лечение // Рус. мед. журн. – 1998. –№ 5. – С. 276–284.

Данилов А.Ю., Антипова Н.Б., Муравьева В.В. и соавт. Частота выделения микроорганизмов при хронических сальпингитах у женщин, страдающих бесплодием // Акуш. и гин. – 1989. – № 5. – С. 22–24.

Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 336 с.

Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем. – М.: БИНОМ, 2007. – 320 с.

Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. проф. В.Н. Прилепской.– М.: МЕДпресс, 1999. – 432 с.

Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. Учебное пособие. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 80 с.

Липова Е.В. Бактериальный вагиноз // Рус. мед. журн. – 1996. – Т. 4. – № 4. – С. 344–351.

Липова Е.В. Урогенитальные инфекции женщин: методологические, клинико-лабораторные подходы к диагностике и терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 64 с.

Липова Е.В., Хрзаян Р.С. Эффективность монотерапии бактериального вагиноза и урогенитального кандидоза тержинаном – комбинированным местнодействующим препаратом // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – Т. 6. – № 5. – С. 66–68.

Падейская Е.Н. 5-нитроимидазолы – анитмикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций // Консилиум. – 2004. – № 1. – Т. 6. – С. 32–40.

Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК-чипов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.. – М., 2007. – 19 с.

Полищук Н.А. Клинико-лабораторная характеристика бактериального вагиноза в сочетании с другими урогенитальными инфекциями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 23 с.

Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. – М.: Медицина, 1991. – 320 с.

Репродуктивное здоровье: В 2-х т. – Т. 1. – Общие инфекции: Пер. с англ. / Под ред. Л.Г. Кейта, Г.С. Бергера, Д.А. Эдельмана. – М.: Медицина, 1988. – 400 с.

Роль анаэробов в возниконовении урогенитальных инфекций. Пособие для врачей. – М., ЦНИКВИ МЗ РФ, 1998. – 16 с.

Сандова З.А. Бактериальный вагинит или бактериальный вагиноз? // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9. – № 9. – С. 15–17.

Соловьева И.В. Характеристика микрофлоры влагалища в норме и патологии: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 135 с.

Топчий Н.В. Проблема дисбиоза и здоровья семьи // Фарматека. – 2007. – № 20(154). – С. 46–52.

Bartlet J.G., Polk B.F. Bacterial flora of the vagina: guantitave study // Rev. Infect. Dis. – 1984. – Vol. 6. – P. 867–872.

Bartlett J.G., Moon N.E., Goldstein P.R. et al. Cervical and vaginal bacterial flora: ecologic niches in the female lower genital tract // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 130. – P. 658–661.

Berg A.O., Heidrich F.E., Fihn S.D. Estabiliching the caus of genitourinary symptoms in women in a family practice: comparison of clinical examination and comprehensive microbiology // JAMA. – 1984. – Vol. 251. – P. 620–625.

Brown W.J. Variations in the vaginal bacterial flora: a preliminary report // Ann. Intern. Med. – 1982. – Vol. 96. – N 6. – P. 931–934.

Caro-Paton T., Carvajal A., Martin de diego I. et al. Is metronidasole teratogenic? A meta-analysis // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1997. – Vol. 44. – P. 179–182.

Caro-Paton T., Carvajal A., Martin de diego I. et al. Is metronidasole teratogenic? A meta-analysis // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1997. – Vol. 44. – P. 179–182.

Center for Disease Control and Prevention Sexually transmitted disease treatment guidelines 2002 // MMWR. – 2002. – Vol. 51. – № RR-6.

Centers for Control and Prevention. Sexually transmitted disease guidelies 2002 // MMWR. – 2002. – Vol. 51. – № RR-6.

Collins M.D., Walbanks S. Comparative sequence analysis of the 16S rRNA genes of Lactobacillus miuitus, Lactobacillus rimae and Streptococcus parvulus: proposal for the creation of new genus Atopobium // FEMS Microdiol. Lett. – 1992. – N 95. – P. 235–240.

Corbach S.L., Menda K.B., Thadepalli H. et al. Anaerobic microflora of the cervix in healthy women // Am.Obstet.Gynecol. – 1973. – Vol. 117. – P. 1053–1055.

Cox S.M. Lactobacollemia of amniotic fluid origin // Obstet. and Gynecol. – 1986. – Vol. 68. – N 1. – P. 134–135.

Czeizel A., Rockenbauer M. A population based case-control teratologicstudy of oral metronidazole treatment during pregnancy // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1998. – Vol. 105. – P. 322–327.

Eshenbach D.A., Davick P.R., Williams B.L. et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing Lactobacillus species in normal women with bacterial vaginosis // J. Clin. Microbiol. – 1989. – Vol. 27. – P. 251.

Ferris M.J., Masztal A., Martin D.H. Use of species – directed 16S rRNA gene PCR primers for diction of Atopobium vaginae in patients with bacterial vaginosis // J. Clin. Microbiol. – Dec. – 2004. – P. 5892–5894.

Ferris M.J., Norori N., Zozaya-Hinchliffe M., Martin D.H. Cultivation-independent analysis of chang in bacterial vaginosis flora following metronidasole treatment // J. Clin. Microbiol. – Mar. – 2007. – P. 1016–1018.

Galask R.P., Larsen B., Ohm M. Vaginal flora and it is role in disease entities // Clin. Obstet. Ginecol. – 1976. – 19:1. – P. 61–81.

Gardner H., Dukes C.D. Hemophilus vaginalis vaginitis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – N 3. – P. 433–435.

Harnmann R., Kronibus A., Lang N. et al. Quantitativ stadies on the vaginal flora of asymptomatic women and patients wiht vaginitis and vaginosis // Zbl. Bakt. Hyg. A. – 1987. – Vol.265. – P. 151–461.

Hillier S.L., Krohn M.A., Rabe L.K. et al. The normal vaginal flora, H2 O2-prodacing lactobacilli and bacterial vaginosis in pregnant women // Clin. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 16 (Suppl.). – P. 273–281.

Holmes K., Spiegel C., Amsel R. Nonspecific vaginitis // Scand. J. Infect. Dis. – 1981. – Vol. 26. – P. 110–114.

Larsen B. Vaginal flora in health and disease // Clin. Obstet. Gunecol. – 1993. – Vol. 36. – N 1. – P. 107–121.

Larsen B., Markovetz A.J., Galask R.P. Quantitative alterations of the genital microflora of female rates in relation to eatrous cycle // J. Infect. Dis. – 1976. – N 134. – P. 486.

Levinson M.E., Carman L.C., Carrington E.R. et al. Quantitative microflora of the vagina // Am. Obstet. Gynecol. – 1977. – Vol. 127. – P. 80–85.

Mardh P.A. The vaginal ecosystem // Am. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 165. – N 4. – P. 1163–1168.

Menta A., Talwalkar J., Schetty C.V. et al. Microbial flora of the vagina // Microecology Ther. – 1995. – Vol. 23. – P. 1–7.

Moberg P. Eneroth P., Harlin J. et al. Cervical bacterial flora in infertile and pregnant women // Med. Microbial. Immunol. – 1978. – Vol.165. – P. 139–142.

Nugent R.P., Krohn M.A., Hillerier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improvad by a standardized method of Gram stain interpretation // J. Clin. Microbiol. – 1991. – N 29. – P. 297–301.

Ohashi A. Clinicobacteriological study on microbial flora in the vaginal microbial flora according to the menstrual cycle // J. Ass. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 54. – N 7. – P. 321–330.

Overmann B.A. The vaginal as an ecology system. Current understanding and clinical applications // J. Nurse Midwifery. – 1993. – N 38. – P. 146–151.

Paavonen J. Physiology and ecology of the vagina // Scand. J. Infect. Dis. – 1980. – Vol. 40. – P. 31–35.

Ross J.M., Needhem J.R. Genital flora during pregnancy and colonization of the newborn // J. Roy. Souc. Med. – 1980. – Vol. 73. – № 2b. – P. 105–110.

Sautter R.L., Brown W.J. Seguential vaginal cultures from normal young women // J. Clin. Microbiol. – 1980. – Vol. 11. – P. 479–484.

Sobel J.D. Vaginitis in adult women // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 36. – N 10. – P. 745–752.

Spiegel R.L., Amsel R., Eschenbach D. et al. Anaerobic bacteria in non-specific vaginitis // N. Engl. J. Med. – 1980. – N 303. – P. 601.

Thomasson J.L., Gelbard S.M., Scaglione N.J. et al. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy // Am. J. Gynecol. – 1991. – Vol. 165. – P. 1210–1217.

Villegas H. Ultrastructural characteristics of Cardnerella vaginalis infections in the heterosexual couple // Arch. Androl. – 1997. – Vol. 39. – N 2. – P. 147–153.

Wilks M., Thin R.N., Tabagchall S. Quantitative bacteriology of the vaginal flora in genital disease // J. Med. Microbiol. –1984. – Vol. 18. – N 2. – P. 217–231.

Глава 21

Урогенитальный трихомониаз

Синоним – трихомониаз, трихомоноз.

Урогенитальный трихомониаз – заболевание мочеполовой системы, вызываемое простейшим одноклеточным паразитом *Trichomonas vaginalis*. Заболевание передается преимущественно половым путем, не имеет сезонного характера и поражает все слои населения. Протекает с минимальными клиническими проявлениями, поэтому часто трихомонады выявляют при профилактических осмотрах или при активном привлечении к обследованию половых партнеров больных трихомониазом. Трихомонадное носительство отмечают у 40–50% больных смешанной УГИ.

Урогенитальный трихомониаз занимает первое место в структуре ИППП, его удельный вес в 2001 г. составил 41,1%. Наибольшая заболеваемость урогенитальным трихомониазом зарегистрирована в 1995 г., что составило 343,9 случая на 100 000 населения, причем особой тенденции к снижению пика заболеваемости трихомонадной инфекцией в последующие годы не наблюдали. В 2001 г. она составила 303,1 на 100 000 населения. Лишь к 2006 г. наметилось заметное снижение уровня заболеваемости, составившие 199,5 случая на 100 000 населения. Несмотря на это, удельный вес урогенитального трихомониаза в структуре ИППП сохранялся в 2006 г. довольно высоким – 42,8%. Среди зарегистрированных больных соотношение мужчин и женщин составляет 1:4. Значительно меньшее число мужчин среди больных урогенитальным трихомониазом связано с недостаточной выявляемостью заболевания [Meri T. et al., 2000].

Существенную эпидемиологическую проблему представляют: преобладание при урогенитальном трихомониазе вялотекущих форм воспалительного процесса, трихомонадоносительство и резистентность к метронидазолу и другим протистоцидным препаратам [Васильев М.М., 1990; Прилепская В.Н., 2000; Кисина В.И., 2002; Bowden F. et al., 2000; Danne R. et al., 2003]. Крайне негативным обстоятельством выступает способность влагалищных трихомонад осуществлять незавершенный фагоцитоз различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и таким образом резервировать в себе гонококки, хламидии, уреаплазмы, микоплазмы и другие инфекционные агенты, которые могут длительное время персистировать в простейших и быть защищенными от воздействия антибиотиков в периоды лечения [Делекторский В.В. и др., 1985; Горина Е.Ю., 2002].

Трихомонады во влагалище у женщин впервые обнаружил A.F. Donne в 1836 г. Длительное время их рассматривали как сапрофиты, хотя И. Лазарович еще в 1870 г. указывал, что присутствие трихомонад во влагалище сопровождается воспалением и пенистыми выделениями. И лишь в начале XX в. была доказана патогенность трихомонад для женщин [Hoehne O., 1916] и мужчин [Capek A., 1927], а также установлен половой путь их передачи. В последующие годы активно изучали морфобиологические свойства влагалищной трихомонады, патогенез вызванного ими заболевания, были разработаны методы диагностики и эффективные противотрихомонадные препараты [Теохоров Б.А., 1959; Ляховицкий Н.С., 1966; Серов В.Н., 2003; Самохин В.Л., 2003; Баткаев Э.А., Рюмин Д.В., 2004; Липова Е.В., 2004; Honigberg B.M., 1961; Bauer H., 1964; Rendon J.G. et al., 1998].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Trichomonas vaginalis относится к царству высших протистов — *Protozoa*, классу жгутиковых *Flagella*, семейству *Trichomonadidae*, роду *Trichomonas*. В организме человека существует три вида трихомонад: *T. tenax* (*elongata*), *T. hominis* (*abdominalis*), *T. vaginalis*. В ротовой полости обитает *T. tenax*. При диспепсических расстройствах, обычно у детей и реже у взрослых, выделяют комменсал толстого кишечника — *T. hominis* [Клименко Б.В. и др., 2001].

T. vaginalis — одноклеточный простейший организм, имеющий пять жгутиков, четыре из которых расположены в его передней части, а пятый — внутри ундулирующей мембраны. *T. vaginalis* имеет овальную или округлую форму длиной 10 мкм и шириной 7 мкм. Внешний вид клетки меняется в зависимости от физико-химических условий среды и роста.

При исследовании в сканирующем электронном микроскопе Н.М. Овчинниковым и В.В. Делекторским (1986) установлено, что трихомонады имеют грушевидную, амебоидную или шаровидную форму. Четко видны 4 жгутика, которые идут одним пучком у основания, а затем делятся на четыре самостоятельных жгута (рис. 21-1), и ундулирующая мембрана с возвратным жгутиком (рис. 21-2).

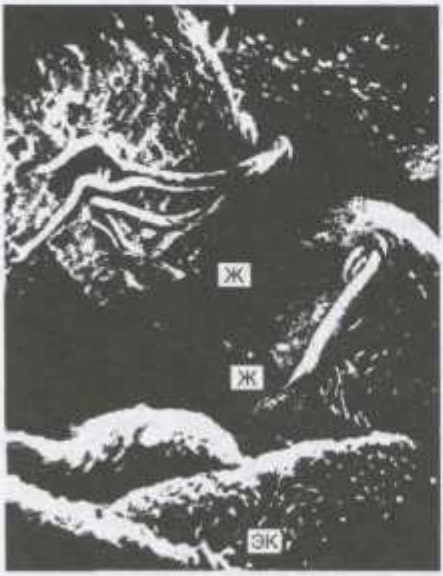

Рис. 21-1. Влагалищные трихомонады в сканирующем микроскопе (×25 000). Фото проф. В.В. Дилекторского. Ж — жгутики; ЭК — эпителиальная клетка.

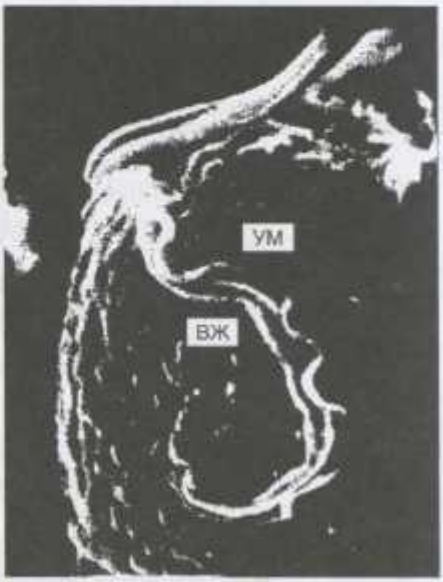

Рис. 21-2. Ундулирующая мембрана и возвратный жгутик влагалищной трихомонады (×40 000). Фото проф. В.В. Дилекторского. УМ — ундулирующая мембрана; ВЖ — жгутик.

Рисунки 21-1–21-3 печатаются из руководства «Кожные и венерические болезни» под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева (1999). Неблагоприятные условия для роста *T. vaginalis* способствуют трансформации амебоидной формы в овальную, так называемую безжгутиковую (амастиготную) форму, несколько напоминающую псевдоцисты.

Ядро *T. vaginalis* расположено в ее передней части и окружено пористой ядерной мембраной. Тонкий гиалин палочкоподобной структуры, который начинается в ядре и пересекает вдоль всю клетку, называют аксостилем. Он находится в задней части паразита, заканчиваясь острым концом, и способствует прикреплению паразита на эпителиальных клетках мочеполовых путей.

У живых клеток при световой микроскопии видны гранулы, которые продуцируют молекулярный водород и носят название гидрогеносом. Существуют два типа этих гранул: паракостальные и паракостилярные. Последние расположены вдоль аксостиля тремя параллельными рядами, что служит отличительной чертой *T. vaginalis*. Клеточный лизат имеет гидролазную активность и содержит лизосомоподобные структуры.

Считают, что *T. vaginalis*, как и многие другие простейшие, существует только как трофозоид, утративший стадию цистообразования. В настоящее время принято выделять несколько округлых форм влагалищных трихомонад, наблюдаемых при делении и фазах роста в культуре: без жгутиков, со жгутиками и делящимся ядром, со жгутиками и множественными ядрами. Скорее всего, это не стадии жизненного цикла *T. vaginalis*, а приспособительные варианты паразита при изменяющихся условиях внешней среды. Однако не исключено, что различные округлые формы отражают последовательные циклы деления микроорганизма. Доказано, что округлые формы морфологически отличаются от более мелких активных жгутиковых форм. Вероятно, они размножаются амитотическим почкообразованием, а не продольным делением, как типичные активные формы влагалищных трихомонад.

Несмотря на то что трихомонады по многим характеристикам напоминают других эукариот, они отличаются по энергетическому метаболизму и проявляют много общего с примитивными анаэробными бактериями. Гидрогеносомы окружены двойной мембраной и служат аналогами митохондрий более совершенных микроорганизмов, выполняя многие схожие метаболические функции. *T. vaginalis* демонстрирует черты, общие для всех анаэробов в отношении углеводного и энергетического метаболизма с набором ферментов, работающих как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Продукты метаболизма включают ацетат, лактат, малат, глицерол, CO_2, а в анаэробных условиях — водород.

T. vaginalis — облигатный паразит, потерявший способность самостоятельно синтезировать многие макромолекулы (пурины, пиримидины, липиды и др.), поэтому важнейшие питательные компоненты трихомонады получают из вагинального секрета при фагоцитозе эпителиоцитов и бактериальных клеток из состава симбионтной и условно-патогенной микрофлоры мочеполовых путей. Последнее обстоятельство диктует необходимость включения в культуральную среду для роста *T. vaginalis* всех важнейших макромолекул, витаминов и минералов. Для репродукции трихомонад особенно важна сыворотка крови, содержащая липиды, жирные кислоты, аминокислоты и следы металлов.

Трихомонады служат резервуаром сохранения патогенных микроорганизмов при смешанной инфекции. Гонококки и другие инфекционные агенты персистируют внутри трихомонад во время лечения микробной инфекции. На примере гонореи показано, что основной антибиотик пенициллин не действует на трихомонады, следовательно, он не будет действовать и на гонококки, находящиеся внутри трихомонад. Препараты, эффективные при трихомониазе, не действуют на гонококки [Овчинников Н.М., Делекторский В.В., 1980]. Внутри трихомонад гонококки могут размножаться настолько, что трихомонада гибнет, а гонококки освобождаются и

становятся внеклеточными. Возможно и другое: сама трихомонада выбрасывает гонококки. На рис. 21-3 показано, как один из гонококков без фагосомы освободился, а второй освобождается, но еще находится в фагосоме. Стенка трихомонады нарушается, но может и восстановиться. Представленная фотограмма получена при ультраструктурном анализе отделяемого уретры при рецидиве гонореи. Это подтверждает мнение, что при смешанной инфекции гонореи и трихомониаза влагалищные трихомонады представляют резервуар инфекционных агентов, отягощают заболевание и служат причиной рецидива сопутствующей трихомониазу болезни. С учетом широкого распространения гонорейно-трихомонадной инфекции ясно большое эпидемиологическое значение этого явления. При смешанной гонорейно-трихомонадной инфекции лечение проводят одновременно обеих инфекций или сначала трихомониаза, а затем гонореи. Этот принцип лечения необходимо использовать и при других смешанных протозойно-микробных заболеваниях.

Трихомонады быстро теряют жизнеспособность вне человеческого организма, так как не образуют ни цист, ни других устойчивых форм. Особенно губительно для них высушивание.

У женщин трихомонады обитают в основном во влагалище, откуда проникают в уретру, парауретральные ходы, бартолиновы железы, реже в мочевой пузырь, канал шейки матки.

T. vaginalis выделяет во внешнюю среду «клеточный разъединяющий фактор», который рассматривают как средство, с помощью которого паразит проникает в межклеточное пространство, и, разрыхляя ткань, способствует проникновению в субэпителиальные слои бактерий, что в итоге формирует очаг воспаления.

T. vaginalis способна избегать литического действия комплемента и клеточно-опосредованных реакций иммунного ответа хозяина, что бывает важнейшим аспектом патогенеза заболевания. Устойчивость влагалищных трихомонад к комплементу зависит от высокой концентрации в них ионов железа, которые паразит способен в избытке получать из крови. Известно, что ионы железа регулируют экспрессию протеазных белков, способствующих разрушению С3 компонента комплемента на поверхности микроорганизма, и позволяют паразиту избегать комплементзависимого лизиса.

Необходимо учитывать, что влагалищные трихомонады, подобно другим паразитам, секретируют высокоиммуногенные антигены, способные нейтрализовать антитела или цитотоксические Т-лимфоциты. Кроме того, *T. vaginalis* может сорбировать на своей поверхности белки плазмы (антигенная мимикрия), что не

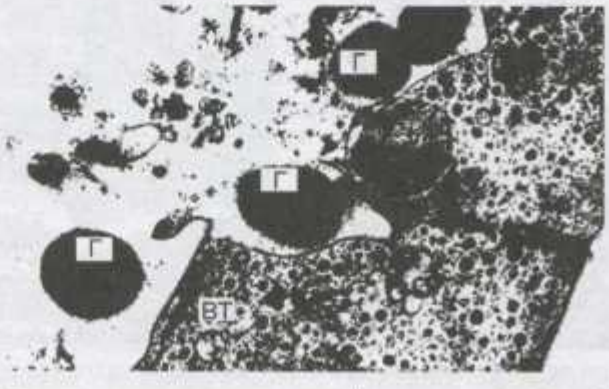

Рис. 21-3. Высвобождение гонококков из влагалищной трихомонады (экзоцитоз). Ультратонкий срез отделяемого уретры больного с рецидивом гонореи. ×8000. Фото проф. В.В. Дилекторского. ВТ — влагалищная трихомонада; Г — гонококки.

позволяет иммунной системе идентифицировать паразита как чужеродный организм. Таким образом, показано, что трихомонадная инфекция не приводит к развитию выраженного иммунного ответа. Выявленные у больных или переболевших трихомониазом лиц сывороточные и секреторные антитела — лишь свидетели существующей или перенесенной инфекции, не способные обеспечить стойкий иммунитет. Реинфекция *T. vaginalis* у человека не вызывает иммунной защиты.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно МКБ-10 представлены следующие формы трихомониаза.

A59.0 Урогенитальный трихомоноз.

Бели (вагинальные) [вызванные *T. vaginalis*].

Простатит (A59+N51) [вызванные *T. vaginalis*].

A59.8 Трихомоноз других локализаций.

A59.9 Трихомоноз неуточненный.

Данная классификация статистическая, утверждающая наличие этиологического фактора, и не позволяет отразить многообразие клинического течения урогенитального трихомониаза, поэтому целесообразно применять также клиническую классификацию по локализации и степени выраженности воспалительного процесса, разработанную на кафедре дерматовенерологии и клинической микологии с курсом лабораторной диагностики и лабораторной микологии РМАПО.

Классификация по степени выраженности воспалительного процесса:

- ✧ острый;
- ✧ хронический;
- ✧ трихомонадоносительство (латентная форма).

Классификация по локализации воспалительного процесса.

- Урогенитальный трихомониаз нижних отделов мочеполовой системы.
  - ✧ вульвит;
  - ✧ кольпит;
  - ✧ экто- и эндоцервицит;
  - ✧ уретрит;
  - ✧ бартолинит;
  - ✧ баланопостит.
- Урогенитальный трихомониаз органов малого таза и других отделов мочеполовой системы.
  - ✧ эндомиометрит;
  - ✧ сальпингит;
  - ✧ сальпингоофарит;
  - ✧ эпididимит;
  - ✧ цистит;
  - ✧ простатит;
  - ✧ везикулит.
- Трихомониаз других локализаций (фарингит, тонзиллит, проктит и др.).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления урогенитального трихомониаза отличаются большим разнообразием: от острых форм с яркими, выраженными симптомами воспаления до мало- и асимптомного течения заболевания. Патогномоничных клинических (субъективных и объективных) признаков трихомониаза нет, также не обнаружены специфические морфологические изменения в пораженных органах и тканях. Вопрос о специфичности воспаления, вызванного влагалищной трихомонадой, остается открытым до настоящего времени. Однако, по мнению В.В. Серова (1995), «...любая форма воспаления, развивающаяся в ответ на действие данного агента, имеет право быть названной специфической». Специфичность воспаления

при некоторых заболеваниях (туберкулез, лепра, сифилис и многие другие) не абсолютна и может утрачиваться под воздействием самых разнообразных факторов (особенность органа, состояние реактивности макроорганизма и т.д.).

Определяющую роль в развитии клинической симптоматики играют сочетание разнообразных ассоциаций влагалищных трихомонад с патогенными, условно-патогенными и эндосимбионтными микроорганизмами мочеполовых путей и формирование того или иного типа ответной реакции макроорганизма. Если сила ответной реакции макроорганизма превышает «агрессивность» инфекционного агента, то клиника острого воспаления, как правило, не развивается, и напротив, слабый иммунный ответ способствует реализации патогенных и вирулентных свойств возбудителя. Как известно, в ассоциациях патогенность каждого «участника» претерпевает определенные изменения и в большинстве случаев усиливается. Кроме того, роль того или иного сочлена-ассоцианта при хроническом течении заболевания определить практически невозможно, поэтому при смешанной или сочетанной инфекции наблюдают самые разнообразные варианты клинического течения заболевания.

Урогенитальный трихомониаз может протекать в виде моноинфекции, смешанной или сочетанной инфекции. Смешанная инфекция мочеполовых путей подразумевает заболевание, вызванное одновременно двумя или более возбудителями. Сочетанная инфекция — это «...последовательное развитие двух или более инфекционных болезней, причем их максимальные проявления могут наблюдаться как в одном, так и в разных органах» [Серов В.В., 1995]. Таким образом, клинические симптомы трихомониаза зависят прежде всего от количества микробных агентов, обусловливающих развитие воспаления и последовательного вовлечения их в инфекционный процесс с учетом степени патогенности и вирулентности каждого из них. Не менее важен возраст инфицированного, поскольку в различные физиологические периоды жизни человека состояние иммунологической реактивности имеет свои особенности, оказывающие влияние на течение воспалительных процессов. Соответственно, клиническое течение урогенитального трихомониаза определяется совокупностью разнообразных причин, включающих влияние инфекционного агента на макроорганизм, с одной стороны, и активность иммунного ответа макроорганизма — с другой. Агрессивность инфекта, в данном случае влагалищной трихомонады, зависит от:

- инфицирующей дозы возбудителя;
- патогенности вирулентности штамма влагалищной трихомонады;
- наличия смешанной или сочетанной инфекции.

Факторы, влияющие на ответную реакцию макроорганизма на внедрение патогенного агента:

- исходное состояние иммунитета (общего и местного);
- наличие реинфекции или рецидива;
- преморбидный фон;
- физиологическое состояние эпителия мочеполового тракта и, соответственно, pH влагалища.

В связи с данными теоретическими предпосылками клиническое течение урогенитального трихомониаза у различных больных протекает с разнообразной симптоматикой — от бессимптомного носительства до ярко выраженных признаков воспаления. Рассмотрим некоторые особенности клинического течения заболевания.

ТРИХОМОНАДОНОСИТЕЛЬСТВО (БЕССИМПТОМНАЯ ФОРМА)

Клиническая (субъективная и объективная) симптоматика отсутствует, однако результаты лабораторных исследований позволяют обнаружить влагалищные трихомонады в клиническом образце мочеполовых органов пациентов. Данное

состояние можно рассматривать как временное носительство возбудителя с последующим возможным самоизлечением, что, по данным некоторых исследователей, наблюдают приблизительно у 5–30% обследованных, или в дальнейшем развертывается клиническая картина воспалительного процесса различной степени выраженности. Длительность периода бессимптомного носительства невозможно прогнозировать, так как его временные параметры целиком и полностью определяются состоянием равновесия между макроорганизмом и простейшими. До тех пор пока защитные факторы иммунитета создают неблагоприятные условия для жизнедеятельности влагалищных трихомонад, последние размножаются медленно и живут как сапрофиты. Так, например, при pH 4,0 среды происходит массовое разрушение трихомонад, потеря факторов патогенности, снижается их способность разлагать сахара с образованием кислоты и газа, и, следовательно, не происходит раздражение слизистых оболочек продуктами метаболизма паразитов. В таких случаях пациенты не предъявляют жалоб на чувство жжения и зуда в области половых органов, появление выделений из мочеполовых путей, по данным объективного осмотра воспаление отсутствует. Учитывая то, что влагалищная трихомонада преимущественно паразитирует на поверхностных слоях эпителия, повторяя рельеф клеток, и редко проникает в подлежащие слои эпителиального покрова, становится понятным отсутствие воспалительной реакции со стороны слизистых оболочек. Диагностика трихомонадоносительства представляет сложную проблему: с одной стороны, отсутствует клиническая картина воспаления, с другой — традиционные методы лабораторной диагностики (нативный препарат, мазки с окраской метиленовым синим, по Граму и др.) малоэффективны ввиду незначительного количества влагалищных трихомонад, присутствующих на слизистых оболочках и доступных для исследования. Лечение трихомонадоносительства осуществляют во всех случаях согласно общепринятым методикам, вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания на момент обследования, поскольку, во-первых, неизвестен прогноз заболевания (самоизлечение либо обострение инфекции), во-вторых, подобные больные часто не подозревают о заражении и служат источниками инфицирования здоровых половых партнеров.

Моноинфекция трихомониаза

Термин «моноинфекция трихомониаза» следует понимать в ограниченном смысле, т.е. отсутствуют другие ИППП (гонорея, хламидиоз и др.). Так, по данным М.М. Васильева (1990), моноинфекция трихомониаза протекает без субъективных ощущений или с минимальными признаками воспаления; ее диагностируют у 78,6% женщин и 54,4% мужчин. Согласно нашим исследованиям, трихомониаз протекал в виде моноинфекции у $^2/_3$ обследованных женщин (n=110) также при отсутствии клинических признаков заболевания. Инфицирование слизистых оболочек мочеполовых путей влагалищной трихомонадой в силу ее морфофункциональных особенностей не сопровождается развитием выраженной воспалительной реакции в очагах поражения. В редких случаях, по-видимому, в результате дисбаланса в микробиоценозе того или иного эпитопа мочеполовой системы, возникающего в ответ на внедрение влагалищной трихомонады, возникают незначительные воспалительные явления, нередко описываемые многими исследователями. Однако степень выраженности их настолько слаба, что провести дифференциацию между вариантом нормы для данной пациентки и патологией довольно сложно. Клиническое течение моноинфекции трихомониаза отличается отсутствием клинических признаков воспаления. Обнаружение влагалищной трихомонады с помощью лабораторных методов исследования бывает своего рода находкой исследователя, поскольку в большинстве случаев такие пациенты считают себя абсолютно здоровыми и обращаются к дерматовенерологу, урологу

или гинекологу с целью профилактического осмотра. Соответственно, момент инфицирования определить невозможно, а значит, выделять свежую или хроническую формы инфекции, основанные на факторе времени, также нецелесообразно. В связи с вышеизложенным можно провести аналогию или даже объединить трихомонадоносительство и моноинфекцию трихомониаза с определенной степенью условности. Если при осмотре зарегистрированы симптомы воспалительного процесса, необходимо повторить клинико-лабораторное обследование для выявления смешанной или сочетанной инфекции мочеполовых путей и выбора адекватной тактики ведения.

Смешанная трихомонадная инфекция

Клиническое течение заболевания определяется взаимодействием двух и более инфекционных агентов, один из которых — *T. vaginalis*. Как уже упомянуто выше, в ассоциации патогенность и вирулентность каждого из ассоциантов претерпевает определенные изменения — от усиления факторов агрессии до их утраты. В зависимости от того, какой из инфекционных агентов играет ведущую роль, превалируют те или иные клинические симптомы воспаления. Смешанная трихомонадная инфекция может протекать в острой, хронической формах или бессимптомно. В первом случае существует возможность установить время инфицирования и предполагаемый источник заражения, а также с определенной долей вероятности выделить ведущий микроорганизм, ответственный за развитие данной клинической картины, основывая свои выводы на результатах клинико-лабораторных сопоставлений. При хроническом или бессимптомном течении воспаления сроки заражения и возможный источник инфицирования в большинстве случаев остаются неустановленными, а выделить наиболее значимые инфекты практически невозможно. Следовательно, специфические клинические симптомы при смешанной трихомонадной инфекции отсутствуют и, более того, в динамике заболевания меняются в зависимости от усиления или ослабления патогенных свойств различных ассоциантов, что клинически выражается обострением или стиханием уже имеющихся симптомов воспаления. Таким образом, смешанная трихомонадная инфекция может протекать бессимптомно изначально, хронически с периодами обострения и ремиссии, с незначительными или ярко выраженными признаками воспаления. При этом развитие острых воспалительных реакций со стороны слизистых оболочек мочеполовых путей вызывают микроорганизмы, ассоциированные с влагалищной трихомонадой. Вопросы, касающиеся терапии смешанной трихомонадной инфекции, решаются индивидуально в каждом конкретном случае с учетом микробиологических исследований флоры мочеполовых путей. Так, например, показано, что элиминация влагалищных трихомонад у больных с клинически выраженными уретритами и/или кольпитами вызывала клиническое выздоровление, однако количественный и качественный состав микрофлоры мочеполовых путей оставался прежним. Это наблюдение еще раз доказывает то факт, что *T. vaginalis* входит в сложнейший паразитоценоз, в котором каждый микроорганизм способен оказывать и в то же время испытывать разнообразные влияния со стороны всех его участников.

Реализация патогенных и вирулентных свойств ассоциированных с *T. vaginalis* микроорганизмов в значительной степени зависит от исходного состояния макроорганизма, которое определяется совокупностью факторов, включающих функции всех жизненно важных органов и систем (иммунной, нервной, эндокринной, пищеварительной и др.).

При своевременном формировании и сохранении в полном объеме защитно-барьерных механизмов на всех системных, органных и тканевых уровнях макроорганизма внедрение инфекта, в данном случае *T. vaginalis* и ассоциированных с ней микроорганизмов, не приводит к развитию воспалительной реакции. Заболевание

протекает в виде трихомонадоносительства или с так называемыми «незначительными симптомами воспаления». При повреждении, недоразвитии или инволюции защитно-биологических барьеров макроорганизма формируется очаг воспалительной реакции разной степени выраженности. Дефект защитно-биологических барьеров может носить физиологический и патологический характер.

- Физиологические причины:
  - детский возраст и период до менархе;
  - пре-, мено- и постменопауза;
  - беременность;
  - послеродовый период;
  - послеабортный период;
  - период овуляции и менструации.
- Патологические причины:
  - патологическая гипоэстрогения;
  - эндокринные заболевания;
  - заболевания крови и гематологические синдромы;
  - гиповитаминозы;
  - иммунодефицит;
  - хронические воспалительные заболевания половых путей и экстрагенитальной локализации;
  - злокачественные новообразования;
  - смешанные и сочетанные инфекции мочеполовых путей.

При любой форме урогенитального трихомониаза в воспалительный процесс могут последовательно вовлекаться абсолютно все органы мочеполовой системы, а также нижние отделы кишечника. Появляется все больше сообщений о трихомонадных проктитах, тонзиллитах и других локализациях. Таким образом, при постановке диагноза необходимо основываться на данных клинико-лабораторных исследований, позволяющих оценить степень вовлечения органов мочеполовой системы в воспалительный процесс, а также верифицировать этиологический диагноз заболевания.

Трихомониаз у мужчин

При заражении трихомониазом у мужчин первично инфицируется эпителий слизистой оболочки дистальной части уретры в области ладьевидной ямки. Влагалищные трихомонады, активно двигаясь, распространяются по слизистой оболочке передней уретры, а затем — задней уретры. Из задней уретры возбудитель проникает в ткани предстательной железы, семенные пузырьки, придатки яичек и мочевой пузырь. Заболевание может протекать с клиническими проявлениями различной степени выраженности или бессимптомно. В последнем случае влагалищная трихомонада длительное время персистирует в мочеполовой системе, вызывая осложнения со стороны репродуктивной функции мужчины. По данным некоторых авторов, трихомонадный уретрит у мужчин в 30% случаев протекает в острой форме, в 60–70% — в хронической или бессимптомно. У 30–50% больных диагностируют осложнения в виде простатитов, везикулитов, эпидидимитов.

Уретрит

Трихомонадный передний уретрит проявляется вначале скудными серозными выделениями по утрам, дискомфортом при мочеиспускании. В последующем возможны периодические обострения, чаще всего наступающие после половых сношений, приема алкоголя и др. Выделения из уретры усиливаются, появляется болезненность при мочеиспускании. При отсутствии адекватной терапии в 30–50% случаев инфекционный процесс распространяется через наружный сфинктер мочевого пузыря на слизистую оболочку задней уретры, и, как следствие,

развивается тотальный уретрит. При этом дополнительными симптомами будут учащенное мочеиспускание, болезненные ночные эрекции. В большинстве случаев установить длительность инфекционного процесса не представляется возможным. Это позволяет диагностировать хроническую форму заболевания, а при отсутствии клинических признаков — асимптомную форму (трихомонадоносительство).

При осмотре губки наружного отверстия уретры слегка склеены, при пальпации стенка уретры пастозна. На поражение передней части уретры указывают единичные слизистые нити в первой порции мочи. Появление слизистых нитей в первой и во второй порциях мочи, мутность мочи свидетельствуют о тотальном уретрите. Уретроскопия при хронических и асимптомных формах уретрита выявляет сосудисто-экссудативные изменения: очаги гиперемии и отек слизистой оболочки, гнойные пробки в железах и криптах, что позволяет диагностировать мягкий инфильтрат. При длительном течении инфекционного процесса на фоне пролиферативных процессов наряду с мягким инфильтратом формируется переходный и/или твердый инфильтрат. Твердый инфильтрат характеризуется бледностью слизистой оболочки, грубыми складками, суживающими просвет уретры. Сужение уретры затрудняет мочеиспускание, у больных появляются постоянные жалобы на нарушение мочеиспускания.

Крайне редко у мужчин трихомонадный уретрит протекает остро, с ярко выраженными клиническими симптомами воспаления, с обильными гнойными выделениями, учащенным и болезненным мочеиспусканием. Губки наружного отверстия уретры гиперемированы, отечны. Стенки уретры плотноэластической консистенции. Моча при исследовании мутная, с большим количеством гнойных нитей. Яркие клинические проявления уретрита обусловлены смешанной или сочетанной протозойно-бактериальной инфекцией.

Баланопостит

Выделения из уретры, затекая в препуциальный мешок, могут вызвать баланопостит. Различают катаральный и эрозивно-язвенный баланопоститы, при которых отмечают зуд кожи головки полового члена, умеренные выделения из препуциального мешка. Выделения обычно имеют резкий неприятный запах. Кожа головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти при осмотре гиперемирована, отечна, возможны эрозивно-язвенные поражения. При наличии последних необходима дифференциальная диагностика с сифилисом и генитальным герпесом.

Длительно существующий баланопостит может осложниться фимозом или парафимозом. При этом отмечают резкий отек крайней плоти, обнажение головки полового члена становится невозможным, выделения из препуциального мешка усиливаются, развивается фимоз. Насильственное открытие головки полового члена может привести к его ущемлению. В таком случае диагностируют парафимоз. Парафимоз сопровождается нарушением гемодинамики и в некоторых случаях — некрозом пениса.

Простатит

Почти у каждого третьего больного трихомонадный уретрит осложняется простатитом, отличительная особенность которого — малосимптомное течение. Более чем в 50% случаев диагноз устанавливают лишь на основании определения в секрете простаты повышенного количества лейкоцитов (10–20 в поле зрения) и нахождения типичных форм влагалищных трихомонад. Бессимптомное течение трихомонадного простатита может длиться годами, что способствует распространению инфекции. Различают катаральный, фолликулярный и паренхиматозный простатит.

- При остром простатите отмечают задержку мочеиспускания, боли внизу живота, промежности, явления общей интоксикации.

- При хроническом простатите больных чаще беспокоят тупые, тянущие боли в низу живота, промежности, иррадиирующие в половой член, поясничную и бедренную области, ослабляются эрекция и оргазм.
- При пальпации катаральный простатит характеризуется лишь болезненностью железы, конфигурация и размеры органа не изменены. Это обусловлено тем, что воспаление локализуется в выводных протоках простаты.
- При фолликулярном простатите вследствие вовлечения в воспалительный процесс отдельных ацинусов (фолликулов) пальпаторно определяются узловатые уплотнения в железистой ткани.
- При паренхиматозном простатите развивается воспаление одной доли или всей железы. Простата увеличена в размерах, твердой консистенции, доли неодинаковы. Значительную помощь врачу в диагностике простатита оказывает ультразвуковое исследование.

Везикулит

В зависимости от глубины поражения стенок семенных пузырьков выделяют катаральную и глубокую формы везикулитов. При катаральной форме отмечают воспаление только слизистой оболочки, а при глубокой — воспаление всех стенок семенного пузырька.

В большинстве случаев наблюдают субъективно асимптомное течение воспалительного процесса, однако при лабораторном исследовании секрета семенных пузырьков обнаруживаются повышенное количество лейкоцитов и влагалищные трихомонады. Острый везикулит характеризуется симптомами общей интоксикации, нередко учащенным мочеиспусканием и терминальной гематурией. Хронический везикулит сопровождается гемоспермией, половыми расстройствами (слабая эрекция, преждевременная эякуляция), коликоподобными болями в малом тазу при половом возбуждении. Пальпаторное исследование семенных пузырьков при катаральном везикулите обнаруживает лишь болезненность, при глубокой форме — узловатые, продолговатой формы образования, расположенные над простатой.

Эпидидимит

По данным литературы, эпидидимиты трихомонадной этиологии бывают в 7% случаев. Преимущественно они протекают с незначительной клинической симптоматикой (хроническая форма) — общее недомогание, тянущие боли в паховой области. Пораженный придаток увеличен в размерах, болезнен при пальпации. При вовлечении в воспалительный процесс яичка вследствие выпота в оболочки отмечают увеличение его размеров. Яичко и придаток сливаются, образуя общий болезненный конгломерат. При остром эпидидимите отмечают выраженную интоксикацию, высокую температуру тела, резкую болезненность в мошонке. При осмотре кожа мошонки гиперемирована, отечна. Яичко увеличено в размерах, спаяно с придатком. Семенной канатик также увеличен и при пальпации представляет болезненный, инфильтрированный тяж. Рассасывание инфильтрата в придатке происходит медленно даже на фоне интенсивной терапии. Исходом эпидидимита может быть облитерация придатка, семявыносящего протока и, как следствие, гипо- или азооспермия.

ТРИХОМОНИАЗ У ЖЕНЩИН

У женщин заболевание протекает с поражением нескольких топических очагов мочеполовой системы, в некоторых случаях в воспалительный процесс вовлекается ампула прямой кишки. Мочевыделительная система может инфицироваться на всем протяжении — от уретры до паренхимы почек, хотя в большинстве случаев диагностируют уретрит и реже цистит. Половая система женщин может также подвергаться заражению на всем протяжении — от вульвы до

яичников и далее по протяжению до брюшины, но преимущественно воспаление ограничивается внутренним зевом шейки матки. При осмотре обнаруживают явления вульвита, кольпита, экзо- и эндоцервицита. Общепринятые методики взятия клинического материала позволяют исследовать образцы, полученные из уретры, наружных половых органов, нижнего отдела внутренних половых органов и ампулы прямой кишки. Таким образом, лабораторная диагностика трихомонадной инфекции вышележащих отделов половой и мочевыделительной систем становится возможной с применением специальных урологических и гинекологических методик обследования. Диагноз трихомонадного цистита, эндометрита устанавливают на основании жалоб и данных объективного осмотра, т.е. клинически. Для подтверждения этиологической роли влагалищной трихомонады в развитии данной патологии необходимо выделить возбудителя непосредственно из отделяемого инфицированных органов. Следует подчеркнуть, что подобные манипуляции в условиях дерматовенерологической службы не проводят и, следовательно, диагноз, например «трихомонадный эндомиометрит», достаточно условен с точки зрения этиологии воспалительного процесса. По-видимому, именно в этой связи в доступной литературе отсутствуют реальные показатели инфицирования влагалищными трихомонадами вышележащих отделов мочеполовой системы.

Изолированное поражение того или иного участка мочеполовой системы наблюдают крайне редко. Клинико-диагностическая лаборатория ГКБ №14 им. В.Г. Короленко провела ретроспективное изучение препаратов, окрашенных метиленовым синим и по Граму, за период 1996–1999 гг. Установлено, что трихомонады наиболее часто выявляют в цервикальном канале (81%), реже – в уретре (62%), влагалище – (18%), крайне редко – в ампуле прямой кишки (5%) [Сюч Н.И., 2000]. Получены сведения о том, что в 1996 г. у 93% обследованных женщин трихомонады обнаруживали в уретре. В то же время известно, что при заборе клинического материала из ампулы прямой кишки методом промывных вод частота обнаружения возбудителя значительно возрастает. Не вызывает сомнений и тот факт, что вероятность выделения возбудителя зависит непосредственно от техники забора клинического образца и квалификации исследователя. При соблюдении всех равных условий исследования возможно получение крайне интересных данных по выявлению влагалищных трихомонад из различных участков мочеполовой системы. С учетом данных ретроспективного анализа результатов бактериоскопических исследований на трихомониаз и собственных клинических наблюдений считаем необходимым подчеркнуть, что материалом для исследования на влагалищную трихомонаду должны быть клинические пробы всех доступных для исследования очагов мочеполовой системы и нижнего отдела прямой кишки.

Наиболее часто у женщин репродуктивного возраста вне беременности поражаются цервикальный канал, уретра и влагалище. Значительно реже воспалительный процесс охватывает органы мочевыделительной системы, лежащие выше сфинктера мочевого пузыря и органы половой системы, расположенные выше внутреннего маточного зева, а также ампулу прямой кишки.

До настоящего времени специфические морфологические изменения в органах и тканях при трихомонадной инфекции не установлены.

Уретрит

Уретра женщин вовлекается в воспалительный процесс преимущественно вторично, хотя возможны варианты и первичного ее поражения. Клиническая картина при этом не имеет особенностей. Уретрит может протекать по типу острого или хронического процесса. Основываться на временном факторе при решении вопроса о форме заболевания можно лишь с известной долей вероятности (срок инфи-

ширования более или менее 2 мес). В основе диагноза должны лежать клинико-лабораторные сопоставления.

- **Острый** и выделяемый раньше отдельно **подострый уретрит** имеют сходные клинические проявления, различающиеся только лишь по степени выраженности симптомов. Наиболее часто у больных развиваются дизурические явления, поллакиурия, цисталгия. При осмотре губки уретры отечны, гиперемированы, возможно появление свободных выделений разнообразного характера. Пальпаторно уретра плотная, ограниченно подвижна, болезненна. После массажа в ложечке Фолькмана получают обильное отделяемое — секрет парауретральных желез, используемый для микроскопической и культуральной диагностики. Подострый процесс имеет менее выраженные симптомы: жалобы умеренной интенсивности — отек и гиперемия губок уретры неинтенсивны, свободные выделения незначительны, бывают преимущественно в утреннее время. При пальпации уретра пастозна, ограниченно подвижна, чувствительна. После массажа в ложечке Фолькмана получают умеренное количество отделяемого, чаще мутного или опалесцирующего характера.
- **Хроническая форма** заболевания и изначально вялотекущая инфекция протекают со сходной клинической симптоматикой, диагностика которых довольно сложна в силу анатомо-физиологических особенностей женской уретры (короткая и широкая). Жалобы непостоянны, чаще пациентки ощущают чувство дискомфорта, возможны дизурические явления, связанные с фазой менструального цикла, обострением хронических соматических заболеваний или переохлаждением. Пальпаторно уретра инфильтрирована, неровная, ограниченно подвижна, чувствительна или, чаще, безболезненна. После массажа в ложечке Фолькмана получают скудное, мутно-слизистое отделяемое. При отсутствии лекарственной терапии все симптомы исчезают самостоятельно, и в момент обследования женщина может не предъявлять никаких жалоб на нарушение функции мочеиспускания, а данные лабораторных исследований будут недостаточно информативны. Таким образом, трихомонадный уретрит не диагностируют, и, следовательно, не проводят соответствующие лечебные мероприятия, в результате чего терапия оказывается неэффективной. Своевременной диагностике трихомонадного уретрита способствуют тщательно собранный анамнез, пальпация уретры, уретроцистоскопия и повторные лабораторные исследования с использованием современных методик.
- Клиническая картина **обострения хронического уретрита** соответствует острому процессу, однако подходы к терапии такой формы инфекции принципиально отличаются.

Вульвит

Воспаление наружных половых органов возникает, как правило, вторично при снижении общей и/или местной резистентности организма женщины, гипоэстрогенных состояниях, приводящих к нарушению защитно-приспособительных функций эпителиального покрова вульвы. Острые вульвиты диагностируют редко, так как специфичной симптоматики у пациенток нет. Больные предъявляют жалобы на обильные выделения, в некоторых случаях пенистые, с гнойными корочками, неприятный запах, чаще интенсивный зуд и/или жжение. Иногда указанные субъективные симптомы (обильные, жидкие, пенистые выделения) врачи ошибочно расценивают как проявления бактериального вагиноза. Пенистость выделений при урогенитальном трихомониазе — не патогномоничный признак инфекции, как считают многие практические врачи. Напротив, этот признак не обязателен, поскольку газообразование у влагалищных трихомонад выражено слабее, чем образование кислот, поэтому более характерны жалобы на жжение. При осмотре

выявляют классические признаки острого воспаления: отек, гиперемию, в некоторых случаев возможно появление поверхностных эрозий и язв. Воспалительный процесс в области наружных половых органов вызывает болезненность при половых сношениях, мочеиспускании, дефекации. Считаем важным отметить необходимость обследования пациенток с эрозивно-язвенными поражениями половых органов на сифилис и генитальный герпес.

Хронический вульвит протекает с незначительной клинической симптоматикой — беспокоит чувство дискомфорта в области наружных половых органов, при осмотре наблюдают застойную гиперемию, инфильтрацию, мацерацию слизистой оболочки, кожи промежности и области анального отверстия; выделения у больных крайне скудные или вообще отсутствуют.

Бартолинит

Большие железы преддверия влагалища инфицируются преимущественно вторично, причем чаще поражаются протоки железы. Различают шесть форм бартолинитов: поверхностный каналикулит, каналикулит, ложный абсцесс, истинный абсцесс, киста выводного протока, нодозная форма. Вовлечение различных отделов бартолиновых желез в воспалительный процесс происходит постепенно — сначала поражается устье выводного протока железы (поверхностный каналикулит), затем — проток (каналикулит), после чего инфицируется тело железы (ложный или истинный абсцесс), исходом воспаления бывает формирование кисты или нодозной формы бартолинита (соединительно-тканное замещение воспалительного инфильтрата). Для клинической картины начинающегося бартолинита характерны: отек, гиперемия выводного протока, представляющегося при осмотре красным пятном. При поражении протока железы пальпируется узелок или удлиненный тяж размером от просяного зерна до горошины, болезненный при пальпации. Клиническая картина ложного абсцесса общеизвестна: пальпируется тугоэластическое образование размером от вишни до куриного яйца, подвижное, болезненное, при нарастании воспаления определяется флюктуация. Общее состояние страдает мало. Ложный абсцесс или самостоятельно вскрывается или формируется истинный абсцесс с гнойным расплавлением капсулы железы и части паренхимы окружающей соединительной ткани. Состояние больных — средней тяжести, им показано хирургическое лечение. При кисте и нодозной форме бартолинита нет необходимости в срочном хирургическом вмешательстве, вопрос о лечении таких пациенток решают индивидуально в каждом конкретном случае.

Кольпит

Воспаление слизистой оболочки влагалища развивается первично, может протекать по типу острой или хронической инфекции. Обострение хронического процесса клинически протекает по типу острого воспаления. Кольпит диагностируют приблизительно у 40% больных, изолированно — у 18%, в сочетании с эндоцервицитом — у 15%, с уретритом и эндоцервицитом — у 34%. Острый процесс сопровождается жалобами на выделения разнообразного характера, зуд и/или жжение, болезненность при половых сношениях. При осмотре слизистая оболочка влагалища ярко гиперемирована, отечна, контактно кровоточит. На эпителии при визуальном осмотре могут определяться дефекты неправильной формы ярко-красного цвета (*colpitis maculosa*) или возвышающиеся узелки красного цвета (*colpitis granulosa*), последние представлены участками инфильтрации сосочкового слоя. В заднем своде скапливается отделяемое разнообразного характера — от серозного до гнойного. Появление примеси крови в отделяемом влагалища должно насторожить врача, поскольку кровянистые выделения могут быть следствием острого воспалительного процесса с некрозом поверхностных слоев эпителия или симптомом злокачественных процессов урогенитальной

локализации. Хронический трихомонадный кольпит не имеет отличительных клинических особенностей — «неопределенные» жалобы, выделения или скудные мутно-слизистые, или вообще отсутствуют. При осмотре — явления застойной гиперемии, незначительная отечность.

Эндоцервицит

Воспаление эндоцервикального канала при урогенитальном трихомониазе развивается, как правило, вторично, вследствие кольпита и экзоцервицита. Изолированные трихомонадные эндоцервициты не диагностируют. Заболевание протекает в острой или хронической формах. При остром эндоцервиците резко усиливается секреция эндоцервикальных крипт, появляются обильные мутно-слизистые или гнойные выделения. Пациентку беспокоят тянущие боли внизу живота, болезненные половые сношения, чувство жжения и/или зуда в области наружных половых органов в результате раздражения слизистых оболочек обильными, свободно стекающими выделениями. Кроме того, присоединяются жалобы на болезненность и чувство жжения, связанные с мочеиспусканием. Эти симптомы появляются в результате раздражающего действия мочи на воспаленную слизистую оболочку наружных половых органов и преддверия влагалища. При осмотре в зеркалах определяется зона гиперемии и отека в окружности цервикального канала, по нижней губе шейки матки стекает отделяемое эндоцервикса в виде ленты. Пальпаторно шейка матки чувствительна или болезненна, пастозна.

Переход острого воспаления в хроническую стадию проявляется стиханием или исчезновением жалоб, изменением характера выделений — от гнойных до слизистых прозрачных. При осмотре в зеркалах отмечают только лишь венчик гиперемии вокруг наружного зева шейки матки. Следует отметить, что на фоне специфического лечения, особенно местной терапии, явления вульвита, кольпита и экзоцервицита разрешаются довольно быстро. Данные отделы половой системы визуализируются и доступны для обработки местными лекарственными препаратами. Воспалительный процесс в цервикальном канале разрешается более длительное время, в связи с чем для повышения эффективности лечения желательно введение протистоцидных средств непосредственно в цервикальный канал на глубину не более 1,5 см.

Эндомиометрит

Слизистая оболочка и мышечная ткань тела матки при урогенитальном трихомониазе вовлечены в воспалительный процесс вторично. Распространение инфекции происходит преимущественно восходящим путем при нарушении защитно-биологических барьеров половой системы женщины (овуляция, менструация, послеродовый, послеабортный, менопаузальный периоды, гипоэстрогенные состояния и др.). Трихомонадные эндомиометриты регистрируют довольно редко, поэтому достоверных показателей заболеваемости в современной научной литературе нет. Специфические клинические проявления отсутствуют. Заболевание может протекать в острой и хронической формах, с периодами обострения или без них.

- **Острый эндомиометрит**. Характерны жалобы на боли внизу живота (у нерожавших женщин схваткообразного характера), гнойные или серозно-гнойные выделения, повышение температуры тела, общее недомогание, гематологические изменения, соответствующие острому воспалению. При пальпации матка увеличена, мягкой консистенции, болезненна, ограничено подвижна. При осмотре в зеркалах отмечают обильные гнойные выделения, стекающие из цервикального канала.
- **Хронический эндомиометрит** возникает вследствие перенесенного острого эндомиометрита или изначально вялотекущего воспалительного процесса в полости матки. Переход острого процесса в хронический характеризуется

уменьшением или исчезновением болей, нормализацией температуры тела, уменьшением количества выделений и изменением их характера: от гнойных до слизистых или прозрачных. Пальпаторно матка плотная, несколько увеличена в размерах, ограниченно подвижна, чувствительна или болезненна.

Вовлечение тела матки в воспалительный процесс при урогенитальном трихомониазе рассматривают как осложнение и проводят комплексное этиопатогенетическое лечение.

Сальпингоофарит

Воспаление придатков матки трихомонадной этиологии диагностируют редко. Распространение инфекции происходит восходящим путем из нижележащих отделов половой системы при нарушении защитно-биологических барьерных механизмов. Изолированно трихомонадный сальпингит и, тем более, оофорит не развиваются. Специфических клинических симптомов нет. Заболевание может протекать в острой и хронической формах, с обострениями или без них.

При остром процессе больные жалуются на боли в нижних, боковых отделах живота, часто иррадиирующие в область крестца, внутреннюю поверхность бедер, прямую кишку. Боли возникают остро или постепенно в течение нескольких дней. Отмечают повышение температуры тела, чаще до субфебрильных цифр, общее недомогание, головную боль, тошноту, рвоту, вздутие живота. Однократное появление озноба указывает на возможность формирования гнойного очага в трубах, повторные ознобы — подтверждение гнойного сальпингита. Многократная рвота свидетельствует о переходе воспалительного процесса за пределы матки. Больную беспокоят выделения из влагалища, которые могут иметь гнойный, кровянистый или сукровичный характер. Симптом Щеткина–Блюмберга положительный, точки Кюммеля и Лянца болезненны при пальпации. При осмотре с помощью зеркал отмечают выделения, стекающие из цервикального канала в задний свод влагалища. Результаты бимануального исследования зависят от степени выраженности воспаления в трубах.

На ранних стадиях острого серозного сальпингита изменения могут не определяться или возможна болезненность в области придатков матки, усиливающаяся при смещении. Нарастание воспалительных явлений приводит к формированию сактосальпинкса, пиосальпинкса, пиовара, тубовариальных образований. Клиническая картина резко меняется. Общее состояние оценивают как тяжелое или средней степени тяжести. Появляются признаки общей интоксикации организма. Бимануальное обследование не всегда возможно из-за резкой болезненности, в ряде случаев пальпируют увеличенные, ретортообразные маточные трубы.

Лечение острых форм воспаления придатков любой этиологии следует проводить только в стационарных условиях.

Хронический трихомонадный сальпингоофарит — довольно редкое заболевание. Клинические симптомы не имеют особенностей, воспалительный процесс выражен незначительно. Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза и результатов клинико-лабораторных сопоставлений. Больных периодически беспокоят боли в нижних, боковых отделах живота, скудные мутно-слизистые или серозные выделения из влагалища. При бимануальном обследовании обнаруживают утолщенные, тяжистые, ограниченно подвижные и умеренно болезненные или чувствительные маточные трубы. Комплексное этиопатогенетически обоснованное лечение можно проводить в амбулаторных условиях.

Пельвиоперитонит

Местный ограниченный перитонит (пельвиоперитонит) применительно к гинекологической практике включает пиосальпинкс, пиовар, тубооварильное образование. Пельвиоперитонит трихомонадной этиологии — довольно ред-

кое заболевание, развивается всегда вторично, на фоне острых воспалительных процессов органов малого таза. Клинические признаки развивающегося пельвиоперитонита (вне зависимости от этиологии) довольно характерны. Внезапное ухудшение общего состояния, температура тела 38–39 °С. Резко усиливаются боли внизу живота, появляются тошнота, рвота, запоры. Отмечают учащение пульса, опережающее температурную реакцию. Язык влажный, обложен белым налетом. Пальпаторно определяют незначительное вздутие живота и напряжение мышц передней брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины положительные. Бимануальное обследование практически невозможно из-за резкой болезненности, даже незначительное смещение шейки матки вызывает резкую боль. При осмотре влагалища с помощью зеркал обнаруживают нависание влагалищных сводов, что свидетельствует об экссудате в малом тазу. В клиническом анализе крови умеренный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, умеренное снижение лимфоцитов и увеличение СОЭ. Своевременное назначение адекватной терапии в большинстве случаев приводит к клинико-этиологическому излечению. Перфорация гнойного образования в области малого таза (пиосальпинкс, пиовар, тубоовариальное образование) приводит к распространенному перитониту и требует срочного оперативного вмешательства.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРИХОМОНИАЗА

В детском возрасте заболеваемость трихомониазом и непосредственное течение инфекции меняются в зависимости от возрастных анатомо-физиологических особенностей инфицированного ребенка. Самые высокие показатели заболеваемости регистрируют в пубертатном периоде (от наступления менархе до 16 лет). В этом периоде активность яичников резко возрастает, повышается уровень эстрогенов в крови, претерпевает физиологические изменения эпителий влагалища, происходит накопление гликогена, необходимого для обеспечения процессов жизнедеятельности влагалищных трихомонад. Заражение в большинстве случаев происходит половым путем, хотя нельзя полностью исключать варианты бытового заражения при несоблюдении правил личной гигиены. Развивается трихомонадный вульвовагинит. Течение заболевания, как правило, острое с выраженными клиническими признаками воспаления. Девочки жалуются на обильные выделения, зуд, жжение в области наружных половых органов. При осмотре слизистая оболочка вульвы и гименального кольца при сохраненной девственности ярко гиперемированы, отечны. Отмечают свободно стекающие обильные выделения из влагалища. Результаты вагиноскопии продемонстрировали вовлечение в воспалительный процесс слизистой оболочки влагалища, эктоцервикса. Эндоцервикс в пубертатном возрасте наряду с маткой и придатками относится к внутренним половым органам девочек и девушек, которые крайне редко вовлекаются в инфекционный процесс в связи с узостью внутреннего и наружного маточного зева. Однако воспаление быстро распространяется на другие отделы мочеполовой системы — уретру и мочевой пузырь, ампулу прямой кишки, инфицируются бартолиновы и парауретральные железы. Особенность течения трихомониаза в данном возрастном периоде заключается в снижении общей способности к отграничению воспалительного очага, обусловленной дисбалансом иммунной системы на фоне пика роста и дифференцировки всех тканей детского организма.

В периоде новорожденности и первых двух лет жизни происходят такие же процессы. В то же время заболеваемость трихомониазом в данные периоды жизни девочек невысока, что объясняется особенностями эпителиального покрова вульвы и влагалища, не содержащего гликоген в достаточном количестве. Инфицирование происходит бытовым путем при отсутствии элементарных правил гигиены или интранатально (во время прохождения плода через инфицированные

родовые пути). Трихомонадный вульвовагинит протекает остро, с выраженными признаками воспаления. Наблюдают яркую гиперемию, отек слизистой оболочки области наружных половых органов, гименального кольца. Характерны обильные, гнойные выделения, которые раздражают кожу промежности и бедер. Дети возбуждены, беспокойны.

В менопаузальном периоде заболевание характеризуется началом и нарастанием инволютивных изменений в организме женщины, заключающихся в снижении неспецифической резистентности и иммунной недостаточности. Данные процессы определяют особенности клинического течения воспалительных заболеваний — стертое, вялое, мало- или асимптомное течение, быстро развивающиеся тяжелые осложнения. Трихомонадная инфекция у женщин в пре-, мено- и постменопаузальном периодах характеризуется отсутствием выраженных клинических признаков заболевания. Нередко определение влагалищных трихомонад с помощью лабораторных методов обследования является находкой исследователя. В то же время топика поражений отличается от таковой женщин репродуктивного возраста — в воспалительный процесс чаще вовлекаются уретра и мочевой пузырь, ампула прямой кишки. Необходимо тщательное обследование органов малого таза с целью своевременного выявления воспалительных процессов в области почек, матки и придатков матки, назначение соответствующей этиопатогенетической терапии. Особенно следует подчеркнуть необходимость онкологической настороженности врача при обследовании женщин с трихомониазом и патологией шейки матки, предъявляющих жалобы на посткоитальные кровотечения. В таких случаях показаны расширенная кольпоскопия и цитологическое исследование мазков из экто- и эндоцервикса.

В период беременности трихомонадный процесс протекает, как правило, остро, а хроническое течение инфекции имеет тенденцию к обострению. Трихомонадная инфекция у беременных по своей сути — многоочаговое заболевание: инфицированы уретра, нередко мочевой пузырь, вульва, влагалище и прямая кишка. Возможность трихомонадной инвазии внутренних половых органов зависит от срока беременности, в котором произошло инфицирование. Все анатомо-физиологические процессы, происходящие во время беременности, направлены на защиту плода от восходящей инфекции. Резко возрастает активность материнских иммунных механизмов, включая стимуляцию фагоцитарного ответа. С самых ранних сроков беременности формируются дополнительные защитно-биологические барьеры. В первую очередь меняется характер цервикальной слизи, она становится вязкой, трудно проходимой для инфекционных агентов. Начиная с 16 нед функционирует второй барьер — хорионамнионические оболочки, которые закрывают внутренний маточный зев канала шейки матки. Если заражение произошло до формирования хорионамнионических оболочек, вероятность восходящего пути распространения инфекции достаточно велика, развивается трихомонадный эндомиометрит. Беременность в таком случае в большинстве наблюдений прерывается в результате самопроизвольного выкидыша. Если заражение произошло позже, восходящая инфекция развивается редко, и своевременно назначенная специфическая терапия приводит к клинико-этиологическому излечению, нормальному течению беременности, родов и послеродового периода.

В послеабортном и послеродовом периоде течение трихомониаза отличается высоким риском инфицирования органов малого таза и быстрым развитием осложнений. Этому способствуют два момента:

- ✧ физиологические входные ворота для инфекционного процесса в послеродовом периоде —отторжение децидуальной оболочки, в послеабортном — повреждение мягких тканей;
- ✧ физиологический дисбаланс нейрогуморальной регуляции организма, приводящей к временной утрате общей и местной сопротивляемости.

Заражение трихомониазом в послеродовом и послеабортном периодах приводит к инфицированию сразу нескольких отделов мочеполовой системы, включая нижний отдел прямой кишки. Снижение общей и местной сопротивляемости организма женщины создает предпосылки для развития восходящего процесса с поражением органов малого таза. Нередко диагностируют эндомиометриты, сальпингиты, циститы, возможен тазовый перитонит.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРИХОМОНАДНОЙ ИНФЕКЦИИ

Диагностика урогенитального трихомониаза основана на выявлении клинических признаков заболевания и обнаружении в исследуемом материале *T. vaginalis*.

Клинические признаки трихомонадной инфекции в «классическом варианте» течения болезни достаточно патогномоничны и включают: желто-зеленые пенистые выделения, зуд, дизурию, диспареунию и «клубничный» вид шейки матки и влагалища с точечными геморрагиями. Тем не менее диагноз не может быть поставлен исключительно на основании клинической картины по нескольким причинам:

- ✧ указанные клинические симптомы могут быть также проявлениями других инфекций мочеполовых путей;
- ✧ характерный для трихомониаза «клубничный» симптом наблюдают только у 2% пациенток;
- ✧ пенистые выделения, которые можно связать с активным ростом влагалищных трихомонад, наблюдают примерно у 12% инфицированных женщин.

В связи с тем, что клинические симптомы трихомонадной инфекции довольно часто не отражают реальной картины заболевания, в обязательном порядке необходимо применение лабораторных методов диагностики. В настоящее время в РФ и за рубежом применяют четыре лабораторных метода определения *T. vaginalis*: микроскопический, культуральный, иммунологический и генодиагностический. Регламентированные методы: микроскопический и культуральный (приказ МЗ и СР РФ № 173 от 28.02.2005).

Микроскопический метод включает две методики.

- Первая — определение трихомонад в нативном препарате при фазовом контрастировании. Необходимо найти овальное или грушевидное тело чуть больше лейкоцита, имеющее жгутики и совершающее характерные толчкообразные поступательные движения. Такое исследование необходимо выполнять практически «не отходя от пациента», иначе в течение нескольких минут влагалищная трихомонада может прекратить свои движения.
- Вторая методика — окрашивание препарата метиленовым синим (как вариант — раствором бриллиантовой зелени) или по Граму. Производят поиск известной формы трихомонады с правильно очерченным, эксцентрично расположенным ядром на фоне нежно-ячеистой структуры цитоплазмы. Для выявления жгутиков и ундулирующей мембраны препарат следует окрасить по Романовскому–Гимзе или Лейшману.

Чувствительность метода микроскопии варьирует от 38 до 82%. Несмотря на то что этот метод среди диагностических тестов определенно экономически наиболее целесообразный, он все-таки далек от оптимума по степени надежности, поскольку имеет низкую чувствительность относительно других методов лабораторной диагностики. Это может быть обусловлено в первую очередь потерей влагалищными трихомонадами характерной подвижности после того, как простейшее уже извлечено из среды человеческого организма. Особенно велика доля субъективизма в случае низкотитражных препаратов или препаратов, содержащих огромное количество клеток эпителия, лейкоцитов и различного деструктивного материала из очага поражения. В очаге поражения влагалищная трихомонада часто представлена округлыми, безжгутиковыми (амастиготными) формами, со сниженной метаболической активностью, лишенными жгутиков и ундулирующей мембраны, что

визуально может быть диагностировано исследователем как полиморфноядерные лейкоциты или эпителиоциты и, таким образом, стать причиной диагностической ошибки. Кроме того, необходимо учитывать, что даже типичные морфологические признаки нередко теряются во время фиксации и окрашивания, создавая трудность для этиологической идентификации.

Метод выращивания трихомонад в бульонной культуре – «золотой стандарт» для диагностики, простой в интерпретации метод, требующий менее 300–500 трихомонад в 1 мл инокулюма для начала роста в культуре. Тем не менее, для него существуют определенные ограничения, присущие всем культуральным методам.

Технология роста патогена на клеточной культуре предусматривает восстановление *T. vaginalis* из клинических образцов. Этот метод лучше относительно культивирования в бульоне, поскольку способен определять *T. vaginalis* в концентрациях менее 3 микроорганизмов в 1 мл.

В РФ культуральный метод – второй основной метод, используемый в лабораторной диагностике мочеполового трихомониаза и первый по своей значимости до середины 90-х годов. Проведенный в 1990 г. анализ качества диагностики трихомониаза в ЦНИКВИ МЗ РФ, показал, что подавляющее число больных трихомониазом (72,8%) как среди женщин, так и среди мужчин выявлено при использовании именно культурального метода.

Из отечественных (стандартных) сред, не уступающих по качеству зарубежной среде Джонсона–Трасселя, в практическом здравоохранении РФ используют среду, приготавливаемую по инструкции ЦНИКВИ МЗ РФ. В 1 литр дистиллированной воды вносят белковый порошок – 12,5 г (ТУ 64-3-204-84), получаемый из отхода при производстве лизоцима; хлорид калия – 0,1 г; хлорид кальция – 0,1 г; двууглекислый натрий – 0,1 г; аскорбиновую кислоту – 0,6 г; лимонную кислоту – 0,12 г; оротовую кислоту – 0,075 г; лактат кальция – 1,0 г; мальтозу – 10,0 г. Смесь стерилизуют при 0,5 атмосферы в течение 30 мин в атмосфере текучего пара. После охлаждения стерильно вносят 220 мл лошадиной сыворотки и антибиотики (из расчета 1000 Ед/мл пенициллина, 1000 мкг/мл стрептомицина и 40 Ед/мл амфотерицина В или 4000 Ед/мл линкомицина).

Клиническое значение имеет прямое определение специфических белков *T. vaginalis* в биопробах с использованием моноклональных антител в качестве быстрого метода диагностики трихомониаза. Моноклональные антитела для выявления *T. vaginalis* из клинических образцов дают аналогичные результаты с влажными препаратами для микроскопии. Более того, использование моноклональных антител к белкам влагалищных трихомонад, таким как клеточный разъединяющий фактор и цистеиновая протеаза – иммуногены всех наблюдавшихся изолятов *T. vaginalis*, – обеспечивает альтернативу определения влагалищной трихомонады.

Прямой ИФА и иммунофлюоресцентный анализ мазков вагинального соскоба, например, коммерческий метод фирмы «California Integrated Diagnostics, Benicia, Calif.», использующий перокидазо- и флюорохроммеченные смеси моноклональных антител к различным структурам *T. vaginalis* такой же чувствительный и специфичный, как и используемый культуральный метод. К тому же определение возбудителя трихомониаза данным методом происходит в течение одного часа, что позволяет специалисту проводить быстрый и достаточно точный диагностический поиск.

С начала 90-х гг. в лабораторную клиническую практику стали широко входить генодиагностические технологии определения специфических областей ДНК-мишени генома вирусов, бактерий и клеток высших организмов. Сначала это была ДНК-гибридизационная технология. Например, в коммерческой тест-системе «Affirm VP» [Micro Prob Corp, Bothwell, Wash.] использованы синтетические зонды

для выявления как *Gardnerella vaginalis*, так и *T. vaginalis* из одного вагинального соскоба. Однако нестабильность зонда, выполнение специфических технических приемов, особенно использование радиоактивной метки, лимитировало использование данного метода для лабораторной диагностики трихомонадной инфекции.

Новые генодиагностические технологии — ПЦР и лигазная цепная реакция (ЛЦР), основаны на выявлении специфичных молекул ДНК у большинства возбудителей ИППП и в частности — у влагалищных трихомонад. В лабораторной диагностике трихомонадной инфекции обычно используют одностадийную методику (Nested-PCR) определения ДНК *T. vaginalis* из отделяемого влагалища.

ЛЕЧЕНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРИХОМОНИАЗА

Препарат выбора для лечения урогенитального трихомониаза — метронидазол, синтезированный в 1959 г на основе антибиотика азомицин из *Streptomyces*. Полное химическое название этого антибиотика — α,β-гидроксиэтил-2-метил-5-нитроимидазол. Метронидазол и группа его производных (нитроимидазолы) поступает в продажу под торговыми наименованиями — флагил*, трихопол*, тинидазол (фазижин*), орнидазол (тиберал*), секнидазол, флюнидазол^{p}, ниморазол, карнидазол^{p} и др. [Клименко Б.В. и др., 2001; Иванов О.Л. и др., 2007; Bowden F. et al., 2000]. Особенность нитроимидазолов — воздействие на анаэробную флору и отсутствие такового в отношении аэробной флоры и клеток эукариотов. Цитотоксические свойства нитроимидазолы приобретают только в условиях анаэробных микроорганизмов, обладающих донорами электронов с достаточной восстановительной способностью. Метронидазол поступает в клетку диффузией и претерпевает специфическое превращение в активные нитрорадикалы в гидрогеносомах влагалищных трихомонад. Здесь нитрогруппа препарата отщепляется посредством пируват-ферродоксиноксиредуктазы, в результате чего цитотоксичные нитрорадикальные ионные интермедиаты сильно повреждают нити ДНК влагалищной трихомонады. Клеточное деление и подвижность трихомонады прекращаются в течение 1 ч, а сам возбудитель, по существу, активизировавший метронидазол, погибает в течение примерно 8 ч.

Нитроимидазолы производят в различных лекарственных формах для внутривенного, перорального и местного применения. Препарат хорошо сорбируется на большинстве биомембран, всасывается при местном применении, достигая достаточно высоких, приближающихся к терапевтическим концентраций в крови. Метронидазол проходит плацентарный барьер, и, хотя врожденные аномалии плода в настоящее время не связывают непосредственно с его применением, назначение его женщинам в течение всей беременности и лактации не рекомендовано. Учитывая высокую биодоступность местнодействующих лекарственных форм метронидазола, также нежелательно его местное использование на всех сроках беременности и в период лактации [Yudin M. et al., 2003].

В последние годы появляется все больше сообщений о неэффективности препаратов группы нитроимидазолов для лечения трихомонадной инфекции. Неэффективность терапии мочеполового трихомониаза может быть обусловлена следующими причинами.

- Устойчивость влагалищной трихомонады к метронидазолу. В 1989 г. Центром контроля заболеваемости (США) показано, что примерно 5% всех штаммов *T. vaginalis*, изолированных от пациентов, имели определенный уровень устойчивости к метронидазолу. Аналогичные данные получены и в РФ. Трихомонады с высоким уровнем резистентности к препаратам метронидазола с трудом поддаются эрадикации. В подобных обстоятельствах для эффективного лечения необходим очень высокий, токсичный уровень концентрации препарата, часто назначаемого или одновременно внутрь и интравагинально, или внутривенно. Очевидно, что для эрадикации устойчивых штаммов три-

хомонад необходимы новые протистоцидные средства. Более того, актуальность их создания и производства продиктована тем обстоятельством, что все нитроимидазолы имеют аналогичные механизмы антимикробной активности, и, следовательно, имеющаяся устойчивость влагалищных трихомонад к метронидазолу часто подразумевает устойчивость возбудителя и к другим нитроимидазольным препаратам.

- Нарушение всасываемости лекарственных препаратов в желудочно-кишечном тракте.
- Инактивация нитроимидазолов вагинальной микрофлорой (грамположительные кокки, *E. coli, Str. fecalis* и др.).
- Низкая концентрация нитроимидазолов в очаге поражения.
- Локализация возбудителя в железистом аппарате мочеполовой системы.

В соответствии с методическими материалами по диагностике и лечению ИППП и заболеваний кожи ГУ ЦНИКВИ (2003) представлены схемы лечения урогенитального трихомониаза.

Характеристика лечебных мероприятий при урогенитальном трихомониазе

- **Рекомендуемые схемы:**
  - ✧ метронидазол 2,0 г внутрь однократно, или
  - ✧ орнидазол 1,5 г внутрь однократно, или
  - ✧ тинидазол 2,0 г внутрь однократно.
- **Альтернативные схемы:**
  - ✧ орнидазол 500 мг внутрь каждые 12 ч в течение 5 сут, или
  - ✧ метронидазол 500 мг внутрь каждые 12 ч в течение 7 сут, или
  - ✧ ниморазол 2,0 г внутрь однократно.

Характеристика лечебных мероприятий при осложненном или рецидивирующем мочеполовом трихомониазе и трихомониазе других локализаций

Рекомендуемые схемы:

- ✧ метронидазол 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 сут, или
- ✧ тинидазол или метронидазол 2,0 г внутрь 1 раз в сутки в течение 3 сут, или
- ✧ орнидазол 500 мг внутрь каждые 12 ч в течение 10 сут.

Возможно одновременное применение местнодействующих протистоцидных и противовоспалительных препаратов (см. табл. 21-1) и иммуномодуляторов.

Характеристика лечебных мероприятий при урогенитальном трихомониазе у беременных (не ранее II триместра)

- **Рекомендуемая схема:** орнидазол 1,5 г внутрь однократно перед сном.
- **Альтернативная схема:** метронидазол 2,0 г внутрь однократно перед сном.

При наличии симптоматики на ранних сроках беременности назначают местное лечение (натамицин в свечах).

Характеристика лечебных мероприятий при урогенитальном трихомониазе у детей

- **Рекомендуемая схема**: орнидазол 25 мг/кг — суточную дозу назначают в один прием на ночь.
- **Альтернативная схема**: метронидазол 250 мг
  - ✧ 1–6 лет — $^1/_3$ таблетки внутрь 2–3 раза в сутки;
  - ✧ 6–10 лет — 125 мг внутрь 2 раза в сутки;
  - ✧ 11–15 лет — 250 мг внутрь 2 раза в сутки, длительность лечения — 7 сут.

Замечания по фармакотерапии

- Во избежание развития тяжелых побочных реакций пациентов предупреждают о необходимости избегать приема алкоголя и продуктов, его содержащих,

как в ходе терапии метронидазолом и тинидазолом, так и в течение 24 ч после ее окончания. Лечение орнидазолом не вызывает нежелательных лекарственных реакций.

- При непереносимости перорального метронидазола интравагинальное назначение его также противопоказано.

При установленном диагнозе трихомонадной инфекции лечению подлежат все половые партнеры, даже при отсутствии у последних клинико-лабораторных признаков заболевания.

Выбор тактики лечения зависит от формы течения заболевания (острый, хронический процесс или трихомонадоносительство), локализации воспалительного процесса, наличия смешанной инфекции, возраста больного, а также сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на состояние общей и/или местной реактивности организма. Варианты лечения описаны ниже.

Моноинфекция или трихомонадоносительство в нижних отделах мочеполовой системы. Этиотропная терапия — 5-нитроимидазолы.

Возможен пероральный прием метронидазола по утвержденным схемам, в сочетании с интравагинальным введением метронидазола или только местно действующими лекарственными формами метронидазола. На кафедре дерматовенерологии РМАПО отработан метод местного лечения урогенитального трихомониаза у женщин. Местное лечение проводили следующим образом: наружные половые органы обрабатывали 1,5% раствором перекиси водорода, после массажа на полном мочевом пузыре и мочеиспускания выполняли инстилляции 4–5 мл 0,5% раствора метрогил*, *per rectum* вводили 30 мл 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата с помощью микроклизмы. Самостоятельно перед сном пациентки повторяли спринцевания влагалища, после чего смазывали слизистые оболочки наружных половых органов и наружного отверстия прямой кишки 1% метрогилом* вагинальным гелем, *per vagina* препарат вводили с помощью вагинальной насадки в количестве 5 г. Местную терапию осуществляли 2 раза в день в течение 10 сут.

Смешанная инфекция нижних отделов мочеполовой системы

- **Острая форма**. В большинстве случаев трихомониаз протекает как бактериально-прозойное заболевание, поэтому необходимо дополнительное назначение антибактериальных препаратов согласно выделенным условно-патогенным и патогенным микроорганизмам. В том случае, когда ассоциантами влагалищной трихомонады выступают участники микробиоценоза эпитопа мочеполовой системы, приобретшие патогенные и вирулентные свойства в динамике заболевания, назначение антибактериальных препаратов одновременно с нитроимидазолами не всегда оправдано. Выбор тактики лечения в подобных ситуациях необходимо осуществлять индивидуально с учетом клинико-анамнестических данных. Направления лечения:
  - ◇ этиотропная терапия — 5-нитроимидазолы;
  - ◇ антибактериальные препараты (по индивидуальным показаниям);
  - ◇ ферменты, улучшающие пищеварение;
  - ◇ витаминотерапия;
  - ◇ 5-нитроимидазолы для местного применения в очагах воспаления.

После этиотропной терапии следует провести курс антиоксидантной терапии (перорально и местно) в сочетании с гепатопротективными средствами.

- **Хроническая форма**

◊ Подготовительный этап:
- ◇ лекарственные средства, повышающие общий и/или местный иммунитет;
- ◇ витаминотерапия;
- ◇ антиоксиданты;
- ◇ местное лечение очагов поражения.

◊ Базисная терапия:
- 5-нитроимидазолы;
  - ✧ антибактериальные препараты (по показаниям);
  - ✧ иммунномодулирующие препараты по показаниям;
  - ✧ ферменты, улучшающие пищеварение;
  - ✧ протеолитические ферменты;
  - ✧ гормонозаместительные препараты (внутрь или местно, по показаниям);
  - ✧ антиоксиданты.

◊ Восстановительная терапия:
- ✧ гепатопротекторы;
- ✧ антиоксиданты местно;
- ✧ физиотерапевтические процедуры;
- ✧ витаминотерапия.

• **Трихомонадоносительство (бессимптомная форма)**. Лечение осуществляют по схеме хронической инфекции с учетом особенностей микрофлоры мочеполовой системы конкретного пациента и состояния иммунологической реактивности организма. Особое внимание необходимо обратить на следующие особенности.

◊ У женщин, больных трихомониазом, рак шейки матки бывает в 2–3 раза чаще.

◊ Трихомонадная инфекция приводит к развитию эпителиальных атипий шейки матки, напоминающих клеточные изменения при CIN, поэтому необходима тщательная дифференциальная диагностика с неопластическими процессами шейки матки.

◊ В связи с выше изложенным показано проведение расширенной кольпоскопии и цитологического исследования всем женщинам, больным трихомониазом, даже при отсутствии видимых невооруженным глазом изменений эпителия шейки матки, особенно в возрасте после 35 лет.

Как перспективу можно выделить альтернативный метод лечения трихомонадной инфекции — иммунотерапию и вакцинотерапию (солкотриховак*).

КРИТЕРИИ ИЗЛЕЧЕННОСТИ

При установлении критериев излеченности трихомониаза необходимо различать этиологическое и клиническое выздоровление. Под этиологическим выздоровлением подразумевают стойкое исчезновение *T. vaginalis* из мочеполовых путей пациента после проведенной терапии, подтвержденное при микроскопическом исследовании, а также культуральным методом и ПЦР.

После окончания лечения на 7–10 сут у мужчин проводят пальпаторное исследование предстательной железы и семенных пузырьков, производят микроскопию их секрета. Спустя 12–14 сут после окончания терапии осуществляют провокацию (алиментарную, местную, медикаментозную или комбинированную). В том случае, если после провокации в отделяемом секрете или соскобе со слизистой оболочке уретры и в первой порции свежевыпущенной мочи трихомонады не обнаружены, а также отсутствуют симптомы уретрита (простатита), больному рекомендуют через месяц произвести повторное микроскопическое исследование, уретроскопию и при необходимости — повторную провокацию.

Первые контрольные исследования у женщин проводят через 7–8 сут после окончания антитрихомонадного лечения. В дальнейшем обследование проводят в течение трех менструальных циклов. Лабораторный контроль осуществляют непосредственно перед менструацией или через 1–2 дня после ее окончания. Материал для исследования следует брать из всех возможных очагов поражения.

Больных считают этиологически излеченными, когда после окончания комплексного лечения при неоднократных повторных обследованиях не удается

обнаружить трихомонады в течение 1–2 мес у мужчин и 2–3 мес у женщин. У некоторых мужчин, несмотря на стойкое этиологическое выздоровление, после применения противотрихомонадных средств, клинического излечения не наступает. У них продолжаются воспалительные явления: скудные выделения из уретры, патологические изменения в моче. Наиболее часто посттрихомонадные воспалительные процессы наблюдают у мужчин с осложненными, хроническими формами трихомониаза. Отсутствие полного регресса симптомов заболевания при этиологическом излечении трихомониаза у женщин и мужчин, скорее всего, свидетельствует о наличии других инфекционных агентов, передаваемых половым путем, или об активизации условно-патогенной флоры мочеполовых путей, ассоциированной с трихомонадами. В таких случаях необходим комплекс дополнительных диагностических и лечебных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения урогенитального трихомониаза // Журнал для врачей «Новые лекарства». — 2004. — № 2 — С. 4–14.

Беднова В.Н., Дмитриев Г.А., Васильев М.М. Лабораторная диагностика мочеполового трихомониаза. — М., 1997. — С. 24.

Васильев М.М. Особенности клиники мочеполового трихомониаза, совершенствование диагностики и лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.

Горина Е.Ю. Оптимистические терапии трихомониаза с учетом изменений микробиоэкосистемы урогенитального тракта и иммунного гомеостаза: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.

Делекторский В.В., Яшкова Г.Н., Джалилов Д.Х. Смешанные трихомонадно-микоплазменные инфекции у женщин // Вестн. дерматол. — 1985. — № 8. — С. 28–31.

Дмитриев Г.А., Сюч Н.И. Мочеполовой трихомониаз. — М., 2005. — 125 с.

Иванов О.Л., Халдин А.А., Ломоносов К.М. Диагностика и рациональная терапия урогенитального трихомониаза: Методические рекомендации. — М., 2007. — С. 15.

Кисина В.Н. Урогенитальный трихомониаз: терминология, классификация, лечение // Consillium. — 2002. — Т. 4. — № 5. — С. 252–255.

Клименко Б.В., Авазов Э.Р., Барановская В.Г., Степанова М.С. Трихомониаз мужчин, женщин и детей. — СПб., 2001. — С. 185.

Липова Е.В. Урогенитальные инфекции женщин: методические, клинико-лабораторные подходы к диагностике и терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — С. 64.

Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Ультраструктура возбудителей венерических заболеваний и ее клиническое значение. — М.: Медицина, 1986. — 224 с.

Овчинников Н.М., Делекторский В.В., Туранова Е.Н. Влагалищная трихомонада — резервуар сохранения гонококка // Вестн. дерматол. — 1978. — № 4. — С. 16–21.

Серов В.Н. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов: Методические рекомендации. — М., 2003. — 23 с.

Adler M.W. Sexually transmitted diseases control in developing countries // Genitourin Med. — 1996. — Vol. 72. — P. 83–88.

Alderete J., Provenzano D. The vagina has reducing environment sufficient for activation of Trichomonas vaginalis cysteine proteinases // Genitourin Med. — 1997. — Vol. 73. — N 4. — P. 291–296.

Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A. et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis // J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 191. — N 4. — P. 1124.

Bowden F.S., Garnett G.P. Trichomonas vaginalis epidemiology and analyzing model of treatment intervention // Sex Transc. Infect. – 2000. – Vol. 76. – N 4 – P. 248–256.

Centers for Diseas Control and Prevention. Sexually transmitted diseases, treatment quidelines. – MMWR, 2002. – P. 36–44.

Danne R.L., Dann L.N., Upcroft P. et al. Drug resistance in the sexually transmitted protozoan *Trichomonas vaginalis* // Cell Res. – 2003. – Vol. 13. – N 4. – P. 236–249.

Ferris M.J., Norori N., Zozaya-Hinchiliffe M., Martin D.H. Cultivation independent analysis of chang in bacterial vaginosis flora following metronidasole treatment // J. Clin. Microbiol. – 2007. – N 3. – P. 1016–1018.

Meri T., Jokiranta T., Suhonen L. et al. // Resistannce of Trichomonas vaginalis first three cases from Finland and optimization of vitro susceptibility testing under varios oxygen concentrations // J. Clin. Microbiol. – 2000 – Vol. 38 – P. 763–767.

Yudin M.H., Landers D.V., Meyn L., Hillier S.L. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 102. – N 3 – P. 527–534.

Глава 22

Урогенитальные инфекции у детей и подростков

Инфекции урогенитального тракта поражают преимущественно взрослое население в расцвете его репродуктивной функции. Особенность УГИ, передаваемых половым путем, — расширение возрастных границ в основном за счет подростков и детей старшего возраста, рано вступающих в половую жизнь. Кроме того, возбудителями УГИ могут инфицироваться и дети младшего возраста, а также новорожденные.

Распространенность УГИ среди детей и подростков за последние годы значительно возросла. Динамика заболеваемости основными УГИ детей в возрасте до 14 лет в РФ за десять лет (1994–2003 гг.) приведена в табл. 22-1.

Таблица 22-1. Динамика заболеваемости урогенитальными инфекциями детей до 14 лет в России (1994–2003 гг.) в абсолютных цифрах

Инфекции	1994 г.	1997 г.	2000 г.	2003 г.
Трихомониаз	1344	1635	1477	1241
Гонорея	2758	1297	1107	651
Хламидиоз	312	1385	1618	783
Кандидоз	893	1332	–	–
Гарднереллез	197	521	–	–
Уреаплазмоз	97	472	–	–
Генитальный герпес	30	50	65	55
ВПЧ-инфекция	92	50	65	176

Известно, что если у подростков основной путь инфицирования возбудителями УГИ — половой, то у детей младшего возраста преобладает перинатальная или контактно-бытовая передача инфекции в зависимости от вида возбудителя. Кроме того, в некоторых случаях нельзя исключить и половой путь заражения, чаще — при физическом насилии. По мнению ведущих специалистов в области УГИ у детей, при выявлении у ребенка возбудителей ИППП прежде всего необходимо думать о сексуальном насилии [Кисина В.И. и др., 2002; Кира Е.Ф., 2000; Хаммершлаг М.Р., 1999].

Клинические проявления УГИ, их течение во многом зависят от путей заражения.

У новорожденных клинические проявления УГИ имеют принципиальные отличия, связанные с перинатальным инфицированием: симптомы со стороны урогенитального тракта (если они

вообще развиваются) отходят на второй план, в то время как ведущими становятся симптомы поражения органов дыхания, зрения, носоглотки, нервной и сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта. Во многом развитие этих симптомов у новорожденных зависит от срока перинатального инфицирования и степени морфофункциональной зрелости плода. Нередко контаминация инфекционными агентами зрелого и доношенного новорожденного не приводит к развитию заболевания с четкими клиническими характеристиками. Напротив, гипотрофия плода и инфицирование его на ранних стадиях развития приводят к формированию выраженной патологии системного характера [Башмакова М.А. и др., 1995; Сидорова И.С., Черниенко И.Н., 1998].

Инфекции урогенитального тракта в детском возрасте значительно чаще поражают девочек. Прежде всего это связано с особенностями анатомо-физиологического развития их урогенитального тракта. Физиологический фимоз в раннем детском возрасте у мальчиков — естественный защитный барьер для инфекционных агентов. У девочек частое инфицирование половых органов связано с:

- ✧ наличием истонченной дермы, разрыхленного рогового слоя эпидермиса;
- ✧ повышением pH до 6,5–6,8;
- ✧ недоразвитием больших половых губ, не прикрывающих малые;
- ✧ несовершенством автономных механизмов защиты (секреторного IgA, лизоцима, системы комплемента и фагоцитоза).

В детском возрасте во влагалище отсутствует лактофлора, обладающая защитными противоинфекционными механизмами. К развитию воспаления при УГИ у девочек предрасполагает и наличие влагалищно-уретрального рефлюкса, «неврогенного» мочевого пузыря, низкое расположение наружного отверстия уретры, отсутствие задней спайки половых губ, наличие синехий, рубцовых деформаций и аномалий развития половых органов [Гуркин Ю.А., 2000; Гуркин Ю.А., Михайлова Л.Е., 1998].

В подростковом возрасте при половом пути инфицирования основное проявление УГИ у юношей, как и у взрослых — уретрит, реже баланит и баланопостит. У девушек симптомы УГИ укладываются в картину вагинита, экто- и эндоцервицита, уретрита, бартолинита, редко — вульвита. В этом возрасте у пациентов могут формироваться экстрагенитальные очаги инфекции: конъюнктивиты, фарингиты, проктиты. Особенность течения УГИ у подростков — относительная малосимптомность на фоне часто выявляемых ВЗОМТ, как у девушек, так и у юношей, что несет в себе угрозу раннего развития нарушений репродуктивной функции [Лузан Н.В., Шипицын В.В., 1999].

Основное проявление инфекции урогенитального тракта у девочек — вульвовагинит. Инфекционные вульвовагиниты составляют до 65–70% всех гинекологических заболеваний в детском возрасте. Значимость этой проблемы заключается не только в широкой распространенности этой патологии, но, главное, в возможных последствиях этих заболеваний. При хронизации воспалительного процесса в области половых органов могут развиваться:

- ✧ нарушения менструального цикла;
- ✧ поражения матки и придатков, угрожающие правильному становлению репродуктивной функции девочки в будущем.

Структура инфекционных заболеваний урогенитального тракта зависит от возраста пациентов. В подростковом возрасте доминируют ИППП. На первом месте среди УГИ стоит трихомонадная инфекция (34,9%), на втором — гонококковая (17,0%), на третьем — сифилис (11,0%), на четвертом — хламидиоз (7,4%). У девочек-подростков достаточно высока выявляемость условно-патогенных микроорганизмов: грибов рода *Candida* — 13,3%, уреаплазм — 6,6%, анаэробных неспорообразующих бактерий — 2,1% [Денисов В.Н. и др., 2001]. Более 50% подростков, инфицированных половым путем, имеют микст-инфекции.

В структуре инфекционных вульвовагинитов у девочек в возрасте до 12 лет превалирует неспецифический бактериальный вульвовагинит (65–70%). Однако в последнее время у девочек стали чаще регистрироваться такие заболевания, как кандидозный, вирусный, хламидийный, микоплазменный вульвовагиниты, БВ, увеличилось также число девочек с трихомонадной инфекцией мочеполового тракта. Выявляемость этих УГИ при клинических симптомах вульвовагинита в целом составляет 30–35%, одновременно резко возросла выявляемость смешанных инфекций: до 30–45% [Малова И.О., 2000].

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ

Этиологические факторы неспецифического бактериального вульвовагинита — чаще *Staphylococcus epidermidis, St. aureus, St. saprophyticus; Streptococcus viridans, Str. pyogenes; Enterococcus faecalis, E. faecium, E. durans, Esherichia coli; Proteus mirabilis, P. morganii; Klebsiella ozaenae, K. oxytoca* и другие микроорганизмы. Часто факторами, способствующими развитию бактериального вульвовагинита, становятся несоблюдение гигиенического режима (в том числе загрязненные руки при уходе за половыми органами ребенка), а также мастурбация, что приводит к инфицированию вульвы и влагалища с последующим развитием воспаления. Частая причина неспецифического бактериального вульвовагинита — инфекции мочевыводящих путей, в этом случае вульвовагинит носит вторичный характер. Носителями бактериальной флоры могут быть кишечные паразиты, в детском возрасте чаще острицы, проникающие во влагалище из прямой кишки и вызывающие раздражение слизистой оболочки, за которым следует вторичное инфицирование кишечной бактериальной флорой.

У новорожденных и детей первого года жизни неспецифический бактериальный вульвовагинит практически не встречается. В подростковом возрасте такие случаи также редки. Чаще у девочек-подростков неспецифическая бактериальная микрофлора участвует в формировании ассоциаций с безусловно-патогенными микроорганизмами, усиливая клинические симптомы пропорционально их концентрации во влагалище.

Клинически у девочек младшего возраста неспецифический бактериальный вульвовагинит чаще протекает остро: как правило, характерны внезапное начало, появление обильных или, реже, умеренных слизисто-гнойных выделений из половых путей, болезненность при мочеиспускании, жжение, реже зуд. При объективном обследовании выявляют яркую, «сочную» гиперемию и отечность вульвы, обильные слизисто-гнойные выделения из влагалища. При вульвовагинитах, вызванных *E. coli*, при проведении осмотра в зеркалах можно увидеть петехиальную сыпь на стенках влагалища, а также липкий фиброзно-гнойный налет. Выделения из влагалища имеют неприятный каловый запах [Полканов В.С., Глазкова Л.К., 1990]. Достаточно часто в воспалительный процесс вовлекаются и губки наружного отверстия уретры: они становятся отечными и гиперемированными. Воспаление может переходить на наружную поверхность больших половых губ, область промежности и пахово-бедренных складок. При неспецифическом бактериальном вульвовагините редко встречаются эрозивные формы вульвитов; они могут развиваться у ослабленных девочек на высоте симптомов острого воспаления. Эндоцервициты при неспецифическом бактериальном вульвовагините развиваются очень редко, в основном у девочек старшего возраста, вступивших в пубертатный период. Диагноз эндоцервицита можно поставить только при кольпоскопии на основании наличия слизисто-гнойных выделений из канала шейки матки. Выделения способны раздражать эктоцервикс, вследствие чего может сформироваться эрозия, чаще на задней губе шейки матки. У ослабленных девочек, относящихся к группе часто и длительно болеющих детей, а также при наличии хронической сомати-

ческой патологии, неспецифический бактериальный вульвовагинит склонен к затяжному течению и частому рецидивированию.

Диагностика неспецифического бактериального вульвовагинита заключается в проведении микроскопии влагалищных выделений, при которой выявляется повышенное число лейкоцитов с выраженной фагоцитарной активностью, эпителиальных и дегенеративно измененных клеток, обильная флора: смешанная, с преобладанием кокков или палочек.

Для уточнения этиологии заболевания необходимо провести культуральное исследование микрофлоры влагалища с определением титра микроорганизма. Нередко при неспецифическом вульвовагините выделяется не один, а два микроорганизма в высоких титрах (104–107 КОЕ/мл). Культуральное исследование позволяет одновременно определить чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Недостаток этого метода исследования — длительность его проведения (5–7 дней), в то время как девочке с острым вульвовагинитом требуется немедленная помощь.

Именно поэтому тактика терапевтических мероприятий при неспецифическом бактериальном вульвовагините после проведения диагностической микроскопии влагалищных выделений заключается в назначении местных процедур: влагалищных ванночек с антисептическими растворами [фурацилина* 1:5000, этакридина 1:5000, 2–3% раствор перекиси водорода*, 1–2% раствор экстракта листьев эвкалипта (хлорофиллипта*)], с 1–2% раствором лизоцима, 5% раствором химотрипсина, с 0,01% раствором мирамистина*, разведенным 2:1 с изотоническим раствором натрия хлорида. Влагалищные ванночки назначаются 1 раз в день, по 3–10 мл в зависимости от возраста ребенка, длительность экспозиции 10 мин, на курс 7–10 ванночек. Для введения лечебных растворов во влагалище девочек удобнее использовать одноразовые зонды для кормления новорожденных, соединенные со шприцем. Кроме этого, назначают сидячие ванночки с настоями трав: ромашки, шалфея, эвкалипта, календулы, зверобоя. Рациональнее в первую половину дня назначать влагалищные ванночки, а на ночь — сидячие. Дважды в день после влагалищной и сидячей ванночки на область вульвы тонким слоем наносится мазь с антибиотиком широкого спектра действия: с эритромицином, гентамицином или 1% крем с метронидазолом (крем Макмирор®). Назначают диету с ограничением острых блюд, легкоусвояемых углеводов. Если же после указанного курса лечения воспалительные явления сохраняются, необходимо культуральное исследование микрофлоры с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и соответствующее назначение общего лечения.

МОЧЕПОЛОВОЙ ТРИХОМОНИАЗ

Трихомонадная инфекция урогенитального тракта довольно широко распространена среди детей. Пик заболеваемости трихомониазом приходится на подростковый возраст, что совпадает с периодом вступления в половую жизнь и стоит на первом месте по частоте встречаемости из всех ИППП у подростков как женского, так и мужского пола [Лузан Н.В., 1997; Лузан Н.В., 2001; Горелова О.В., 1999]. У детей младшего возраста доля девочек превалирует в структуре трихомонадной инфекции. Случаи выявления мочеполового трихомониаза у мальчиков до подросткового возраста единичны [Лузан Н.В., 2001]. Новорожденные и в возрасте до года девочки чаще бывают инфицированы интранатально, реже — при уходе за ними больных трихомониазом, не соблюдающих гигиенический режим. Девочки младшего возраста, не живущие половой жизнью, инфицируются чаще всего в очагах семейного трихомониаза контактно-бытовым путем, а также при попытке физического насилия над ними. По мнению большинства специалистов, семейные очаги трихомониаза — основной источник заражения девочек до подросткового возраста. Трихомонадная инфекция урогенитального тракта диагностируется у чле-

нов семьи девочек, страдающих трихомониазом, в 15,6–56% случаев [Лузан Н.В., 2001; Дорофеева Л.В., Попова С.П., 1998; Рыбников В.И., 1964], причем чаще у матерей — 90%, реже у отцов — 60%, сестер — 18% [Денисов В.Н. и др., 2001].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ТРИХОМОНАДНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ЗАВИСИТ ОТ ИХ ВОЗРАСТА

Новорожденные с трихомонадной инфекцией часто имеют низкую массу тела [Cotch M.F., 1997; Krieger H., Kimmig P., 1995]. Инфицирование новорожденных интранатальным путем может приводить к трихомонадоносительству, но чаще в этом возрасте развиваются трихомонадные вульвовагиниты (у 70–80% девочек). У девочек в возрасте до года чаще встречаются трихомонадные вульвиты (до 80%), реже вагиниты (до 15–20%). Из клинических проявлений трихомониаза в этом возрасте наиболее типичны яркая гиперемия и отек в области вульвы, рыхлость и легкая ранимость тканей, иногда с точечными кровоизлияниями или образованием эрозий. В области преддверия влагалища локализуются слизисто-гнойные желтоватые выделения, подсыхающие в массивные корки. Иногда на границе смыкания малых половых губ образуется соединительнотканная перепонка, обусловливающая слипание или заращение половой щели [Рыбников В.И., 1964]. Описаны случаи выявления *T. vaginalis* у новорожденных с трихомонадными вульвовагинитами из уретры, прямой кишки, носоглотки, наружного слухового прохода, конъюнктивы.

Течение трихомониаза у девочек изменилось. Реже стали регистрировать острые формы (20%), чаще — малосимптомные, вялотекущие (45%) и хронические (55%). У девочек младшего возраста из субъективных симптомов доминируют жалобы на выделения из половых путей, зуд вульвы встречается лишь у половины пациенток. Болезненное мочеиспускание беспокоит только 50% пациенток с острым течением воспалительного процесса и около 5% пациенток с хроническим течением заболевания. Из объективных симптомов трихомониаза у девочек ведущим остается вульвовагинит, эктоцервицит при проведении кольпоскопии выявляют у 40–45% больных; к этим проявлениям почти у половины пациенток присоединяется уретрит.

Вульвовагинит проявляется гиперемией и отечностью вульвы, слизистой оболочки влагалища, выраженных в разной степени в зависимости от течения воспалительного процесса: при острой форме гиперемия яркая, «сочная», отечность значительная, при вялотекущей и хронической — отечность не определяется, гиперемия с застойным оттенком. Характерный для трихомониаза гранулезный и макулезный вагинит диагностируют крайне редко. Выделения из влагалища при остром процессе обильные, слизисто-гнойные, пенистые, с неприятным запахом, при стертых формах — умеренные или скудные, чаще слизистые, но практически у всех больных сохраняют «пенистость», причем даже при самых скудных выделениях можно увидеть единичные пузырьки.

При развитии уретрита при острой трихомонадной инфекции губки наружного отверстия уретры отечны, гиперемированы, при надавливании на них появляется гнойная капля. При вялотекущем и хроническом трихомониазе эти симптомы отсутствуют. Мочевой пузырь вовлекается в воспалительный процесс редко, в основном у девочек старшего возраста. Трихомонадный цистит проявляется императивными позывами, болезненностью в конце мочеиспускания. Бартолиниты встречаются так же редко, чаще в возрасте старше 5 лет; они могут осложняться абсцессами большой железы преддверия влагалища. Восходящая трихомонадная инфекция в виде сальпингоофорита и эндометрита встречается крайне редко у девочек в возрасте 12 лет и более. Переход воспалительного процесса на область больших половых губ, промежности у детей младшего возраста развивается редко даже при остром течении трихомониаза.

У секуально активных девочек-подростков в клинических проявлениях трихомонадной инфекции доминируют симптомы вагинита: при остром течении воспалительного процесса слизистая оболочка влагалища отечна, ярко гиперемирована. Гиперемия чаще бывает разлитая, реже очаговая. У таких девочек чаще встречается эктоцервицит. Выделения из влагалища умеренные, слизистые, реже слизисто-гнойные, пенистые. Вагинит сопровождается зудом в области влагалища и вульвы, нередко неприятным или болезненным мочеиспусканием. Вульвит носит вторичный характер и выражен умеренно. При вовлечении в процесс мочеиспускательного канала усиливается болезненное мочеиспускание, развивается дизурия. Губки наружного отверстия уретры отечны, гиперемированы; возможны скудные или умеренные выделения из уретры чаще слизистого характера.

Воспалительный процесс в подростковом возрасте чаще носит малосимптомный характер, редко сопровождается выраженными субъективными ощущениями. Основной субъективный симптом — зуд во влагалище, носит непостоянный характер. При осмотре выявляют застойную гиперемию преддверия влагалища, при хроническом процессе возможна инфильтрация. Стенки влагалища нормального цвета, гиперемия чаще очаговая. Выделения в заднем своде влагалища скудные, слизистые, «пенистость» их выражена незначительно. В этом возрасте помимо симптомов эктоцервицита нередко определяют и симптомы эндоцервицита: наружный зев шеечного канала застойно гиперемирован, из канала скудные слизистые, реже слизисто-гнойные, выделения. Уретра при хроническом процессе нередко становится резервуаром трихомонадной инфекции, при этом воспалительные симптомы определяются редко. У некоторых девочек старшего возраста развивается парауретрит. При хроническом процессе устья желез могут закупориваться, что способствует формированию осумкованных очагов инфекции — причина рецидивов заболевания. Бартолиниты в этом возрасте развиваются также редко.

Основное клиническое проявление урогенитального трихомониаза у мальчиков-подростков — уретрит, первоначально протекающий в виде подострого воспаления. Пациенты жалуются на зуд, реже жжение, в мочеиспускательном канале, дизурию, появление слизистых выделений. При осмотре выявляют гиперемию и отечность губок наружного отверстия уретры, их слипание, умеренные свободные выделения слизистого характера из мочеиспускательного канала. Процесс в подростковом возрасте может осложняться баланитом или баланопоститом. У мальчиков в возрасте 15 лет и более течение уретрита чаще носит малосимптомный характер. Осложнения трихомонадного уретрита в этом возрасте развиваются реже, чем у взрослых мужчин, и чаще представлены простатитом, везикулитом, эпидидимитом и куперитом.

Лабораторная диагностика трихомониаза у детей и подростков включает микроскопию нативного препарата или препарата, окрашенного по Романовскому–Гимзе. Количество лейкоцитов при любом варианте клинического течения трихомониаза всегда повышено и представлено в основном нейтрофилами. Обязательным при первом же осмотре детей должно быть культуральное исследование влагалищного или уретрального отделяемого, т.к. микроскопия нативного и окрашенного препаратов даже при остром течении трихомониаза у детей не всегда дает положительный результат [Малова И.О., Скворцова Р.Г., 1999].

Лечение трихомониаза у детей и подростков, согласно Клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов 2007 г., должно проводиться препаратами 5-нитроимидазола. Метронидазол рекомендуется назначать детям по 5 мг/кг массы тела 3 раза в сутки в течение 5 дней, орнидазол рекомендован в дозе 25 мг/кг массы тела в один прием на ночь.

Опираясь на предыдущий многолетний опыт лечения детей с трихомонадной инфекцией, необходимо заметить, что суточная доза метронидазола 15 мг/кг массы

тела, указанная в последних Клинических рекомендациях, вдвое меньше общепринятых дозировок у детей, а 5-дневный курс лечения хронического трихомониаза у детей вряд ли может быть достаточно эффективным. Наша клиническая практика показывает, что продолжительность эффективного курса лечения этиотропными препаратами напрямую зависит от характера течения воспалительного процесса в области урогенитального тракта. Целесообразнее препараты 5-нитроимидазола назначать по следующим схемам:

- орнидазол в суточной дозе 25 мг/кг массы тела за один прием при свежих формах в течение 5 дней, при хронических — 10 дней;
- метронидазол в суточной дозе 30 мг/кг, разделенной на 3 приема, с 6 лет — на 2 приема при свежих формах в течение 7 дней, при хронических — не менее 10 дней.

Из перечисленных препаратов наилучшим профилем безопасности обладает орнидазол (тиберал*); у детей побочные эффекты при приеме этого препарата практически не развиваются, а клиническое выздоровление достигается у 85–90% детей [Малова И.О., 2000]. Метронидазол может вызывать у детей младшего возраста тошноту, головные боли, реже рвоту. У девочек в старшей возрастной группе после 10-дневного лечения метронидазолом нередко развивается влагалищный кандидоз. Эффективность применения этого препарата у детей в настоящее время не превышает 65–67% [Малова И.О., 2000].

За предыдущее десятилетие мы накопили опыт лечения детей с трихомонадной инфекцией нифурателом (макмирор*). Этот препарат рекомендовано назначать детям в суточной дозе 45 мг/кг массы тела, разделенной на 3 приема, в течение 7 дней при свежих формах и не менее 10 дней — при хронических. Эффективность лечения нифурателом оказалась несколько выше, чем метронидазолом, и составила 70–75%, переносимость препарата детьми хорошая. Несмотря на то что в Клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов 2007 года нифурател отсутствует, по нашему мнению, он вполне может быть альтернативным препаратом при лечении детей.

Подросткам орнидазол назначают по 500 мг 2 раза в сутки при свежих формах в течение 5 дней, при хронических — 10 дней или по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Метронидазол рекомендован при свежем воспалительном процессе по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, при хроническом рецидивирующем и осложненном течении — по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней. Для лечения трихомонадной инфекции у подростков также можно использовать тинидазол 2 г однократно при остром и в течение 3–5 дней при хроническом и осложненном процессе.

Наш опыт применения у подростков ниморазола (наксоджин*) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней при свежем воспалительном и 12 дней при осложненном и хроническом рецидивирующем процессе показал высокую эффективность этого препарата при оценке клинического и микробиологического излечения (соответственно 99,8% и 92,3%), а также его хорошую переносимость. По нашему мнению, этот препарат можно рекомендовать для лечения трихомонадной инфекции у подростков.

Для местного лечения мочеполового трихомониаза используют растворы метронидазола, а детям младшего возраста возможно также применение крема с нифурателом (макмирор*) или геля метрогил* по 2–3 г внутривлагалищно 1 раз в сутки в течение 5–10 дней. Девочкам-подросткам, практикующим сексуальные контакты, возможны следующие назначения: влагалищные таблетки с метронидазолом (трихопол*) по 500 мг 1 раз в сутки, свечи с метронидазолом (нео-пенотран*) и с нифурателом (макмирор*) по 1 свече на ночь в течение 5–10 дней.

Первый клинико-лабораторный контроль излеченности детям следует проводить через 10–14 дней после окончания лечения, второй — через месяц. Девочкам с хроническими вульвовагинитами показан третий контроль через месяц после второго.

ГОНОРЕЯ

В последнее десятилетие гонорея у детей встречается реже, что соответствует общей тенденции. Реже регистрируют острые формы, которые в основном остались приоритетом раннего детского возраста. Новорожденные девочки инфицируются преимущественно перинатальным путем или при несоблюдении в семье, имеющей гонорейную инфекцию, гигиенического режима. Девочки младшего возраста заражаются гонореей преимущественно в очагах семейной инфекции, однако в этой возрастной группе в последние годы стали чаще встречаться пациентки с половым путем инфицирования, в частности, при попытке к сексуальному насилию или при использовании детей в коммерческом сексе [Хаммершлаг М.Р., 1999]. Мальчики младшего возраста болеют гонореей редко: случаи интранатального инфицирования новорожденных с преимущественным развитием воспалительного процесса в области глаз или ротоглотки, а также гонорейные проктиты, развивающиеся у мальчиков при сексуальном насилии. Пик заболеваемости гонореей урогенитального тракта как у мальчиков, так и у девочек приходится на возраст 14–16 лет и связан с началом половой жизни [Денисов В.Н. и др., 2001; Лузан Н.В., 1997].

Клиническая картина гонореи отличается в разные возрастные периоды.

У новорожденных, инфицированных перинатально, развиваются двусторонние гонорейные конъюнктивиты, фарингиты, тонзиллиты, редко — вульвовагиниты. В основном инфицирование гонококком вульвы у новорожденных протекает как гонококконосительство с реализацией воспалительных симптомов в старшем возрасте. Конъюнктивит при антенатальном инфицировании проявляется уже в первые сутки жизни ребенка, при интранатальном — на 2–5-е. Гонококковый конъюнктивит сопровождается выраженной гиперемией и отеком век, обильным гнойным отделяемым, светобоязнью. Воспалительный процесс может переходить на роговицу, вызывая образование изъязвлений с последующим рубцеванием и потерей зрения. Гонококковые фарингиты и тонзиллиты у детей не имеют специфических симптомов и проявляются резкой отечностью и гиперемией слизистой оболочки.

Основной признак гонорейного процесса у девочек в возрасте до 12 лет — вульвовагинит. При остром течении воспалительного процесса у девочек младшего возраста жалобы носят выраженный характер: обильные выделения из половых путей, рези при мочеиспускании, жжение, тенезмы, что отражается на общем состоянии ребенка. Объективные симптомы вульвовагинита — яркая гиперемия и значительная отечность вульвы, стенок влагалища. Выделения из влагалища обильные, гнойные, желто-зеленого цвета, ссыхающиеся в виде гнойных корок в области преддверия влагалища и на больших половых губах. У части девочек младшего возраста могут появляться эрозии в области преддверия влагалища. Острый гонорейный вульвовагинит практически у всех девочек младшего возраста сопровождается уретритом, у большинства — проктитом. При уретрите с выраженной отечностью и гиперемией губок наружного отверстия уретры определяются гнойные выделения из мочеиспускательного канала. Дизурические явления, как правило, выражены резко, вплоть до недержания мочи. При остром гонорейном проктите наряду с жалобами на тенезмы, боли при дефекации и примесь гноя в кале выявляют отечные и гиперемированные складки наружного сфинктера заднего прохода; при хронизации процесса между складками образуются эрозии и трещины. При остром течении воспалительный процесс может переходить на перианальную область, промежность, пахово-бедренные складки. Паховые лимфатические узлы, как правило, увеличены и болезненны.

При хроническом гонорейном вульвовагините на слизистой оболочке влагалища отмечается очаговая гиперемия с застойным оттенком, иногда — пролиферация сосочков в виде зернистых точек (гранулезный вагинит). Влагалищная часть шейки матки бледная, вульва инфильтрирована. Хронический вульвовагинит

у 70–75% девочек сопровождается уретритом со стертой клинической симптоматикой, слабо выраженными дизурическими явлениями или их отсутствием. У 25–45% девочек с хронической гонореей выявляют проктит с легким покраснением слизистой оболочки наружного сфинктера заднего прохода, его трещинами [Скрипкин Ю.К. и др., 1983].

У девочек периода «гормонального покоя» и пубертатного возраста гонорейный бартолинит не встречается, однако у девочек в возрасте до 8–10 лет с хроническим течением вульвовагинита возможно развитие гонорейного эндоцервицита. Течение его чаще вялое, малосимптомное; процесс нередко ограничивается гиперемией вокруг наружного зева, при поражении канала шейки матки отделяемое носит слизисто-гнойный характер. Поражение матки и придатков у девочек младшего возраста не встречается, а у менструирующих девочек старше 12 лет проявляется симптомами острого или хронического сальпингита.

Диссеминированные формы гонорейной инфекции у детей в настоящее время встречаются редко и могут проявляться в виде гонитов, бурситов, полиартритов. Практически не диагностируют гонорейные эндо- и миокардиты, менингиты, фарингиты; редко у девочек развиваются конъюнктивиты.

У девочек-подростков, ведущих половую жизнь, основное проявление гонореи – эндоцервицит, симптомы которого практически не отличаются от таковых у взрослых: выявляется гиперемия наружного зева шейки матки, возможно образование эрозии. Из канала шейки матки в виде ленты видны гнойные желто-зеленые выделения. При выраженном воспалительном процессе слизистая оболочка влагалища гиперемирована. В области преддверия влагалища скапливаются гнойные выделения, ссыхающиеся в липкие корки. Вторично развивается уретрит с появлением гиперемии и отечности губок наружного отверстия уретры и слизистого или слизисто-гнойного отделяемого из нее. Проктиты могут развиваться в основном у девочек, практикующих генитально-анальные контакты.

У девочек в возрасте 12 лет и более при первичном выявлении гонореи доля хронических форм в 1,5–2 раза превышает долю свежих, а тем более острых [Лузан Н.В., 1997; Горелова О.В., 1999]. При хронической гонорее источниками рецидивирования воспалительного процесса могут быть уретральные железы, канала шейки матки и преддверия влагалища, чего не бывает в младшем возрасте, так как эти железы еще не сформированы. В структуре гонорейного процесса у девочек старшего возраста увеличился удельный вес осложненных форм с развитием сальпингитов, аднекситов и пельвиоперитонитов: острая восходящая гонорея встречается у 25% юных пациенток гинекологических отделений [Костючек Д.Ф., Семенова М.О., 1998].

Клиническая картина гонореи у мальчиков-подростков мало отличаются от таковых у взрослых. Основное проявление гонококковой инфекции в этом возрасте – уретрит, чаще начинающийся как острый или подострый процесс. Основные жалобы – болезненное мочеиспускание, дизурические явления, обильные или умеренные выделения из мочеиспускательного канала. При объективном исследовании отмечают покраснение и отечность губок наружного отверстия уретры, их слипание, слизисто-гнойные выделения. Острый процесс может осложниться баланитом, баланопоститом, реже – фимозом, литтреитами, морганитами, парауретритами, куперитами. Редко развивается абсцедирование бульбоуретральных желез. В структуре свежей гонорейной инфекции у мальчиков увеличилась доля малосимптомных, торпидно протекающих форм [Лузан Н.В., 1997]. Хронический гонококковый уретрит характеризуется очаговым поражением слизистой оболочки уретры, лакун и уретральных желез. Субъективные симптомы стертые или отсутствуют. Больных беспокоят в основном скудные выделения слизистого характера в утренние часы, склеивание губок наружного отверстия уретры. При поражении задней части

мочеиспускательного канала больных беспокоят учащенное мочеиспускание, болезненность в конце мочеиспускания, болезненные эякуляции. Со временем развиваются расстройства половой функции: ослабляется эрекция, эякуляции становятся преждевременными, постепенно снижается либидо. Формирование хронической гонореи у подростков нередко приводит к развитию осложнений: простатитов, везикулитов, реже эпидидимитов и орхитов.

Лабораторная диагностика гонореи у детей включает микроскопию вагинальных и уретральных выделений, а также соскоба со слизистой оболочки прямой кишки, окрашенных по Граму, но подтверждением диагноза в детском возрасте может быть только положительный результат культурального исследования с определением ферментативных свойств *N. gonorrhoeae*. При помощи культурального исследования при необходимости определяется и чувствительность возбудителя к антибактериальным препаратам. При наличии конъюнктивита, фарингита, тонзиллита материал для микроскопического и культурального исследования берут из соответствующих локализаций. У сексуально активных девочек старшего возраста для микроскопии и культурального исследования берут выделения из канала шейки матки, уретры, влагалища, прямой кишки.

При лечении гонореи у детей и подростков, согласно Клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов 2007 года, препарат выбора – цефтриаксон: при массе тела менее 45 кг – 125 мг внутримышечно однократно, при массе тела 45 кг и более – 250 мг. Альтернативный препарат является спектиномицин: при массе тела менее 45 кг – в дозе 40 мг/кг массы тела внутримышечно однократно, при массе тела 45 кг и более – 2 г мальчикам и 4 г девочкам. При осложненных формах и поражении органов малого таза назначают цефтриаксон: при массе тела 45 кг и более – по 1 г внутримышечно 1 раз в сутки не менее 7 дней и 2 дня после разрешения клинической симптоматики.

Для лечения гонококкового фарингита и проктита детям с массой тела более 45 кг назначают 250 мг цефтриаксона внутримышечно однократно или спектиномицин внутримышечно однократно: мальчикам 2 г, девочкам 4 г.

Для лечения гонококкового конъюнктивита новорожденных цефтриаксон назначают из расчета 25–50 мг/кг массы тела (но не более 125 мг) внутримышечно или внутривенно в течение 2–3 дней. При осложнениях неонатальной инфекции цефтриаксон назначают в суточной дозе 25–50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно в течение 7 дней, при менингите – 10–14 дней. Для профилактического лечения гонореи у новорожденных также используют цефтриаксон в дозе 25–50 мг/кг массы тела (но не более 125 мг) внутримышечно однократно.

При остром вульвовагините в первые дни заболевания назначают сидячие ванночки 2 раза в день с настоями трав; при хроническом вульвовагините для местного лечения применяют влагалищные ванночки с антисептиками, при уретрите одновременно с антибактериальным препаратом назначают легкие мочегонные средства, при проктите – микроклизмы с антисептиками. При развитии восходящей гонорейной инфекции в комплекс лечебных процедур преимущественно в реабилитационный период включают физиотерапевтические методы (ультразвук, лазеротерапию и другие).

Первый клинико-лабораторный контроль излеченности проводят через 7–10 дней после окончания лечения: трижды с интервалом в 10 дней девочку обследуют клинически и лабораторно (микроскопия отделяемого влагалища, уретры, прямой кишки и культуральное исследование отделяемого); второй клинико-лабораторный контроль проводят через месяц. При хронической гонорее у детей целесообразно делать третий контроль – через месяц после второго. Сексуально активных подростков после проведенного лечения наблюдают в том же режиме, что и взрослых.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ

Доля хламидиоза в структуре УГИ у детей за последние годы значительно увеличилась. Дети в периоде новорожденности, в возрасте до года инфицированы *C. trachomatis* в основном перинатально: чаще в момент прохождения по родовому каналу больной матери, реже — внутриутробно [Сидорова И.С., Черниенко И.Н., 1998; Bell T.A. et al., 1994; Colarizi P., 1996; Fejgin M.D., 1997].

Инфицирование реализуется в заболевание чаще у детей, рожденных недоношенными, с низкой массой тела. У таких детей на первое место в клинической симптоматике выходит поражение дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой системы, глаз, пищеварительного тракта; факт наличия инфекционного агента в области половых органов остается практически незамеченным [Савичева А.М., Башмакова М.А., 1998; Шинский Г.Э. и др., 1999; Самсыгина Г.А. и др., 1996; Garland S.M. et al., 1995; Garland S.M. et al., 1996; Groneck P. et al., 1996]. Очевидно, возможна и длительная персистенция *C. trachomatis* в половых путях у детей, что может привести к развитию клинических симптомов в старшем возрасте [Малова И.О., 2000; Евсюкова И.И., 1997; Глазкова Л.К., 1996; Малова И.О., 2002; Павловская О.В., 2002]. Девочки младшего возраста могут быть инфицированы при попытке сексуального контакта и при физическом насилии [Хаммершлаг М.Р., 1999].

Бытовой путь передачи хламидийной инфекции детям давно поставлен под сомнение. Несмотря на то что детей с хламидийным вульвовагинитом часто выявляют в семьях, где родители страдают урогенитальным хламидиозом, тщательный анализ анамнестических данных, амбулаторных карт матерей из женской консультации, а также истории родов показывает, что инфицирование большинства детей (как девочек, так и мальчиков) происходит перинатальным путем [Малова И.О., 2000; Глазкова Л.К., Герасимова Н.М., 1996; Малова И.О., 2002]. Кроме того, *C. trachomatis* — внутриклеточный микроорганизм и вызывает скудные клинические симптомы со стороны нижнего отдела половых органов (в частности, скудные выделения или полное их отсутствие). Соответственно, бытовые предметы (общая постель, полотенца, общее белье) не могут быть инфицированы достаточной для заражения дозой микроорганизмов. Очевидно, этим путем в половые органы детей могут попасть хламидии, образующие микст-инфекции с трихомонадами, гонококками, дрожжеподобными грибами, вызывающими при инфицировании половых органов взрослых появление обильных выделений. Именно поэтому, на наш взгляд, «очаги семейного хламидиоза» следует рассматривать как инфекцию родителей с перинатальной передачей ее детям и реализацией заболевания у детей при действии разнообразных неблагоприятных факторов.

Девочки и мальчики подросткового возраста, имеющие опыт сексуальных контактов, инфицируются *C. trachomatis* половым путем.

Характер течения хламидийной инфекции, степень ее распространенности, выраженность клинической картины зависят от возраста ребенка, путей инфицирования и возрастного периода, в который произошло инфицирование.

Течение хламидийной инфекции у новорожденных, инфицированных внутриутробно, И.И. Евсюкова разделяет на следующие формы:

- генерализованная инфекция с вовлечением многих жизненно важных органов, заканчивающаяся летально в первые часы или дни жизни ребенка;
- менингоэнцефалит с периодически повторяющимися приступами апноэ и клоникотонических судорог;
- внутриутробная пневмония;
- синдром дыхательных расстройств;
- гастроэнтеропатия;
- конъюнктивит [Groneck P. et al., 1996].

Для интранатального инфицирования больше характерны развитие конъюнктивита, фарингита, пневмонии, вульвовагинита. У девочек, преимущественно в возрасте 4–7 лет, может развиваться болезнь Рейтера, при которой на фоне вульвовагинита, цервицита или сальпингита выявляют конъюнктивит и артрит [Гуркин Ю.А., 1999; Лысенко О.В. и др., 1994].

Самые ранние признаки перинатальной хламидийной инфекции у новорожденных — симптомы со стороны ЦНС: повышенное беспокойство, реактивность, изменение мышечного тонуса, тремор конечностей, угнетение физиологических рефлексов, расстройства сна. В последующие дни функциональные нарушения ЦНС могут приобретать устойчивый характер или же усиливаться. На 3–4-й день жизни развиваются симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы: приглушенность сердечных тонов, систолический шум, электро- и эхокардиографические признаки нарушения гемодинамики. Дыхательные нарушения у доношенных новорожденных слабо выражены или вообще отсутствуют в первую неделю жизни, а у детей, аспирировавших околоплодные воды, и недоношенных дыхательные расстройства выявляются в ранние сроки и выходят на первый план. Основные проявления со стороны дыхательной системы — одышка, ослабление дыхания, мелкопузырчатые хрипы в легких. Воспалительную инфильтрацию в легких выявляют более чем у половины детей к концу первой недели жизни, у остальных — на 2–3-й неделе. У недоношенных детей может быть желтуха, срыгивания, рвота, вздутие живота, увеличение печени и селезенки при развитии патологического процесса в пищеварительном тракте и гепатобилиарной системе [Groneck P. et al., 1996; Ноников В.Е., 1995; Ремезов А.П. и др., 1995].

Офтальмохламидиоз чаще развивается у новорожденных, хотя при хронизации процесса симптомы этого заболевания выявляют у некоторых детей в возрасте до 5–6 лет. Наиболее частая клиническая форма офтальмохламидиоза — конъюнктивит, выявляемый в раннем неонатальном периоде у 60–70% детей с хламидийной инфекцией. Заболевание манифестирует на 3–15-й день жизни. Сначала развиваются незначительные отек и гиперемия конъюнктивы, слезотечение, позже присоединяется слизисто-гнойное отделяемое из глаз. Фолликулы, считающиеся патогномоничным симптомом хламидийного конъюнктивита, появляются к концу первого–началу второго месяца жизни. Хламидийный конъюнктивит у новорожденных и детей первого года жизни может осложняться присоединением дакриоцистита, ринита, назофарингита, евстахиита, отита. В более позднем возрасте встречается хронический конъюнктивит, чаще малосимптомный, вялотекущий, с периодическим усилением симптоматики. При хронических формах хламидийного конъюнктивита возможно формирование эпителиальных и подэпителиальных инфильтратов в роговой оболочке, рубцов конъюнктивы, микропанну са [Чевычелов А.Н. и др., 1998; Павловская О.В., 2002].

Хламидийное поражение дыхательной системы чаще развивается в раннем неонатальном периоде, хламидийный фарингит — у грудных детей, как подострый или острый воспалительный процесс. Выявляют гиперемию слизистой оболочки глотки, ее умеренную болезненность. При переходе заболевания в хроническую форму клинические симптомы становятся стертыми и выявляются в виде очаговой гиперемии слизистой и реже — фолликулярной реакции. Хламидийные назофарингиты, аденоидиты и тонзиллиты, осложненные отитом, развиваются у 15–20% детей с перинатальным инфицированием и носят хронический, часто рецидивирующий характер.

Хламидийная пневмония у детей, чаще начинаясь в неонатальном периоде, постепенно развивается и приобретает хроническое течение и двусторонний характер. У многих детей заболевание начинается с ринита, позже присоединяются учащенное дыхание и приступообразный сухой кашель. Температурной реакции, как правило, не бывает. При аускультации выслушивается диссеминированная

крепитация при расширении легочных границ. При рентгенологическом исследовании выявляется картина, свойственная диффузной интерстициальной пневмонии. В общем анализе крови у большинства детей определяется эозинофилия. Без лечения заболевание носит длительный, хронический характер [Глазкова Л.К. и др., 1996]. Хламидийные бронхиты возникают у 10–20% детей с внутриутробным инфицированием, чаще после 4–12 нед жизни. Возможно развитие экссудативного плеврита с длительным рецидивирующим течением [Самсыгина Г.А. и др., 1997; Ноников В.Е., 1995].

Со стороны пищеварительного тракта при хламидиозе у детей чаще наблюдают неярко выраженные проктиты. При наличии *C. trachomatis* в кишечнике новорожденные плохо прибавляют в массе тела, в раннем неонатальном периоде отмечают частые срыгивания, рвоту, метеоризм, неустойчивый стул.

Хламидийная инфекция урогенитального тракта у детей, инфицированных перинатально — только одно из проявлений генерализованной инфекции организма ребенка.

Клинические проявления хламидийной инфекции у девочек младшего возраста со стороны урогенитального тракта чаще отличаются малосимптомностью. Основное проявление — вульвовагинит, который носит торпидный или хронический рецидивирующий характер. Девочки жалуются на периодический незначительно выраженный зуд, дискомфорт в области вульвы, дизурические явления, умеренные или скудные выделения из влагалища. При осмотре отмечают гиперемию и отечность вульвы, выделения из половых путей. Чем свежее и острее воспалительный процесс, тем более ярко выражены эти симптомы. При воспалительном процессе, перешедшем в хроническую форму, на первый план выходят застойный характер гиперемии слизистой оболочки и ее инфильтрация.

У большинства девочек младшего возраста хламидийный вульвовагинит начинается вяло: с незначительной отечности, неяркой гиперемии гименального кольца, малых половых губ, внутренней поверхности больших половых губ, задней и, реже, передней спаек половых губ, губок наружного отверстия уретры, слизистой оболочки влагалища; выделения из половой щели чаще скудные или умеренные, слизистые. Острый воспалительный процесс у девочек с урогенитальным хламидиозом можно наблюдать при сочетании *C. trachomatis* с патогенной или условно-патогенной микрофлорой в высокой концентрации: 104–107 КОЕ/мл [Малова И.О., 2002]. При этом отмечают яркую, «сочную» гиперемию вульвы, ее отечность, обильные или умеренные слизисто-гнойные выделения из влагалища, возникает контактная кровоточивость. Эрозивно-язвенные поражения вульвы и влагалища при хламидийной инфекции у девочек не встречаются. Хламидийный уретрит у большинства девочек младшего возраста сопровождает вульвовагинит и представлен застойной гиперемией губок наружного отверстия уретры, у некоторых больных — их инфильтрацией, при которой губки мочеиспускательного канала имеют «рыхлый» вид.

Наиболее постоянный и характерный комплекс симптомов у девочек независимо от выраженности воспалительного процесса — сочетание гиперемии гименального кольца, внутренней поверхности малых половых губ, особенно в их передней трети, и губок наружного отверстия уретры, сопровождаемой слизистыми выделениями из влагалища.

При хронизации воспалительного процесса в области половых органов течение заболевания характеризуется двумя основными вариантами: у половины девочек оно принимает хронический рецидивирующий характер с обострениями вульвовагинита до 2–4-х раз в год, как правило, на фоне переохлаждения и простудных заболеваний. Обострения вульвовагинита чаще протекают по типу подострого воспаления, причем выраженность клинических симптомов зависит от присутствия условно-патогенной микрофлоры: если титры ее в пределах нормы,

клинически обострение развивается вяло; при повышении титра какого-то одного или двух микроорганизмов выраженность клинических проявлений усиливается. Клинические ремиссии характеризуются отсутствием жалоб, но наличием минимальных симптомов воспаления: застойной гиперемии вульвы, инфильтрации губок наружного отверстия уретры и внутренней поверхности малых половых губ, скудных «клейстерообразных» выделений из влагалища.

У половины пациенток с хроническим урогенитальным хламидиозом течение вульвовагинита изначально носит малосимптомный, торпидный характер с «монотонным» течением без обострений и клинических ремиссий.

У некоторых девочек в возрасте 5–12 лет вульвовагинит сопровождается симптомами эктоцервицита (гиперемией влагалищной части шейки матки). Эндоцервицит, часто развивающийся на фоне эктопии шейки матки и характеризующийся скудными слизистыми выделениями из канала шейки матки, выявляют в возрастной группе старше 10 лет [Малова И.О., 2000; Сергиенко М.Ю., 1998].

Как отмечает И.О. Малова (2000), у 15–20% девочек хламидийная инфекция урогенитального тракта протекает бессимптомно. Наблюдение за такими детьми показывает, что в старшем возрасте под действием различных провоцирующих факторов у них развивается клиника вульвовагинита или уретрита с выделением *C. trachomatis* из соответствующих локусов [Глазкова Л.К., Герасимова Н.М., 1996; Павловская О.В., 2002].

Заболевания органов малого таза у девочек младшего возраста с урогенитальным хламидиозом встречаются у 14–16% в виде хронического сальпингита. Обострения сальпингита у таких девочек, как правило, совпадают с обострениями вульвовагинита. В возрасте старше 10–12 лет число девочек с сальпингитами на фоне хламидийного поражения нижнего отдела урогенитального тракта значительно повышается, особенно в подростковом возрасте [Гуркин Ю.А., Михайлова Л.Е., 1998; Денисов В.Н. и др., 2001; Лузан Н.В., 2001], что приводит к нарушению полового созревания, патологии менструального цикла, ювенильным кровотечениям, повышению риска развития эктопической беременности, бесплодия и преждевременных родов [Гуркин Ю.А., 1999; Павловская О.В., 2002]. В отечественной литературе описан случай развития хламидийного пельвиоперитонита, осложнившего течение хламидийного вульвовагинита у девочки в возрасте 4 лет [Малова И.О., Мисайлова Т.Г., 2006].

В структуре хламидийной инфекции урогенитального тракта у девочек младшего возраста второе место занимает поражение мочевыводящих путей. Уретрит хламидийной этиологии встречается у 55–60% девочек. У части девочек в возрасте 1,5–5 лет с длительной лейкоцитурией и диагнозом «инфекция мочевыводящих путей», поставленным нефрологами, в моче, в соскобе из уретры и влагалища выявляют *C. trachomatis*. Хронический пиелонефрит выявляют на фоне хламидийного уретрита и вульвовагинита у 20–27% пациенток в возрасте до 12 лет, при этом в моче, выведенной катетером, у части этих больных обнаруживают ДНК *C. trachomatis* при «стерильных» посевах мочи [Глазкова Л.К., Герасимова Н.М., 1996].

Хламидийное поражение урогенитального тракта у мальчиков в возрасте до 12–15 лет встречается намного реже, чем у девочек. Основное проявление хламидийной инфекции половых органов у мальчиков — уретрит, который может быть как клинически выраженным, так и практически бессимптомным (у 20–40% детей). Больные предъявляют жалобы на болезненное мочеиспускание, дизурические расстройства, неприятные ощущения и зуд в уретре. При осмотре выявляют гиперемию и отечность губок наружного отверстия уретры, скудные или умеренные выделения слизистого характера из мочеиспускательного канала; чаще, чем у девочек, выявляется двусторонний паховый лимфаденит. Иногда у таких

пациентов определяют симптомы баланита или баланопостита, но они обусловлены сопутствующей микрофлорой [Малова И.О., Сокольникова Н.В., 2001]. Возможность развития простатита у мальчиков с хламидиозом урогенитального тракта в возрасте 8–14 лет показана при исследованиях, посвященных болезни Рейтера [Лысенко О.В. и др., 1994; Русанова Н.Н. и др., 2000].

Болезнь Рейтера у мальчиков встречается в 3–5 раз чаще, чем у девочек, и начинается преимущественно в возрасте 8–14 лет (у девочек — преимущественно в возрасте 4–7 лет). Картина болезни Рейтера представлена у детей артритом, конъюнктивитом и поражением мочеполовых органов: вульвовагинитом, эндоцервицитом или сальпингитом у девочек и уретритом или простатитом у мальчиков. Часто могут встречаться цирцинарный вульвит, глоссит, псориазиформные и уртикарные высыпания на коже, эрозии на слизистой оболочке щек. Поражение суставов обычно развивается через 7–20 дней после острой респираторной вирусной инфекции или острой диареи. Чаще поражаются крупные суставы конечностей: у 60–70% детей заболевание начинается с моноартрита коленного сустава, реже — с олигоартрита и полиартрита с вовлечением в процесс суставов стопы. У большинства детей артрит начинается остро, внезапно, для него характерно быстрое течение с обездвиживающими болями на фоне повышения температуры тела. Суставы последовательно вовлекаются в воспалительный процесс — снизу вверх. Течение артрита, как правило, длительное, с асимметрией поражения. Несмотря на острое и тяжелое течение суставной атаки, впоследствии наступает клиническое выздоровление с восстановлением функции суставов. Через несколько месяцев или лет могут развиваться рецидивы заболевания. У некоторых детей болезнь Рейтера с самого начала протекает торпидно, длительно, переходя в хроническую форму, приводящую к деформации суставов. Воспаление суставов протекает в виде синовиита с выпотом в полость сустава и припухлостью мягких тканей. При рентгенологическом обследовании в начальный период развития артрита выраженные изменения отсутствуют. При длительном, хроническом течении заболевания выявляется различная патология: деформации, подвывихи, деструкция, анкилоз. В общем анализе крови выявляют лейкоцитоз и повышение СОЭ до 50–60 мм/ч [Лысенко О.В., 1994; Русанова Н.Н., 2000].

Большинство детей с урогенитальным хламидиозом относятся к группе часто и длительно болеющих детей. У них выявляют разнообразную сопутствующую воспалительному процессу в урогенитальном тракте патологию, часто хронического характера (табл. 22-2). В среднем на каждую девочку с урогенитальным хламидиозом приходится по 3–4 сопутствующих диагноза.

Этот факт требует от педиатров особой настороженности в отношении хламидийной инфекции у детей с множественной патологией хронического воспалительного характера.

Клиническая картина хламидиоза у сексуально активных девочек-подростков связана с развитием эндоцервицита, часто на фоне эктопии шейки матки [Гуркин Ю.А., 2000; Русанова Н.Н., 2000; Коколина В.Ф., 2001]. Эндоцервицит протекает малосимптомно, со скудными слизистыми выделениями из канала шейки матки, что не дает повода к обращению для обследования, вследствие чего у таких пациенток рано формируется хроническая форма заболевания, чреватая развитием осложнений, и в первую очередь — со стороны репродуктивной системы. У девочек-подростков с различными нарушениями репродуктивной функции хламидийная инфекция выявляется до 72,6%: при сальпингоофоритах — у 89,3%, при нарушениях менструального цикла — у 75,2%. У девочек-подростков часто (у 56,2% больных) выявляют кисты и кистозные изменения яичников, реже (у 12,5%) — спаечные процессы в полости малого таза, у 88,5% — изменение концентрации половых гормонов с преобладанием признаков недостаточности яичников [Павловская О.В., 2002].

Таблица 22-2. Сопутствующая патология у девочек с урогенитальным хламидиозом в возрасте до 12 лет (n=118) (Малова И.О., 2000)

Заболевания	Количество детей с выявленной патологией, %
Хронические заболевания верхних дыхательных путей: тонзиллит, фарингит, аденоидит	53,4
Хронические заболевания нижних дыхательных путей: пневмония, бронхит	13,6
Частые острые респираторные вирусные инфекции	39,8
Хронический отит	4,2
Хронический конъюнктивит, дакриоцистит	39,0
Хронический гастрит и холецистит	22,0
Хронический проктит	26,3
Дисбактериоз кишечника	26,3
Патология сердечно-сосудистой системы: миокардиодистрофия, функциональная кардиопатия	17,0
Перинатальная энцефалопатия в течение первого года жизни	65,3
Хронические заболевания мочевыделительной системы: пиелонефрит, цистоуретрит, «инфекция мочевыводящих путей»	34,8
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза: сальпингит, аднексит	16,1
Кистозные изменения яичников	5,9
Синехии вульвы	12,7
Диффузное увеличение щитовидной железы	9,3
Ожирение II–III степени	1,7
Атопический дерматит	10,2

У мальчиков-подростков основная клиническая форма урогенитального хламидиоза — уретрит с развитием дизурических симптомов, покраснением и отечностью губок наружного отверстия уретры, выраженным, как правило, в незначительной степени, появлением скудных или умеренных выделений из уретры слизистого (редко слизисто-гнойного) характера. У подростков с хламидийным уретритом могут развиваться цистоуретриты и осложнения в виде простатита, реже — эпидидимита и везикулита [Лузан Н.В., 2001].

Для лабораторной диагностики хламидиоза у детей необходимо в обязательном порядке использовать не менее двух разных методов исследования. Варианты сочетания методов лабораторного исследования зависят от возраста детей, клинических симптомов со стороны урогенитального тракта и других органов и систем, предположительных путей возможного инфицирования *C. trachomatis*.

Долгое время культуральный метод считался «золотым стандартом» в диагностике хламидийной инфекции, как у взрослых, так и у детей. За рубежом только этот метод считается легитимным для установления диагноза в детском возрасте. Практика показывает, что для детского возраста этот метод не всегда достаточно высоко чувствителен, т.к. качество исследования, в частности, зависит от количества клинического материала, который не всегда удается получить у детей младшего возраста в связи с болезненностью забора материала со слизистых оболочек мочеполового тракта.

У новорожденных для подтверждения диагноза хламидийной инфекции следует использовать сочетание методов ПЦР и прямой иммунофлюоресценции для

выявления ДНК и антигена *C. trachomatis*. Материалом для исследования могут быть соскоб из влагалища, с конъюнктивы, задней стенки глотки, прямой кишки. Обследование новорожденных целесообразнее проводить в течение первой недели жизни; наилучшая выявляемость *C. trachomatis* приходится на 1-й и 5–6-е дни жизни ребенка [Савичева А.М., Башмакова М.А., 1998]. Выявление противохламидийных иммуноглобулинов у новорожденных в первые дни жизни неоправданно, так как при наличии у матери хламидийной инфекции у детей в этот период будут определяться материнские антитела.

У девочек младшего возраста с вульвовагинитами для выявления хламидиоза целесообразно сочетание этих же методов — ПЦР и прямой иммунофлюоресценции. Материал для исследования — эпителиальные клетки слизистой оболочки влагалища. При признаках уретрита, даже малосимптомного, «инфекции мочевыводящих путей», наличии пиелонефрита рационально сочетание ПЦР или метода прямой иммунофлюоресценции соскоба из влагалища с ПЦР-исследованием утренней порции мочи.

У мальчиков младшего возраста лучше использовать сочетание метода прямой иммунофлюоресценции (мазок-отпечаток с губок наружного отверстия уретры) и ПЦР-анализ утренней порции мочи. Соскоб со слизистой оболочки уретры в этом возрасте из-за физиологического фимоза возможен не у всех детей, и, кроме того, эта манипуляция крайне болезненна, что не дает возможности сделать забор материала качественно [Малова И.О. и др., 2002].

При подозрении у детей младшего возраста на хламидийные проктиты, конъюнктивиты, фарингиты, тонзиллиты, отиты для подтверждения диагноза нужно использовать комбинацию ПЦР и метода прямой иммунофлюоресценции для выявления ДНК и антигена возбудителя. У сексуально активных подростков основные локусы для выявления *C. trachomatis*: у юношей — уретра, у девушек — канал шейки матки и уретра. Материал для исследования методами прямой иммунофлюоресценции и ПЦР — эпителий слизистой оболочки уретры и канала шейки матки.

При наличии у детей с урогенитальным хламидиозом патологии органов дыхания (хронический бронхит, пневмония), органов малого таза (сальпингит), мочевыделительной системы (пиелонефрит) можно сочетать ПЦР-анализ материала из урогенитального тракта с исследованием титра противохламидийных антител в крови. ИФА противохламидийных иммуноглобулинов будет косвенным подтверждением экстрагенитального хламидиоза или ВЗОМТ хламидийной этиологии. Однако необходимо помнить, что в связи с недостаточной функциональной зрелостью и активностью иммунной системы в этом возрасте не у всех детей, у которых установлен диагноз урогенитального хламидиоза одновременно методами прямой иммунофлюоресценции и ПЦР, выявляют противохламидийные антитела.

При установлении у детей и подростков хламидийной этиологии необходимо клинико-инструментальное дообследование с целью исключения патологии со стороны органов малого таза, почек, внутренних органов, которая может быть проявлением перинатальной хламидийной инфекции.

Лечение хламидийной инфекции у новорожденных и детей младшего возраста, согласно Клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов 2007 г., должно включать макролидные антибиотики: эритромицин в суточной дозе 50 мг/кг массы тела, разделенной на 4 приема, в течение 10–14 дней. Однако этиологическая эффективность эритромицина при хламидиозе низкая. Это связано с развитием многочисленных побочных эффектов у детей (особенно со стороны пищеварительного тракта), неудобством его четырехразового применения и отказом от длительного курса лечения.

Между тем за последние годы детской практикой накоплены данные о достаточно высокой клинической и микробиологической эффективности макролидов

«нового» поколения, а показатели их безопасности значительно превосходят таковые при применении эритромицина. Рекомендованные дозы для макролидов «нового» поколения:

- ✧ джозамицин (вильпрафен*) в суточной дозе 50 мг/кг массы тела, разделенной на 3 приема;
- ✧ спирамицин (ровамицин*) в суточной дозе 150 000 ЕД/кг массы тела, разделенной на 3 приема;
- ✧ рокситромицин (рулид*) в суточной дозе 8 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема;
- ✧ кларитромицин (клацид*) в суточной дозе 7,5 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема.

Выше перечисленные антибактериальные препараты назначают в течение 10 дней при свежем процессе и в течение 14 дней — при хроническом и осложненном.

Азитромицин (сумамед*) внутрь в первый день назначают в суточной дозе 10 мг/кг массы тела на один прием, со второго дня — в суточной дозе 5 мг/кг массы тела, курсовая доза — 30 мг/кг массы тела.

Детям после 12-летнего возраста при непереносимости макролидов можно назначать доксициклин (рациональнее — доксициклина моногидрат «Юнидокс Солютаб*»): на первый прием — 200 мг, со второго — по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 – 14 дней. Лечение доксициклином эффективное, но у детей он дает значительно больше осложнений, особенно со стороны пищеварительного тракта, по сравнению с макролидами. Побочных эффектов у доксициклина моногидрата меньше; он лучше переносится детьми старшего возраста.

Подросткам макролиды назначают в дозах, аналогичных для взрослых: джозамицин — 500 мг 2 раза в сутки, рокситромицин 150 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 250 мг 2 раза в сутки, спирамицин по 3 млн ЕД 3 раза в сутки, азитромицин при свежем неосложненном уретрите назначают в дозе 1 г однократно.

Первый контроль излеченности рекомендовано проводить минимум через 4 нед (надежнее — через 5–6 нед) после окончания лечения. Детям целесообразнее проводить еще 1–2 клинико-лабораторных контроля с интервалом в 1 мес (по показаниям).

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕПОЛОВОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МИКОПЛАЗМАМИ

Микоплазмы урогенитального тракта считают условно-патогенными микроорганизмами (исключая *M. genitalium*, которую относят к безусловно-патогенным), однако многие исследователи считают, что эти микроорганизмы способны при определенных условиях вызывать развитие воспалительных симптомов со стороны урогенитального тракта, а также других органов и систем у детей. По многочисленным литературным данным, инфицированность населения *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum* не уменьшается [Лыкова С.Г., Хрянин А.А., 1999; Сингур Л.Г., 2000].

Инфицирование новорожденных и детей младшего возраста урогенитальными микоплазмами *U. urealyticum* и *M. hominis* чаще всего происходит перинатальным путем. У доношенных детей в течение первого года жизни микоплазмы элиминируются самостоятельно, не вызывая заболеваний. Клинические проявления инфекции чаще развиваются у недоношенных детей, с проблемами развития в первый год жизни, у ослабленных, часто и длительно болеющих различными инфекционными и соматическими заболеваниями, с многочисленной сопутствующей патологией хронического характера, с иммунодефицитными состояниями [Хаммершлаг М.Р., 1999; Башмакова М.А., 1995; Сингур Л.Г., 2000; Борисенко К.К. и др., 1999]. В прошлые годы у новорожденных и детей первого года жизни с уро-

генитальными микоплазмами *U. urealyticum* и *M. hominis* связывали конъюнктивит, назофарингит, аденоидит, тонзиллит, пневмонию, болезнь гиалиновых мембран, уретриты и вульвовагиниты [Garland S.M. et al., 1995; Garland S.M. et al., 1996; Фомичева Е.Н и др., 1997; Коробейникова Э.А., Шмидт Е.А., 1997; Kundsin R.B. et al., 1996; Sun H. et al., 1995; Iles R. et al., 1996]. Было показано, что при внутриутробном инфицировании плода может развиваться генерализованный патологический процесс с поражением легких, печени, почек, центральной и периферической нервной системы [Раковская И.В., 1995; Волощук И.Н. и др., 1994; Геппе Н.А. и др., 1998]. При инфицировании микоплазмами частота врожденных пороков развития у детей достигает 12,5–50%, причем чаще выявляют пороки развития ЦНС, реже — сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем (Iles R. et al., 1996]. Сегодня к этим фактам «агрессивности» условно-патогенных урогенитальных микоплазм стали относиться критически и более сдержанно.

Степень инфицированности *U. urealyticum* и *M. hominis* резко возрастает в подростковом возрасте (14–15 лет), что совпадает с началом сексуальной активности и, соответственно, половым путем передачи инфекции [Цинзерлинг А.В., Вуду Г.А., 1986; Tailor-Robinson D., 1995]. Как правило, из урогенитального тракта детей и подростков микоплазмы выявляют в составе микст-инфекций; наиболее часто они сочетаются с анаэробной микрофлорой, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, а также с неспецифической микрофлорой урогенитального тракта.

Воспалительные процессы в урогенитальном тракте детей, ассоциированные с «моноинфекцией» *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, встречаются редко: в 3,3–8,5% случаев вульвовагинитов у девочек в возрасте до 12 лет. Большинство таких детей наблюдаются у педиатров с диагнозом «инфекция мочевыводящих путей, вторичный вульвовагинит» или «хронический пиелонефрит, вторичный вульвовагинит», меньшая часть – у детских гинекологов с диагнозом «хронический неспецифический вульвовагинит». У таких девочек генитальные микоплазмы, как правило, выделяются одновременно из мочевыделительной системы и влагалища.

Клиническое течение микоплазменного вульвовагинита, ассоциированного с *U. urealyticum* и/или *M. hominis* (что значительно реже), у девочек в возрасте до 12 лет носит различный характер: от острого до малосимптомного. Урогенитальные микоплазмы у большинства пациенток выделяются в титрах выше 104 КОЕ/мл. При остром и подостром процессе гиперемия, отечность области вульвы, губок наружного отверстия уретры практически не отличаются от симптоматики, свойственной неспецифическому бактериальному вульвовагиниту, только умеренные выделения из влагалища носят чаще слизистый, реже слизисто-гнойный характер. При торпидных и хронических формах воспалительные симптомы скудные: застойная гиперемия гименального кольца, малых половых губ, больше их внутренней поверхности, у некоторых девочек — гиперемия задней спайки и ладьевидной ямки; выделения из влагалища скудные, слизистые.

Микробиологический анализ влагалищной микрофлоры у этих девочек показывает ту же закономерность, что и при хламидийных вульвовагинитах: острые симптомы, очевидно, связаны с сопутствующей патогенной или условно-патогенной бактериальной флорой (*Staphylococcus epidermidis*, *St. aureus*, *St. hominis*, *Enterococcus durans*, *E. faecium*, *Streptococcus mutans* в высоких титрах: 105–107 КОЕ/мл). У девочек со стертыми клиническими формами влагалищная микрофлора, как правило, представлена условно-патогенными микроорганизмами в низких титрах. У 10–15% девочек в возрастной группе 10–12 лет вульвовагинит может протекать на фоне эндоцервицита со скудными слизистыми выделениями из шеечного канала, у 6–7% — на фоне хронического сальпингита [Малова И.О., 2000].

У многих пациенток выявляют симптомы уретрита: гиперемию и незначительная отечность губок наружного отверстия уретры, у некоторых — скудные слизистые выделения из мочеиспускательного канала. Около половины детей

имеют сопутствующий диагноз «инфекция мочевыводящих путей» или «хронический пиелонефрит», однако привычные этиологические факторы при рутинном бактериологическом исследовании чаще не выявляются. При культуральном исследовании мочи у этих девочек высеваются урогенитальные микоплазмы *U. urealyticum* и/или *M. hominis* [Hudson M.M.T., Talbot M.D., 1997; Мальцева Е.С., Мальцева Л.И., 1996].

Особый интерес представляет вопрос о возможности нахождения безусловного патогена *M. genitalium* в урогенитальном тракте детей, а также о путях его проникновения. Кроме того, интересна роль этого микроорганизма в развитии воспалительных симптомов со стороны мочеполового тракта у детей. В течение 7 лет (с 2000 по 2007 гг.) проводилось обследование девочек в возрасте до 12 лет с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта на наличие этого микроорганизма методом ПЦР. *M. genitalium* была выявлена у 94 из 1436 девочек (6,5%). Чаще (у 42,6% пациенток) микроорганизм выявлялся только из влагалища, реже (у 23,4%) — только из мочи. У 34% девочек ДНК *M. genitalium* выделялась одновременно из двух локусов. *M. genitalium* у большинства обследуемых присутствовала в урогенитальном тракте на фоне разнообразной условно-патогенной флоры в низких титрах (менее 104 КОЕ/мл).

Основным клиническим проявлением воспалительного процесса у девочек был вульвовагинит, причем с преимущественно слизисто-гнойным характером влагалищных выделений, в отличие от вульвовагинита, ассоциированного с *U. urealyticum* и/или *M. hominis*. Уретрит был диагностирован у 20,9% пациенток. Микоплазменная инфекция протекала на фоне хронического пиелонефрита у 28,6% пациенток. У большинства девочек (71,4%) вульвовагинит протекал по типу хронического малосимптомного (торпидного) процесса. ВЗОМТ не были выявлены. Анализ возможных путей инфицирования девочек, не живущих половой жизнью, показал, что большинство из них (59,7%) были инфицированы перинатальным путем.

В доступной литературе не встречается описания инфицирования урогенитальными микоплазмами мочеполового тракта мальчиков младшего возраста. Эти микроорганизмы выявляются у них редко, в сочетании с возбудителями хламидийной, гонококковой, редко — трихомонадной инфекции, в связи с чем определить истинную роль урогенитальных микоплазм в развитии воспалительных явлений со стороны половых органов у мальчиков младшего возраста пока не представляется возможным [Малова И.О., Сокольникова Н.В., 2001].

В подростковом возрасте у мальчиков, практикующих половые контакты, основное проявление микоплазменной (*U. urealyticum* и/или *M. hominis*) инфекции — уретрит, не обладающий специфическими симптомами. Возможны слабо выраженные жалобы на неприятные ощущения, зуд, жжение в уретре, незначительные дизурические расстройства. При осмотре выявляется гиперемия губок наружного отверстия уретры, их слипание, умеренные или скудные выделения, в основном по утрам. Возможные осложнения хронических микоплазменных уретритов у мальчиков старшего возраста — баланит, баланопостит, везикулит, орхоэпидимит [Paige D.M. et al., 1998].

У сексуально активных девочек-подростков микоплазменная (*U. urealyticum* и/или *M. hominis*) «моноинфекция» часто протекает бессимптомно (с титрами микроорганизмов менее 104 КОЕ/мл) или вызывает клинические симптомы воспаления со стороны влагалища, канала шейки матки, уретры, уретральных желез и желез преддверия влагалища (титры микоплазм превышают 104 КОЕ/мл). Больных беспокоят зуд в области вульвы и влагалища, умеренные или скудные выделения из половых путей слизистого характера. При объективном обследовании выявляют симптомы со стороны уретры: губки отечны, гиперемированы, при пальпации определяется уплотнение мочеиспускательного канала. Эти симптомы

сопровождаются выраженными в разной степени вагинитом и эктоцервицитом. Осложнениями, как и при других УГИ, могут быть сальпингит, аднексит, эндометрит, послеабортный эндометрит [Гуркин Ю.А., 2000]. У девушек с БВ могут выделяться *U. urealyticum* и/или *M. hominis*.

В доступной литературе пока не встречаются сведения о частоте выделения *M. genitalium* из урогенитального тракта в подростковом возрасте. Учитывая признанную патогенность этого микроорганизма и половой путь его передачи, очевидно, в ближайшем будущем следует ожидать проведения научных исследований в этой области.

Для лабораторной диагностики воспалительных заболеваний урогенитального тракта у детей и подростков, ассоциированных с микоплазмами *U. urealyticum* и *M. hominis*, применяют культуральный метод исследования с определением титра микроорганизма. Диагностическим титром у детей, как и у взрослых, считается 104 КОЕ/мл. Для выявления *M. genitalium* в настоящее время возможно использование только методов амплификации нуклеиновых кислот, к которым относится доступный сегодня метод ПЦР. Культуральный метод для выявления этого микроорганизма неприемлем из-за длительного роста микоплазм на питательных средах (около 60 дней), а также из-за отсутствия сертифицированных питательных сред. Материалом для исследования служат выделения и соскоб из влагалища, выделения из уретры или свежевыпущенная утренняя моча. У сексуально активных девушек для выявления микоплазм используют выделения и соскоб из влагалища, канала шейки матки и уретры, у юношей — соскоб со слизистой оболочки уретры и выделения из мочеиспускательного канала. При развитии осложнений уретрита можно исследовать секрет простаты.

Лечение микоплазменной инфекции урогенитального тракта имеет определенные показания. Если микоплазменную *M. genitalium*-инфекцию, как ассоциированную с безусловным патогеном, необходимо обязательно лечить у любого пациента, то в отношении инфекции, связанной с условно-патогенными микроорганизмами *U. urealyticum* и *M. hominis*, вопрос так однозначно не решается. Рабочими совещаниями дерматовенерологов и акушеров-гинекологов, состоявшимися в 2006 и 2007 гг. и разработавшими проект Протокола ведения пациентов с патологией, обусловленной микоплазменной инфекцией, определены показания для проведения лечения:

- ✧ если другие возбудители не выявлены при наличии клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса органов мочеполовой системы;
- ✧ при предстоящих оперативных или других инвазивных лечебно-диагностических манипуляциях в области мочеполовых органов;
- ✧ при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе;
- ✧ при осложненном течении настоящей беременности с признаками инфицирования плода;
- ✧ выявление *U. urealyticum* и *M. hominis* в количестве более 104 КОЕ/мл.

В соответствии с этими рекомендациями необходимо подходить и к лечению детей. При выявлении у детей условно-патогенных микоплазм при наличии клинических проявлений воспалительного процесса в области половых органов, а также при выявлении микоплазм в высоком титре лечение проводят макролидными антибиотиками. Из антибиотиков, рекомендованных в проекте Протокола ведения пациентов с патологией, ассоциированной с микоплазмами (2007), для детей применим джозамицин (вильпрафен*) в суточной дозе 50 мг/кг массы тела, разделенной на 3 приема, в течение 7–10 дней. Опыт его использования при воспалительных заболеваниях урогенитального тракта, ассоциированных с *M. genitalium*, у девочек [Малова И.О., Мисайлова Т.Г., 2006] показал высокую эффективность — 92,6% микробиологического выздоровления и 100% клиниче-

ского выздоровления. Подросткам джозамицин назначается по 500 мг 2–3 раза в сутки в течение 7–10 дней. В этом возрасте возможно назначение и доксициклина (целесообразнее — доксициклина моногидрата «Юнидокс Солютаб®») по 100 мг 2 раза в сутки (первая разовая доза — 200 мг) в течение 7–10 дней.

Клинико-лабораторный контроль излеченности у пациентов с выявленными до лечения *U. urealyticum* и *M. hominis* проводят через 2–3 нед с момента окончания курса лечения. Если после лечения у пациента наступает клиническое выздоровление, лабораторный контроль не проводят. Если у пациента сохраняются симптомы воспаления, лабораторное исследование проводят культуральным методом с определением титра микроорганизма. Детям с хроническими воспалительными процессами в области урогенитального тракта при необходимости второй контроль проводят через 2–3 нед после первого.

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Герпетическая инфекция развивается у детей в любом возрасте. В периоде новорожденности дети чаще бывают инфицированы интранатальным или трансплацентарным путем. При наличии генитального герпеса у беременной риск инфицирования плода составляет 40–60%. Риск повышается при развитии у матери первичного герпеса половых органов, что связывают с интенсивной репродукцией вируса при первичном эпизоде герпеса, а также возможностью развития у матери виремии, а у плода — внутриутробного инфицирования. Риск инфицирования ребенка возрастает и при длительном безводном периоде в родах [Chaika V.K. et al., 1995]. Дети младшего возраста чаще инфицируются при бытовых контактах с отделяемым герпетических высыпаний ухаживающих за ними лиц при несоблюдении правил гигиены. В последние годы участились случаи инфицирования детей, в основном девочек, половым путем и при сексуальном насилии. Выявляемость генитального герпеса резко повышается при достижении подростками возраста половой зрелости и с началом половой жизни [Гуркин Ю.А., 2000; Черданцева Г.А. и др., 1999].

Клинические проявления герпетической инфекции у новорожденных развиваются после инкубационного периода 4–20 дней (определяемого при интранатальном заражении). При внутриутробном инфицировании к моменту рождения ребенка у него могут регистрироваться пороки развития: микроцефалия, микрофтальмия, ринопатия, рубцы на коже, реже — гипоплазия конечностей [Коколина В.Ф., 2003].

У новорожденных выделяют три основных формы герпетической инфекции:

- ✧ локализованная с поражением кожи и слизистых оболочек;
- ✧ локализованная с поражением ЦНС (энцефалиты);
- ✧ диссеминированная (с вовлечением в патологический процесс легких, печени, надпочечников и других органов и систем).

Симптомы заболевания проявляются чаще на 4–9-й день жизни ребенка. Характерно тяжелое общее состояние, гипер- или гипотермия, вялость, сонливость, рвота, судороги, приступы асфиксии, желтуха, склонность к кровоточивости. Только у 30–35% детей на коже и слизистых оболочках наблюдается появление типичных герпетических пузырьков. При вовлечении в процесс глаз развиваются конъюнктивит, хориоретинит или изъязвление роговицы. Летальность при диссеминированной герпетической инфекции новорожденных составляет около 50%, а у 50% выживших детей развиваются выраженные неврологические или офтальмологические осложнения.

Клинические проявления генитального герпеса у девочек начинаются с продромальных симптомов: снижается аппетит, появляются головные боли, слабость, плаксивость, возможен подъем температуры тела до субфебрильных цифр. Герпетическая инфекция представлена вульвитом, реже вульвовагини-

том. Различают типичную (классическую) форму заболевания и атипичную (субклиническую). Типичные герпетические высыпания появляются у девочек на больших и малых половых губах, в области клитора, наиболее частая локализация — преддверие влагалища. Особенность высыпаний в этом возрасте — немногочисленность пузырьков и отсутствие тенденции к их слиянию. В процесс могут вовлекаться губки наружного отверстия уретры: они становятся отечными, гиперемированными, иногда на их поверхности могут возникать мелкие везикулы, быстро вскрывающиеся с образованием эрозий или поверхностных изъязвлений. У девочек младшего возраста воспалительный процесс редко переходит на область промежности и пахово-бедренных складок. Выражены субъективные симптомы: зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании вплоть до волевой задержки мочи. У девочек младшего возраста герпетические высыпания на слизистой влагалища и шейке матки практически не встречаются. В последнее время у девочек чаще стали диагностировать субклинические формы герпетической инфекции, при которых при сохранении субъективных симптомов развивается яркая гиперемия, отечность в области вульвы, но при этом не формируются пузырьковые элементы. У детей с генитальным герпесом часто увеличиваются паховые лимфатические узлы, умеренно болезненные при пальпации.

У девочек-подростков, практикующих сексуальные контакты, развиваются герпетический вагинит и эктоцервицит, нередко на фоне вульвита. На отечной и гиперемированной слизистой влагалища выявляют эрозии или поверхностные изъязвления полициклических очертаний, которые могут сливаться. Выделения из влагалища скудные, слизистые. Герпетический цервицит характеризуется отечностью и покраснением шейки матки, появлением эрозий с чистым дном и неправильной формы. Течение рецидивирующего генитального герпеса не отличается от аналогичного процесса у взрослых.

У мальчиков младшего возраста герпетическая инфекция урогенитального тракта встречается редко и представлена чаще типичными высыпаниями в области крайней плоти или головки полового члена. Реже высыпания встречаются на мошонке и промежности. В подростковом возрасте на фоне баланитов и баланопоститов увеличивается частота герпетических уретритов, причем могут развиваться субклинические формы.

У детей и подростков редко возникают экстрагенитальные очаги герпетической инфекции.

• **В области глаз** — конъюнктивит и кератит. Как правило, эти процессы развиваются в результате аутоинфицирования. Заболевание чаще имеет односторонний характер и начинается как острый фолликулярный конъюнктивит, сопровождаясь повышением температуры тела, утяжелением общего состояния и увеличением регионарных лимфатических узлов. Воспаление может перейти на роговицу, что сопровождается светобоязнью, слезотечением и нечетким зрением. Если на роговице образуются язвы, то формирование на их месте рубцов приводит к слепоте.

• **В области носо- и ротоглотки, в полости рта** — герпетический фарингит, назофарингит, аденоидит, тонзиллит, стоматит; развиваются чаще у новорожденных, в более позднем возрасте эти процессы встречаются реже, однако при их выявлении необходимо помнить о возможности полового пути инфицирования.

• **В области прямой кишки** — герпетический проктит или герпес перианальной области в детском возрасте необходимо рассматривать как результат инфицирования при сексуальных аногенитальных контактах.

Диагностика генитального герпеса у детей в типичных случаях трудностей не представляет. Для лабораторного подтверждения диагноза используют методы прямой иммунофлюоресценции и ПЦР, материалом для исследования служит соскоб или мазок-отпечаток с поверхности эрозий, содержимое пузырьков. Для подтверждения диагноза при типичной картине заболевания достаточно положительного результата

только одного метода исследования, при субклинических формах — обязательно сочетание метода прямой иммунофлюоресценции с ПЦР. Метод ИФА при генитальном герпесе у детей практического применения не имеет.

Для лечения первичного эпизода генитального герпеса и его рецидивов у детей используют ацикловир: детям до 2-х лет — по 100 мг, старше 2-х лет — по 200 мг 5 раз в сутки в течение 10 дней при первичном герпесе и 5 дней при рецидиве. Новорожденным с диссеминированной формой герпетической инфекции ацикловир назначают в разовой дозе 10 мг/кг массы тела внутривенно 2 раза в сутки через 12 ч с минимальной длительностью курса лечения 14 дней. Подросткам целесообразнее назначать валацикловир (валтрекс*) по 500 мг 2 раза в сутки как препарат с более высокой комплаентностью в этом возрасте. При первичном эпизоде генитального герпеса препарат назначают на 10 дней, при рецидиве — на 5. При необходимости проведения супрессивной терапии ациклическими нуклеозидами на срок 4–12 мес подросткам назначают следующие препараты:

- ацикловир 400 мг 2 раза в сутки;
- валацикловир 500 мг 1 раз в сутки;
- фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки.

Местно при пузырьковых высыпаниях применяют спиртовые или водные растворы анилиновых красителей, мази и кремы с включением интерферонов (виферон*, мази интерферон альфа, ацикловир и другие). В межрецидивный период применяют препараты интерферонов, из которых детям показан детский вариант виферона*, а подросткам — генферон* в виде ректальных суппозиториев длительными курсами до 2–3-х месяцев, а также интерфероногены. Подросткам возможно проведение супрессивной терапии ацикловиром по 400 мг 2 раза в сутки не менее 60 дней.

Диспансерное наблюдение строго обязательно для детей с рецидивирующим генитальным герпесом с кратностью клинического обследования не реже 2 раз в год. При выявлении у девочки в период рецидива цервицита обязательно проведение 2 раза в год цитологического исследования на наличие атипичных клеток.

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

В последние годы участились случаи выявления остроконечных кондилом и полипов, связанных с ВПЧ, у девочек младшего возраста. Инфицированность вирусом резко возрастает в подростковом периоде и связана с началом половой жизни, причем выявление остроконечных кондилом у подростков коррелирует с ранним началом половой жизни, количеством половых партнеров, курением, применением оральных гормональных контрацептивов, наличием дисбиоза влагалищной микрофлоры, сопутствующих ИППП и эктопий шейки матки [Яцык Г.В., 1998]. Среди сексуально активных подростков встречаемость ВПЧ-инфекции составляет 30%, при этом выявляемость цервикальной интраэпителиальной неоплазии составляет 4,5% [Гуркин Ю.А., Михайлова Л.Е., 1998; Лузан Н.В., 1997; Гуркин Ю.А., 1999; Черданцева Г.А. и др., 1999]. Одним из ведущих кофакторов развития цервикальной неоплазии в подростковом возрасте — биологическая незрелость эпителия шейки матки [Яцык Г.В., 1998]. Новорожденные могут инфицироваться ВПЧ интранатально: при наличии у матери проявлений заболевания в области половых органов риск инфицирования составляет до 50%.

Клинические проявления ВПЧ-инфекции у интранатально инфицированных детей в дальнейшем характеризуются развитием папилломатоза гортани и бронхов. В раннем детском возрасте у девочек кондиломы могут встречаться в области вульвы: на малых половых губах, клиторе, гименальном кольце, в области наружного отверстия мочеиспускательного канала. Наличие таких проявлений всегда должно предупреждать врача о возможном половом пути инфицирования девочки, однако существует мнение, что инфекция, полученная интранатально,

может длительное время протекать субклинически и в дальнейшем проявляться типичными симптомами [Гуркин Ю.А., 1999].

У сексуально активных девочек-подростков клинические проявления ВПЧ-инфекции локализуются в области вульвы, на слизистой оболочке влагалища, шейке матки, в области наружного отверстия уретры, а также в перианальной области, в области наружного сфинктера заднего прохода или на слизистой оболочке прямой кишки при часто практикуемых аногенитальных контактах. Чаще выявляют клинически выраженные формы с экзофитным ростом. В последние годы в структуре ВПЧ-инфекции урогенитального тракта девочек увеличилась доля плоских кондилом.

У мальчиков при ВПЧ-инфекции области промежности остроконечные кондиломы чаще локализуются на крайней плоти, на головке полового члена, реже на мошонке. Инфицирование при аногенитальных контактах может привести к развитию кондилом в перианальной области и на слизистой оболочке прямой кишки.

Для диагностики урогенитальной ВПЧ-инфекции у детей и подростков рекомендуют цитологический и гистологический методы, кольпоскопию, ПЦР-анализ, позволяющий типировать и онкогенные типы вируса.

Методы лечения ВПЧ-инфекции у детей и подростков зависят от локализации кондилом. В настоящее время наиболее часто используется комбинированная терапия, сочетающая местное удаление кондилом различными методами и введение в организм препаратов интерферона или его индукторов. При расположении их на крайней плоти, мошонке, головке полового члена у мальчиков, вульве у девочек, на коже промежности эффективно использование радиоволновой терапии, лазеротерапии, криотерапии, диатермокоагуляции, химических методов (трихлоруксусная и азотная кислоты, солкодерм*). При расположении кондилом на слизистой оболочке влагалища, в области уретры в детском и подростковом возрасте эффективна лазеротерапия. При наличии дисплазии шейки матки у подростков не применяют электрокоагуляцию, криодеструкцию и лазерную хирургию, т.к. глубина некроза при использовании этих методов может достигать 5–7 мм, предрасполагая к последующему рубцеванию, что может осложнить родовой процесс в будущем. Чаще при дисплазии 2–3 степени, наличии эрозии или эктопии и полипов канала шейки матки применяют лечение солковагином*, проникающим на глубину не более 2,5 мм. Через 4 нед при необходимости лечение можно повторить [Гуркин Ю.А., 1999].

В упорных случаях для лечения используют препараты интерферона, вводя их системно или в комбинации с местной терапией интерферонами. У девочек с влагалищным или шеечным кондиломатозом эффективно одновременное использование внутримышечных инъекций интерфероногенов [рибонуклеата натрия (ридостина*) или ларифана*] по 2 мл 1 раз в 3 дня (на курс 3 инъекции) в комбинации с внутривлагалищным введением суппозиториев виферон* 1 раз в сутки в течение 10 дней [Гуркин Ю.А., 1999]. Для девочек-подростков возможно внутривлагалищное введение суппозиториев генферон*, на курс — не менее 10 процедур.

Лечение детей по поводу ВПЧ-инфекции, сочетанной с другими УГИ, нужно проводить после лечения сопутствующих заболеваний и восстановления нормальной микрофлоры урогенитального тракта.

Девочек с патологией шейки матки следует длительно наблюдать 1 раз в 3 мес, проводя кольпоскопию, цитологическое исследование, микроскопию по методу Папаниколау, ПЦР-мониторинг ДНК-вируса.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

Кандидозное поражение урогенитального тракта у детей и подростков стало встречаться чаще. Это связано с увеличением частоты развития нарушений углеводного и жирового обменов, анемий, хронической соматической патологии,

частым употреблением антибактериальных, иммуносупрессивных препаратов [Малышева С.В., 2001].

По мнению Ю.А. Гуркина (2000), немаловажный фактор в развитии кандидозной инфекции урогенитального тракта в настоящее время — неправильный гигиенический уход за ребенком: частое мытье в ванной, недостаточное полоскание нижнего белья девочки после стирки синтетическими моющими средствами, излишнее укутывание, приводящее к перегреванию и гипергидрозу в области наружных половых органов. В подростковом возрасте причиной развития урогенитального кандидоза может стать ношение тесного белья из синтетических тканей и использование для гигиенических процедур шампуней, гелей, пены. У подростков, практикующих сексуальные контакты, причиной кандидозного вульвовагинита может быть частое использование спринцеваний, влагалищных душей и дезодорантов.

Урогенитальный кандидоз может развиваться у девочек в пубертатном возрасте в связи с повышением в этот период концентрации эстрогенов и с обогащением клеток влагалищного эпителия гликогеном, к которому тропны грибы рода *Candida*. Однако и в младшей возрастной группе может встречаться кандидозный вульвовагинит на фоне нарушения баланса влагалищной микрофлоры. У большинства девочек заболевание вызывается грибами *C. albicans*, тогда как другие виды *Candida* (не *albicans*) выделяются у детей из влагалища реже.

Новорожденные инфицируются перинатально от матерей, страдающих кандидозом родовых путей. Постнатальное инфицирование новорожденных происходит вследствие несоблюдения гигиенического режима ухаживающими за детьми (наличие кандидозных онихий, паронихий), а также вследствие внутрибольничной инфекции. Частота кандидоза среди доношенных новорожденных за 20 лет возросла с 1,9% до 15,6% [Малышева С.В., 2001].

Клинические проявления кандидоза у новорожденного развиваются на 5–15-е сутки и носят различный характер: от локальных до системных поражений с вовлечением в патологический процесс органов дыхания, сердечно-сосудистой, нервной и мочевыделительной системы, пищеварительного тракта. В этом случае симптомы вульвовагинита если и развиваются, то уходят на второй план, уступая ведущую роль неврологической и соматической патологии, а также заболеваниям опорно-двигательного аппарата: менингитам, артритам, нефритам или генерализованному сепсису [Малышева С.В., 2001].

Клинические проявления урогенитального кандидоза у девочек младшего возраста и подростков часто ограничиваются симптомами вульвовагинита, причем на первое место у младших девочек выходит вульвит, а у старших — вагинит. Различают 3 основные формы кандидозного вульвовагинита, развивающиеся в детском и подростковом возрасте с неодинаковой частотой: острая (до 60–65%), хроническая рецидивирующая (до 7–10%), кандидоносительство (25–30%).

Чаще вульвовагинит развивается остро: появляется яркая гиперемия и выраженная отечность, ранимость вульвы, что сопровождается интенсивным зудом, жжением в области вульвы, болезненностью при мочеиспускании, обильными или умеренными выделениями жидкого, мутного или молочного характера, позже приобретающими вид серовато-беловатых пленок или творожистых масс. После снятия этих наслоений открывается ярко гиперемированная, блестящая слизистая. При остром течении заболевания у девочек младшего возраста возможно образование эрозий в области малых половых губ и преддверия влагалища. Кандидозный эктоцервицит у некоторых девочек может сопровождать вагинит; эндоцервицит развивается у девочек крайне редко (1–2%). Часто развивается вторичный уретрит с покраснением и отечностью губок наружного отверстия уретры, болезненным мочеиспусканием, реже встречаются кандидозные циститы у детей с выделением элементов грибов из стерильно забранной мочи [Chaika V.K. et al.,

1995]. Кандидозный вульвовагинит у девочек младшего возраста может сопровождаться кандидозным дерматитом в области промежности, перианальных и пахово-бедренных складок.

При хроническом рецидивирующем кандидозном вульвовагините обострения заболевания развиваются чаще во вторую половину менструального цикла и протекают в виде подострого процесса. При осмотре выявляют инфильтрацию и застойную гиперемию тканей вульвы; в области преддверия влагалища образуются грубые складки.

При кандиданосительстве на фоне отсутствия клинических симптомов воспалительного процесса концентрация грибов рода *Candida* у девочек младшего и старшего возраста составляет <103 КОЕ/мл. Титры нормальной микрофлоры у девочек в возрасте 9–10 лет и более не имеют различий при кандидоносительстве и истинном кандидозе и составляют соответственно 102–106 КОЕ/мл для лактобактерий и 102–104 КОЕ/мл для бифидобактерий [Малышева С.В., 2001].

У мальчиков кандидозное поражение половых органов диагностируют в младшем и подростковом возрасте. Если основные причины развития заболевания у мальчиков допубертатного возраста — фимоз, несоблюдение гигиенического режима, тяжелая сопутствующая патология, то в подростковом возрасте кандидоз половых органов может быть связан и с инфицированием половым путем. У большинства пациентов заболевание проявляется симптомами баланита или баланопостита: больных беспокоит зуд, жжение, болезненность в области полового члена. При осмотре кожа головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти гиперемирована, отечна и покрыта серовато-белым налетом. На поверхности очагов могут располагаться эрозии. При физиологическом фимозе у мальчиков младшего возраста при невозможности открыть головку полового члена можно увидеть только скудный творожистый налет на фоне гиперемии и отечности крайней плоти в ее переходной части от внутреннего к внешнему листку. У мальчиков редко возникает уретрит, сопровождающийся болезненным мочеиспусканием, зудом и жжением в уретре, скудным мутноватым отделяемым из мочеиспускательного канала, а также выделением из мочи грибов рода *Candida*.

Диагностика урогенитального кандидоза у детей и подростков в типичных случаях трудностей не представляет. Подтверждение диагноза при характерной клинической картине помимо анамнестических и клинических данных — обнаружение при микроскопии влагалищных выделений (нативного или окрашенного анилиновыми красителями или по Граму препарата) псевдомицелия либо почкующихся клеток гриба, при остром процессе или обострении хронического — увеличение количества эпителиальных клеток и нейтрофилов, повышение их фагоцитарной активности. Для определения титра гриба, а также для доказательства его принадлежности к роду *Candida* необходимо культуральное исследование. Для определения видовой принадлежности выявленных дрожжеподобных грибов необходимо биохимическое тестирование с определением их активности по отношению к набору сахаров или ПЦР-диагностика.

Лечение детей с урогенитальным кандидозом проводят в два основных этапа: неотложной помощи при остром воспалительном процессе или обострении хронического, а также патогенетического лечения, которое приобретает решающее значение в достижении выздоровления.

Лечение острого урогенитального кандидоза у детей рациональнее проводить флуконазолом в дозе 3 мг/кг массы тела однократно внутрь. Уже через сутки после приема флуконазола (дифлюкана®) у детей значительно стихают воспалительные явления: уменьшается зуд, исчезает жжение, снижается интенсивность гиперемии и отечности, уменьшается количество выделений. В первые 1–3 дня целесообразно назначение сидячих ванночек с отварами трав (по 10–15 мин 1 раз в день), что помогает быстро избавить ребенка от острых симптомов.

Местное лечение девочек младшего возраста заключается во внутривлагалищном введении одного из рекомендованных препаратов:

- ✧ натамицина (крем пимафуцин*) по 2–3 г 1 раз в сутки в течение 6 дней;
- ✧ нистатина в виде мази или крема макмирор* (нифурател + нистатин) по 2–3 г 1 раз в сутки в течение 10 и 8 дней соответственно;
- ✧ леворина в виде левориновой мази по 2–3 г 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Эти же препараты наносят 2 раза в сутки (после введения во влагалище и на ночь) на область вульвы.

Сексуально активным девочкам-подросткам помимо указанного выше местного лечения назначают:

- ✧ натамицин в виде влагалищных суппозиториев пимафуцин* по 1 свече 1 раз в сутки в течение 6–9 дней;
- ✧ миконазол в виде суппозиториев гинезол 7* по 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней;
- ✧ бутоконазол в виде 2% вагинального крема гинофорт* по 5 г однократно;
- ✧ сертаконазол в виде вагинальных суппозиториев залаин* по 300 мг однократно;
- ✧ клотримазол в виде вагинальных таблеток по 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней.

При кандидозном вульвовагините, сочетанном с трихомониазом или БВ, сексуально активным девушкам-подросткам можно назначать комбинированные препараты для местного лечения в виде вагинальных таблеток или свечей:

- ✧ макмирор* (нистатин + нифурател) по 1 свече 1 раз в сутки в течение 8 дней;
- ✧ клион-Д 100* (миконазол + метронидазол) 1 таблетка 1 раз в сутки в течение 10 дней;
- ✧ нео-пенотран* (миконазол + метронидазол) 1 свеча 2 раза в сутки в течение 7 дней или 1 свеча 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Для системного лечения подростков рекомендуют прием флуконазола в дозе 150 мг однократно. Помимо препарата дифлюкан*, хорошо зарекомендовавшего себя при лечении пациентов детского и подросткового возраста, в пубертатном периоде можно назначать микофлюкан* — препарат с доказанной биоэквивалентностью дифлюкану*.

При обострениях хронического кандидозного вульвовагинита системное лечение флуконазолом (однократный прием в дозе 3 мг/кг массы тела) рекомендуют сочетать с одним из местных препаратов, хотя практика показывает, что не менее эффективно назначать 2 последовательных приема флуконазола (1 раз в неделю в течение 2 нед) с использованием местных неспецифических противовоспалительных средств (сидячих ванночек с травами) до исчезновения субъективных симптомов и влагалищных выделений.

Для лечения кандидозного баланита или баланопостита у мальчиков используют местные выше перечисленные препараты в виде кремов или мазей в указанные сроки. При развитии у мальчиков кандидозного уретрита или цистита рациональнее назначение флуконазола в суточной дозе 3 мг/кг массы тела в один прием однократно на фоне приема мочегонных трав (медвежьи ушки, брусничный лист, пол-пала, фитолизин, курильский чай).

Для лечения новорожденных с проявлениями кандидозной инфекции назначают флуконазол в зависимости от выраженности патологического процесса: при системном поражении — 6–12 мг/кг массы тела в сутки, при кандидозе слизистых оболочек — 3–6 мг/кг массы тела в сутки. Лечение новорожденных по поводу кандидозной инфекции проводят неонатологи, по данным которых эффективность терапии флуконазолом новорожденных составляет: при распространенных

системных формах, особенно при поражении ЦНС, — 83–86%, при генерализованной и диссеминированной формах — 80–96% [Прилепская В.Н. и др., 1997].

Контроль излеченности проводят после окончания лечения через 10–14 дней с включением клинического осмотра и проведения микроскопии нативного или окрашенного препарата влагалищного отделяемого.

Основная задача лечения хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза — выявление патогенетических факторов его развития и соответствующее целенаправленное лечение пациентов. К обследованию необходимо привлекать педиатров, эндокринологов, гастроэнтерологов, нефрологов, а также, при необходимости, врачей других смежных специальностей. Врачам, наблюдающим детей с хроническим кандидозным вульвовагинитом, необходимо проанализировать меры профилактики повторных эпизодов кандидозного вульвовагинита; при необходимости привлекать к обследованию членов семьи, возможно, работающих на производствах с высоким риском инфицирования дрожжеподобными грибами или ухаживающих за детьми при наличии кандидозных онихий или паронихий.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Признаки присутствия анаэробной микрофлоры в половых путях выявляются как у практически здоровых детей, так и у детей с патологическими симптомами со стороны половых органов. Контамининация новорожденных представителями анаэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры происходит, как правило, интранатальным путем. Известно, что наличие БВ у беременных создает предпосылки для развития внутриутробной инфекции и может стать причиной преждевременных родов, гипотрофии плода, возможно, вследствие его инфицирования при аспирации или заглатывании околоплодных вод, содержащих анаэробные бактерии [Самсыгина Г.А. и др., 1996; Ross J.M. et al., 1980; Oleen-Burkey M.A., Hillier S.L., 1995; Llahi-Camp J.M., 1997]. Инфекционные процессы у новорожденных, вызванные неспорообразующей облигатно- и факультативно-анаэробной микрофлорой, встречаются относительно редко, однако описаны случаи развития менингита и пневмонии у новорожденных с выделением *G. vaginalis* [Paige D.M., 1998]. Вульвовагиниты у новорожденных, ассоциированные с анаэробной микрофлорой, не встречаются, хотя из влагалища могут выделяться «ключевые» клетки, очевидно, как результат перинатальной контаминации анаэробами.

У небольшого числа здоровых девочек (5–10%) разных возрастов при микроскопии отделяемого влагалища можно выявить единичные «ключевые» клетки, при этом другие признаки БВ (резкое повышение pH, положительный аминотест, умеренные или обильные выделения из половых путей, субъективные ощущения) не определяются. Учитывая, что анаэробная неспорообразующая микрофлора — условно-патогенная, а среда влагалища девочек младшего возраста и первой фазы пубертатного периода остается щелочной, выявление «ключевых» клеток при отсутствии симптомов со стороны генитального тракта — вариант нормы и не требует терапевтических мероприятий.

На фоне изменения нормального биоценоза влагалища, имеющего определенную характеристику в каждом возрастном периоде девочек, у пациенток могут появляться бели, сопровождающиеся субъективными ощущениями (дискомфорт в области вульвы, иногда зуд, неприятные ощущения при мочеиспускании), а при микроскопии влагалищных выделений выявляются «ключевые» клетки. Эти симптомы свидетельствуют об изменении привычного биоценоза влагалища. Основные факторы развития подобного дисбиоза у детей — длительный прием антибактериальных или иммуносупрессивных препаратов по поводу соматической патологии, ослабленность детского организма, наличие хронических заболеваний, что приобретает особое значение в подростковом возрасте. У девочек-подростков с БВ часто диагностируют хроническую соматическую патологию (заболевания

органов пищеварительного тракта, мочевыделительной системы, ЛОР-органов, органов дыхания, вегетативно-сосудистая дистония, увеличение щитовидной железы, нарушения жирового обмена) количественные показатели которой достоверно выше, чем в общей популяционной группе.

Кроме того, у подростков имеют значение и такие факторы, как курение, раннее начало половой жизни, наличие нескольких половых партнеров [Малышева С.В., 2001].

Клинические проявления анаэробного дисбиоза в зависимости от сочетания анаэробных микроорганизмов с другими представителями микрофлоры влагалища у девочек можно разделить на 2 варианта.

• **Воспалительный** — вульвовагинит, выраженный в разной степени, который чаще встречается у девочек в возрасте от 3 до 8 лет. Анализ влагалищной микрофлоры показывает, что при этой форме дисбиоза влагалища у девочек, помимо наличия у них микроскопических признаков анаэробной инфекции («ключевых» клеток или выявления микроорганизмов рода *Mobiluncus*), при культуральном исследовании чаще выделяются *E. faecalis*, *E. faecium*, *Str. viridans*, *Str. mutans*, *E. coli*, *St. aureus* и *Str. epidermidis*, как правило, в высоких титрах (104–107 КОЕ/мл); количество нейтрофильных лейкоцитов при микроскопии выделений, как правило, повышено до 12–15 в поле зрения;

• **Дисбиотический** — без признаков воспаления (вагиноз), чаще встречающийся у девочек в возрастной группе 9–12 лет и более. На фоне «ключевых» клеток, микроорганизмов рода *Mobiluncus* при культуральном исследовании микрофлоры влагалища у таких пациенток могут выявляться стафилококки, стрептококки, энтерококки в низких титрах (101–103 КОЕ/мл), не превышающих нормальных показателей. У единичных девочек высеваются урогенитальные микоплазмы, как правило, в титрах ≤104 КОЕ/мл; количество лейкоцитов (в основном гранулоцитов) при микроскопии не превышает нормальных значений (5–10 в поле зрения).

Течение первого варианта, вульвовагинита, чаще с торпидным началом, «монотонное», с постепенно развивающимися симптомами: периодическим зудом вульвы, неприятным, реже болезненным, мочеиспусканием, усилением выделений слизистого или молочного характера с неприятным запахом, с выраженной гиперемией и незначительной отечностью вульвы. У части девочек может развиваться вторичный уретрит со стертыми симптомами. При определении pH влагалищных выделений необходимо помнить, что у здоровых девочек в возрасте до 8–10 лет в норме среда щелочная, поэтому выявление у них pH в пределах 5,5–6,0 не может считаться подтверждением БВ. Аминотест дает положительный результат.

Второй клинический вариант дисбиоза влагалища, истинный БВ, характеризуется незначительными субъективными ощущениями: в основном больные предъявляют жалобы на выделения, дискомфорт в области вульвы, редко — неприятные ощущения при мочеиспускании. Воспалительные явления в области вульвы и влагалища отсутствуют. Выделения умеренные или скудные, молочные или кремообразные, с неприятным запахом. При этом выявляется положительный результат пробы с КОН, а также щелочная среда влагалища (pH 6,0–6,5).

У мальчиков младшего и подросткового возраста в выделениях из уретры могут выявляться «ключевые» клетки, но, по нашим наблюдениям, они чаще обнаруживаются при симптомах уретрита, связанных с неспецифическим бактериальным уретритом, хламидийной и гонококковой инфекцией. На практике чаще встречаются подобные случаи выявления «ключевых» клеток у мальчиков, получавших длительное антибактериальное лечение по поводу соматической патологии или хламидийной инфекции. Воспалительные симптомы (выделения из уретры, покраснение губок наружного отверстия уретры и их отечность, болезненное мочеиспускание) обусловлены не анаэробной микрофлорой, а ведущими в этих микст-инфекциях безусловными или условными патогенами.

Диагностика анаэробной инфекции урогенитального тракта у девочек базируется на данных анамнеза (устанавливают причины дисбиотического состояния), объективных симптомах (выделения из половых путей с неприятным запахом, минимальные или более выраженные воспалительные явления в виде гиперемии вульвы, гименального кольца), положительном результате аминотеста, щелочного pH (в пубертатном возрасте) и присутствии в микроскопическом препарате «ключевых» клеток, микроорганизмов рода *Mobiluncus*, редко у девочек выявляют *Leptotrix*. Количество лейкоцитов в поле зрения микроскопа может варьировать от нормального до повышенного в зависимости от сопутствующей микрофлоры.

В лечении БВ у детей и подростков выделяют 3 этапа:

- элиминация анаэробных и им сопутствующих микроорганизмов;
- устранение причин дисбиоза;
- восстановление нормальной влагалищной микрофлоры.

На первом этапе лечения у девочек с истинным БВ предпочтительнее внутривагинальное введение 2% крема клиндамицина по 2–5 г в зависимости от возраста в течение 6 дней. Сравнительное исследование эффективности 2% крема клиндамицина в виде препаратов далацин* и клиндацин* у подростков показало их идентичность [Малова И.О., Наводникова А.Ю., 2007]. При равнозначной эффективности и хорошей переносимости этих двух препаратов, по нашему мнению, предпочтение у подростков следует отдать клиндацину* из-за более низкой стоимости, что именно в этом возрасте повышает комплаентность лечения.

В пубертатном возрасте сексуально активным девочкам также можно назначать:

- 0,75% гель метрогил* 3–5 г 1 раз в сутки в течение 5 дней;
- свечи далацин* по 1-й свече на ночь в течение 6 дней.

При анаэробной инфекции, смешанной с кандидозом и трихомониазом, целесообразно назначать комбинированные препараты:

- свечи макмирор* по 1-й свече 1 раз в сутки в течение 8 дней;
- вагинальные таблетки клион-Д 100* 1 раз в сутки в течение 10 дней;
- свечи нео-пенотран* 2 раза в сутки в течение 7 дней или 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Применение только местного лечения не у всех девочек дает стойкий терапевтический эффект: рецидивы развиваются у тех пациенток, у которых еще не устранены (или их невозможно устранить) причины развития дисбиоза. При рецидивах целесообразнее назначение препаратов 5-нитроимидазола внутрь:

- орнидазол (тиберал*) в течение 5 дней из расчета 25 мг/кг массы тела на один прием в сутки или разделенные на 2 приема;
- метронидазол (трихопол*) в течение 7 дней из расчета 30 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 2 приема.

Девочкам младшего возраста при невозможности проведения местного лечения кремом клиндамицина предпочтительнее системное назначение орнидазола.

У девочек младшего возраста с анаэробной микрофлорой и с симптомами вульвовагинита лечение следует начинать с местных процедур: сидячих ванночек с травами, обладающих противовоспалительным эффектом (1 раз в день по 10–15 мин, на курс 7–8 процедур), введения во влагалище 1 раз в день выше перечисленных кремов по 2–3 г и обработки ими области вульвы 2 раза в день (после внутривлагалищного введения и на ночь) в течение 7–8 дней. Препараты 5-нитроимидазола обладают антибактериальным действием. Если на фоне указанного лечения длительно сохраняются воспалительные явления, то в этом случае рациональнее провести исследование микрофлоры влагалища с установлением этиологического фактора вульвовагинита, определением его чувствительности к антибактериальным препаратам и назначение соответствующего лечения.

Второй этап лечения, выявление, а затем устранение причин дисбиоза, достаточно сложен, часто требует тесного взаимодействия рачей многих узких специальностей.

Третий этап лечения, восстановление нормальной влагалищной микрофлоры, касается в основном девочек старшего возраста. Курс лечения лактобактериями ацидофильными (2–3 дозы в виде влагалищных ванночек ежедневно в течение 7–10 дней) или свечами ацилакт* у сексуально активных девочек-подростков (по 1 свече 1 раз в сутки в течение 10 дней) приемлем для девочек от 10–12 лет и старше, поскольку наличие во влагалище лактобактерий в этом возрасте физиологично. Введение девочкам в возрасте «гормонального покоя» лактобактериями ацидофильными и других препаратов, содержащих лактобактерии, нецелесообразно. Рациональное решение проблемы дисбиоза влагалища у девочек младшего возраста — комплекс мероприятий, направленных на общее оздоровление ребенка, ликвидацию хронических заболеваний, нарушений обмена веществ, укрепление защитных сил.

При лечении мальчиков с выявленными «ключевыми» клетками на фоне симптомов уретрита целесообразно назначение перорального приема препаратов 5-нитроимидазола (орнидазола, метронидазола) в выше указанных дозировках в течение 5–7 дней. При сохранении симптомов уретрита (при отсутствии других возбудителей УГИ, прежде всего безусловно-патогенных) показано культуральное исследование уретральных выделений с целью выявления этиологического фактора заболевания, его титра, чувствительности к антибактериальным препаратам и последующего назначения адекватного этиотропного лечения.

Лечение новорожденных по поводу соматической патологии, вызванной анаэробной флорой, проводят метронидазолом из расчета 7,5 мг/кг массы тела 3 раза в сутки внутривенно капельно; курс лечения зависит от динамики клинических проявлений и составляет в среднем 10–14 дней.

Контроль излеченности БВ или анаэробного вульвовагинита (уретрита) проводят через 7–10 дней после окончания лечения: при клиническом осмотре оценивают динамику процесса в области половых органов и проводят забор влагалищного отделяемого у девочек и уретрального — у мальчиков. Отсутствие «ключевых» клеток, микроорганизмов рода *Mobiluncus*, обильной микрофлоры, нормальное содержание лейкоцитов, отрицательный аминотест на фоне исчезновения субъективных симптомов и клинических проявлений позволяют констатировать излечение. При достижении положительной динамики процесса со стороны половых органов необходимо приступать к ликвидации патогенетических факторов заболевания.

ПРОФИЛАКТИКА УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Профилактика УГИ у детей необходимо проводить по нескольким направлениям:

- ✧ профилактика перинатальной инфекции;
- ✧ профилактика УГИ, приобретенных в постнатальном периоде;
- ✧ профилактика осложнений уже развившихся УГИ.

Профилактика перинатальной инфекции включает обследование на наличие УГИ лиц, вступающих в брак и планирующих рождение ребенка, а также всех беременных на ранних сроках и повторно на поздних сроках беременности. При выявлении у них УГИ необходима санация согласно существующим Клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и РААГ и протоколам ведения больных с ИППП.

Для профилактики конъюнктивитов новорожденных, обусловленных возбудителями ИППП, не позднее первого часа после рождения применяют 1% водный раствор серебра нитрата по 2–3 капли в каждый глаз однократно в сочетании

с 0,5–1% глазной эритромициновой мазью, заложенной в конъюнктивальный мешок, однократно.

Новорожденных, матери которых на момент родов имеют УГИ, необходимо обследовать на наличие этих инфекций в как можно более ранние сроки, желательно в первые сутки после рождения, причем забор материала для лабораторного исследования необходимо проводить из всех «локусов риска»: конъюнктивы, ротоглотки, вульвы.

С целью профилактики инфицирования возбудителями ИППП в постнатальном периоде необходимо строгое соблюдение правил личной и общественной гигиены.

В систему профилактики инфицирования возбудителями УГИ включают: ежедневный осмотр половых органов у детей в детских яслях и садах, периодические профилактические осмотры детей школьного возраста, периодическое обследование лиц, работающих в детских коллективах, своевременное лечение родителей и других членов семьи по поводу развившихся у них УГИ.

Обследование на наличие УГИ детей и подростков необходимо проводить в следующих случаях:

- развитие у них воспалительных симптомов со стороны урогенитального тракта, нарушений менструального цикла;
- наличие патологии мочевыделительной системы воспалительного характера;
- у часто и длительно болеющих детей младшего возраста с множественной хронической патологией со стороны дыхательной системы, глаз, рото- и носоглотки, пищеварительного тракта, нервной системы — при наличии у них воспалительных симптомов со стороны урогенитального тракта;
- наличие УГИ у родителей и членов семьи детей младшего возраста;
- сексуальное домогательство или насилие по отношению к детям и подросткам.

Профилактика осложнений УГИ у детей и подростков — своевременное квалифицированное обследование, полноценное лечение, а также соблюдение сроков диспансерного наблюдения с целью установления излеченности.

Не менее актуальна и общественная профилактика УГИ у детей и подростков. Важный элемент — воспитательная работа во всех ее аспектах: воспитание здорового образа жизни и привычки к соблюдению санитарно-гигиенических норм, начиная с раннего детского возраста; воспитание адекватного отношения к сексуальным вопросам; забота о моральном и психологическом состоянии детей и подростков. Для этого необходима стройная система взаимодействия различных государственных, педагогических, психологических и медицинских структур.

Концепция профилактики и организационная модель медико-профилактической помощи несовершеннолетним с УГИ, по мнению Н.В. Лузан, предложившей комплексный подход к решению этой проблемы, выглядит следующим образом:

- организация лечебно-диагностической помощи детям и подросткам, включающая этап реабилитации репродуктивной функции после излечения УГИ;
- психологическая помощь педагогов детям и подросткам в процессе лечения УГИ у дерматовенерологов;
- социально-психологическая реабилитация детей и подростков с ИППП из групп социального риска;
- организация первичной и вторичной профилактики ИППП у детей и подростков на основе государственной медико-образовательной программы с участием врачей, педагогов, психологов, общественности [Денисов В.Н. и др., 2001; Мавров И.И., 1994; Лузан Н.В., 2001].

Система оказания медицинской помощи детям и подросткам требует комплексного подхода, объединения усилий и знаний врачей различных специальностей: дерматовенеролога, детского и подросткового гинеколога, уролога-андролога, гинеколога-эндокринолога. В последние годы в большинстве отечественных

кожно-венерологических диспансерах открыты соответствующие структуры, в которых реализуется программа медицинской и профилактической помощи детям и подросткам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Баранов А.Н. К вопросу вульвовагинитов у детей // Журн. акуш. жен. бол. – 1998. – Спец. вып. – С. 14.

Башмакова М.А., Кошелева Н.Г., Калашникова Е.П. Инфекция и бактериальная колонизация урополовых органов у беременной женщины, влияние на течение беременности, плод и новорожденного ребенка // Акуш. и гин. – 1995. – № 1. – С. 15–8.

Богданова Е.А., Уварова Е.В., Файзуллин Л.З. Частота выявления урогенитального хламидиоза у девочек различных возрастных групп // Тез. докл. 2-й Всеросс. науч.-практ. конф. «ПЦР в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний». – М., 1998. – С. 41–42.

Борисенко К.К., Тоскин И.А., Кисина В.И. О значении колонизации мочеполовых органов *Mycoplasma hominis и Ureaplasma urealyticum* // ЗППП. – 1999. – № 3. – С. 28–32.

Волощук И.Н., Коган Е.А., Секамова С.М., Ширинская О.Г. Внутриутробный микоплазмоз в сочетании с двусторонней ганглионейробластомой надпочечников // Арх. патол. – 1994. – № 56 (3) – С. 76–79.

Геппе Н.А., Волощук И.Н., Нестеренко О.С. и др. Особенности клинико-эхографической и морфологической картины у новорожденных с микоплазменной инфекцией // Рос. педиатрич. журн. – 1998. – № 3. – С. 44–47.

Глазкова Л.К., Герасимова Н.М. Хламидийная инфекция у детей. (Методическое пособие.) – Екатеринбург, 1996. – 34 с.

Голованова В.А., Гуркин Ю.А., Новик В.И. Факторы риска генитальной папилломавирусной инфекции и дисплазии шейки матки у сексуально активных подростков // Материалы и тез. докл. 3-й Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы детской и подростковой гинекологии». – СПб., 1998. – С. 148–150.

Гуркин Ю.А. «Новые» заболевания, передающиеся половым путем, у девушек (Пособие для врачей.) – СПб., 1999. – 64 с.

Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. – СПб., 2000. – 574 с.

Гуркин Ю.А., Михайлова Л.Е. Вульвовагиниты у девочек: этиология, клиника, лечение. – СПб., 1998. – 64 с.

Денисов В.Н., Бабенко А.И., Лузан Н.В. Медико-профилактическая помощь несовершеннолетним с инфекциями, передаваемыми половым путем. – Новосибирск, 2001. – 244 с.

Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Методические материалы. – М., 1998. – 188 с.

Дорофеева Л.В., Попова С.П. Особенности течения трихомонадной инфекции в детском возрасте // Материалы и тез. докл. 3-й Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы детской и подростковой гинекологии». – СПб., 1998. – С. 160–161.

Евсюкова И.И. Хламидийная инфекция у новорожденных // Педиатрия. – 1997. – № 3. – С. 77–80.

Евсюкова И.И., Патрушева Е.Н., Савичева А.М. Актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения хламидийной инфекции у новорожденных детей // Акуш. и гин. – 1995. – № 1. – С. 18–21.

Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Кларитромицин – антибиотик макролидного ряда // Рос. вестн. перинатол. педиатрии. – 1977. – № 6. – С. 31–36.

Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье (часть 4) // Журн. акуш. жен. бол. – 2000. – № 1. – С. 50–57.

Кисина В.И., Лосева О.К., Рахматуллина М.Р. Структура ИППП у детей, подвергшихся сексуальному насилию, и их социальные характеристики // Вестн. дерматол. венерол. — 2002. — № 4. — С. 48–52.

Коколина В.Ф. Гинекология детского возраста. — М.: ИД Медпрактика, 2003. — 268 с.

Коколина В.Ф. Диагностика и лечение урогенитальных инфекций у детей и подростков: Методические рекомендации. — М., 2001. — 32 с.

Коробейникова Э.А., Шмидт Е.А. К вопросу о генитальном уреаплазмозе у женщин // Тез. докл. науч.-практ. конф. «Новое в диагностике и лечении ИППП и болезней кожи». — М., 1997. — С. 173.

Костючек Д.Ф., Семенова М.О. Воспалительные заболевания половых органов у юных больных стационара // Материалы и тез. докл. 3-й Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы детской и подростковой гинекологии». — СПб., 1998. — С. 121–122.

Лузан Н.В., Шипицын В.В. Заболевания, передаваемые половым путем, как фактор ухудшения репродуктивного здоровья юношей-подростков // Журн. дерматовенерол. косметол. — 1999. —№ 1. — С. 66–70.

Лыкова С.Г., Хрянин А.А. Генитальные микоплазмы человека: Методическое пособие. — Новосибирск, 1999. — 30 с.

Лысенко О.В., Ильин И.И., Ковалев Ю.Н., Глазырина Г.А. Роль мочеполовой инфекции при болезни Рейтера у детей // Педиатрия. — 1994. — № 6. — С. 63–66.

Мавров И.И. Половые болезни. — Киев, Москва, 1994. — 480 с.

Малова И.О. Урогенитальный хламидиоз у девочек младшего возраста: Учебное пособие. — Иркутск, 2002. — 46 с.

Малова И.О., Мисайлова Т.Г. Хламидийный пельвиоперитонит у девочки 4 лет // Клин. дерматол. и венерол. — 2006. — № 3. — С. 13–14.

Малова И.О., Наводникова А.Ю. Эффективность вагинального крема «Клиндацин» при лечении бактериального вагиноза в пубертатном периоде // Акуш. и гинекол. — 2007. — № 6. — С. 48–49.

Малова И.О., Скворцова Р.Г. Особенности диагностики мочеполового трихомониаза у девочек младшего возраста // Вестн. дерматол. и венерол. — 1999. — № 5. — С. 54–55.

Малова И.О., Сокольникова Н.В. Хламидиоз в структуре урогенитальных инфекций у мальчиков младшего возраста // ИППП. — 2001. — № 1. — С. 19–20.

Малова И.О., Сокольникова Н.В., Максимова Е.Г., Калибердо Т.А. Сравнительная эффективность диагностики урогенитального хламидиоза у мальчиков младшего возраста методами ПИФ и ПЦР // Тез. науч. работ. «Актуальные вопросы терапии инфекций передаваемых половым путем и хронических дерматозов». — Екатеринбург, 2002. — С. 135.

Мальцева Е.С., Мальцева Л.И. Роль микоплазменной инфекции при хроническом пиелонефрите у детей // Педиатрия. — 1996. — № 4. — 35–37.

Ноников В.Е. Атипичные пневмонии: второе рождение макролидов // Нов. мед. журн. — 1995. — № 1. — С. 5–7.

Павловская О.В. Клинико-микробиологическая диагностика ИППП и условно- патогенной флоры у девочек, девушек и юных женщин // Тез. докл. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы ИППП у детей, подростков и беременных». — Екатеринбург, 1999. — С. 68–70.

Полканов В.С., Глазкова Л.К. Воспалительные заболевания половых органов у девочек и девушек (Учебное пособие для акушеров-гинекологов и педиатров.) — Свердловск, 1990. — 83 с.

Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. — М., 1997. — 40 с.

Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Микоплазменные инфекции урогенитального тракта. — М., 1995. — 66 с.

Ремезов А.П., Неверов В.А., Семенов Н.В. Хламидийные инфекции (клиника, диагностика, лечение). — СПб., 1995. — 43 с.

Рудакова И.В. Проблемы инфекционных заболеваний мочеполовой сферы у девочек // Тез. докл. науч.-практ. конф. дерматовенерологов, акушеров-гинекологов и педиатров «Актуальные вопросы ИППП у детей, подростков и беременных». — Екатеринбург, 1999. — С. 114–115.

Руководство по неонатологии / Под ред. Г.В. Яцыка — М., 1998. — 400 с.

Русанова Н.Н., Глазырина Г.А., Лысенко О.В., Ковалев Ю.Н. Болезнь Рейтера у детей. — СПб., 2000. — 127 с.

Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. — Медкнига, изд-во НГМА, 1998. — 182 с.

Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Корнюшин М.А. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Дифлюкан в лечении и профилактике кандидоза. — М., 1996. — 40 с.

Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Непокульчицкая Н.В., Гайворонская Н.Б. Гематологические изменения при внутриутробных инфекциях // Педиатрия. — 1996. — № 1. — С. 22–25.

Самсыгина Г.А., Левшин И.Б., Бородина Т.М. Функциональная активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови при лечении рулидом // Russ. J. Immunol. — 1997. — Vol. 2. — N 1. — P. 92–94.

Сергиенко М.Ю., Матыцина Л.А., Желтоноженко Л.В., Пискунова Ж.А. Связь эндоцервицитов у девочек и девушек-подростков с урогенитальными инфекциями // Акуш. жен. бол. — 1998. — спец. вып. — С. 36–37.

Сидорова И.С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Рос. вестн. перинатол. педиатрии. — 1998. — № 3. — С. 7–13.

Сингур Л.Г. Микоплазмозы, уреаплазмозы в практике дерматовенеролога: Учебно-методическое пособие. — Владивосток, 2000. — 24 с.

Скрипкин Ю.К., Зверькова Ф.А., Шарапова Г.Я., Студницин А.А. Руководство по детской дерматовенерологии. — Ленинград, 1983. — 480 с.

Урогенитальные инфекционные заболевания у детей: этиология, клиника, диагностика и лечение: Методические указания. — М., 2004. — 34с.

Фомичева Е.Н., Зарубина Е.Н., Минаев В.И. и др. Роль уреаплазменной и хламидийной инфекции в акушерской практике // Акуш. и гин. — 1997. — № 2. — С. 55–57.

Хаммершлаг М.Р. ИППП у детей, подвергшихся сексуальному насилию, медицинские и правовые аспекты // ИППП. — 1999. —№ 3. — С. 4–11.

Цинзерлинг А.В., Вуду Г.А. Внутриутробный микоплазмоз. — Кишинев, 1986. — 190 с.

Чевычелов А.Н., Алпатова В.А., Кривцова Н.В., Щукина О.В. Частота встречаемости ДНК ВПГ-2 и хламидий в генитальном тракте у девушек-подростков с псевдоэрозией шейки матки // Материалы и тез. докл. 3-й Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы детской и подростковой гинекологии»». — СПб., 1998. — С. 154–155.

Черданцева Г.А., Казырина Е.Н., Заварзина Л.П., Захарова С.Ю. Прогностическая оценка факторов риска возникновения инфекции мочевыводящих путей у новорожденных от женщин с урогенитальными инфекциями // Тез. докл. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы ИППП у детей, подростков и беременных». — Екатеринбург, 1999. — С. 119–121.

Шинский Г.Э., Мерзляков В.А., Тимофеева С.Б. Эпидемиологические аспекты хламидийной инфекции // Вестн. дерматол. и венерол. — 1999. — № 1. — С. 11–13.

Щербо С.Н., Семина С.В., Макаров В.Б. Диагностика ИППП в Москве методом ПЦР // Тез. докл. 2-й Всерос. науч.-практ. конф. «ПЦР в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний». – М., 1998. – С. 24.

Bell T.A., Stamm W.E., Kuo C.C. et al. Risk of perinatal transmission of Clamydia trachomatis by mode of delivery // J. Infect. Dis. – 1994. – N 29. – Vol. 2. – P. 165–169.

Chaika V.K., Matitsina L.A., Lotenko B.A. About the diagnostics of urogenital infections in girls and teenagers // Abstr. of 2nd Eur. Congr. ESIDOG and 4th World Congr. Infect. Immunol. Dis. Obstet. Gynecol. and Dis. Urol. Dermatol. – Marbella, Spain. – 1995. – P. 115.

Colarizi P., Chiesa C., Pacifico L. et al. Chlamydia trachomatis-associated respiratory disease in the very early neonatal period // Acta Paediatr. – 1996. – Vol. 85. – N 8. – P. 991–994.

Cotch M.F. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery // Sex. Transmit. Dis. – 1997. – Vol. 24. – N 6. – p. 353–360.

Fejgin M.D. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: can it cause an intrauterine infection? // Isr. J. Med. Sci. – 1997. – Vol. 33. – N 2. – P. 98–102.

Garland S.M., Bowman E.D. Role of Ureaplasma urealyticum and Chlamydia trachomatis in lung disease in low birth weight infants // Pathology. – 1996. – Vol. 28. – N 3. – P. 266–269.

Garland S.M., Malatt A., Tabrizi S. et al. Chlamydia trachomatis conjunctivitis. Prevalence and association with genital tract infection // Med. J. Aust. – 1995. – N 162. – Vol. 7. – P. 363–366.

Groneck P., Goetze-Speer B., Speer C.P. Inflammatory bronchopulmonary response of preterm infants with microbial colonization of the airways at birth // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 1996. – Vol. 74. – N 1. – P. 51–55.

Hudson M.M.T., Talbot M.D. Ureaplasma urealyticum // STD AIDS. – 1997. – N 8. – P. 546–551.

Iles R., Lyon A., Ross P., McIntosh N. Infection with Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis and the development of chronic lung disease in preterm infants // Acta Paediatr. – 1996. – Vol. 85. – N 4. – P. 482–484.

Krieger H., Kimmig P. Untersuchungen zur Uberlebens-fahigkeiit von Trichomonas vaginalis in Mineralbadern // Gesundheitswesen. – 1995. – Vol. 57. – N 12. – P. 812–819.

Kundsin R.B., Leviton A., Allred E.N., Poulin S.A. Ureaplasma urealyticum infection of the placenta in pregnancies that ended prematurely // Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 87. – N 1. – P. 122–127.

Llahi-Camp J.M. The association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage // Int. J. STD/AIDS. – 1997. – Vol. 8. – N 1. – P. 27–29.

O'Hara M.A. Ophtalmia neonatorum // Pediatr. Clin. North. Am. – 1993. – Vol. 40. – N 4. – P. 715–725.

Oleen-Burkey M.A., Hillier S.L. Pregnancy complications associated with bacterial vaginosis and their estimated costs // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 1995. – N 3. – P. 149–157.

Paige D.M., Augustyn M., Adin W.K. et al. Bacterial vaginosis and preterm birth: a comprehensive review of the literature // J. Nurse Midwifery. – 1998. – Vol. 43. – N 2. – P. 83–89.

Ross J.M., Needhem J.R. Genital flora during pregnancy and colonization of the newborn // J. Roy. Soc. Med. – 1980. – Vol. 73. – N 2. – P. 105–110.

Sun H., Guo Z., Zhang J. Placental Ureaplasma urealyticum infection and low birth weight // Chung. Hua Fu Chan. Ko Ts. – Chin., 1995. – N 30. – Vol. 6. – P. 340–341.

Tailor-Robinson D. The history and role of Mycoplasma genitalium in sexually transmitted diseases // Genitourin. Med. – 1995. – Vol. 71. – P. 1–8.

Глава 23

Тропические болезни

23.1. ТРОПИЧЕСКИЕ ТРЕПОНЕМАТОЗЫ

Среди кожных и венерических болезней жарких стран особое место занимают тропические трепонематозы, не только в связи с высоким удельным весом в общей заболеваемости населения почти всех стран этого пояса, но и в связи с упорным хроническим, тяжелым течением, нередко приводящим к стойкой инвалидизации, а порой к летальному исходу.

Тропические трепонематозы включают значительное число нозологических форм, однако основную роль в этой группе играют фрамбезия, беджель и пинта, отличающиеся большой распространенностью и тяжестью проявлений. Объединяет их в первую очередь сходство (до идентичности) возбудителей. *Treponema pallidum* подвид *pertenue* — возбудитель фрамбезии. *Treponema pallidum* подвид *endemicum* — возбудитель беджеля. *Treponema carateum* — возбудитель пинты.

Морфология

Трепонемы представляют собой подвижные спиралевидные бактерии, размером 0,09–0,5×5–20 мкм, имеющие 8–12 завитков. Тело трепонем состоит из многослойной наружной клеточной оболочки, покрывающей цитоплазматический цилиндр, который представляет собой цитоплазму, окруженную цитоплазматической мембраной. В толще клеточной оболочки располагается двигательный аппарат, представленный идущими от каждого полюса клетки тремя периплазматическими фибриллами. Один конец каждой фибриллы закреплен вблизи полюса цитоплазматического цилиндра, другой остается свободным.

Бактерии слабо воспринимают анилиновые красители. По Граму не окрашиваются. По Романовскому–Гимзе окрашиваются в бледно-розовый цвет. Выявляются при импрегнации серебром, а также с помощью темнопольной микроскопии.

Культуральные и биохимические свойства

Трепонемы являются микроаэрофилами. На искусственных питательных средах не растут. Биохимические свойства вследствие некультивируемости изучены плохо.

Фрамбезия

Фрамбезия — наиболее широко распространенный высококонтагиозный трепонематоз, при котором помимо кожно-слизистых

покровов в патологический процесс вовлекается костная система. Клинические проявления и течение фрамбезии в значительной степени напоминают космополитную сифилитическую инфекцию, в связи с чем основным синонимом болезни является термин «тропический сифилис».

Название болезни происходит от французского слова *framboise* («фрамбуаз») — «малина», так как в типичных случаях высыпания внешне напоминают ягоду малины. Распространенность фрамбезии в разных странах Юго-Восточной Азии, Африки и Латинской Америки колеблется в пределах от 2 до 30–40%. Эти цифры относятся к манифестным формам, тогда как число латентных случаев примерно в 3 раза выше.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель фрамбезии — *Treponema pertenue*, открытая в 1905 г. Кастеллани. Кстати, в том же году был открыт и возбудитель сифилиса бледная трепонема (*Treponema pallidum*), с которой у *Treponema pertenue* имеется полное морфологическое сходство (длина, подвижность, крутизна и число завитков, штопорообразная форма). При исследовании под микроскопом в темном поле обе трепонемы отличить друг от друга невозможно. Отличия (весьма незначительные) были выявлены только при электронной микроскопии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фрамбезия имеет выраженные эпидемиологические особенности: она встречается обычно в условиях теплого и влажного климата и крайне редко — в горных и пустынных районах [Walker S.L. и др., 2000]. Заражение происходит в результате прямого контакта, как правило, бытовым путем и очень редко опосредованно, через предметы домашней обстановки. Половой путь передачи инфекции в сравнении с сифилисом незначителен (не более 2%). Пути заражения фрамбезией обусловливают возрастной состав заболевших (дети составляют до 80%). Передаче инфекции способствуют тяжелые санитарно-бытовые условия (особенно скученность проживания), низкий общий культурный уровень населения, нарушения личной гигиены. Входные ворота инфекции — повреждения кожи и слизистых оболочек (ушибы, царапины, укусы насекомых). Восприимчивость к заражению зависит от возраста. Она незначительна до 1,5 лет, доходит до 50% к 5-летнему возрасту и максимальна (до 90%) к 15 годам. У взрослых фрамбезия встречается довольно редко, причем обычно они инфицируются от больных детей. Допускается механический перенос инфекции насекомыми (клещами, мухами, тараканами). Возможность передачи фрамбезии внутриутробным путем отрицается (достоверные случаи конгенитальной фрамбезии не приводятся).

В экспериментах получено заражение фрамбезией обезьян и кроликов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина фрамбезии имеет стадийное течение. Выделяют инкубационный, первичный, вторичный и третичный периоды болезни.

Инкубационный период

Инкубационный период обычно длится 3–4 нед. Иногда в его конце наблюдается продрома — общая слабость, головные боли, артралгии, утренняя лихорадка. Чем младше ребенок, тем более выражены продромальные явления.

Первичный период

Первичный период начинается с появления на месте внедрения возбудителя первого клинического симптома — небольшой, обычно одиночной, бледно-розовой зудящей папулы, в центре которой вскоре образуется маленькая пустула желтого цвета. Постепенно увеличиваясь, гнойный очажок покрывается по всей

поверхности серовато-розовыми вегетациями, что придает ему сходство с ягодой малины. Описанный первичный элемент с последующей характерной динамикой носит название пианомы (от «*pian*» — одного из многочисленных синонимов фрамбезии). В результате некроза основания пианомы, она быстро трансформируется в поверхностную язву с дурно пахнущим скудным серозно-гнойным отделяемым, постепенно ссыхающимся в корку.

В отличие от твердого шанкра при сифилисе основание пианомы имеет мягкую консистенцию. В тканевом соке из язвы легко определяется возбудитель — *Treponema pertenue*.

Пианома чаще всего расположена на открытых участках кожи — лице (нос, губы, ушные раковины) и кистях. Нередко вокруг первичного изъязвления появляются мелкие вторичные язвочки (пианомы-сателлиты), которые при слиянии с «материнской язвой» образуют более крупные язвенные поверхности с полициклическими очертаниями над обширной общей коркой.

Регионарные лимфатические узлы болезненны, умеренно увеличены, иногда определяют регионарный лимфангиит в виде болезненного воспалительного тяжа.

Пианома — весьма стойкое образование и может сохраняться на протяжении недель и месяцев. Однако постепенно она рубцуется, инфильтрат рассасывается, и на ее месте остается участок белесоватой атрофии.

Вторичный период

Вторичный период фрамбезии развивается несколько недель на фоне рассасывающейся пианомы. В этом периоде ярко выражена генерализация инфекции: на туловище и конечностях появляются многочисленные зудящие высыпания в виде эритематозно-сквамозных пятен, папул, везикуло-пустул, изъязвлений, большинство из которых вследствие появления вегетаций на поверхности также приобретают сходство с ягодой малины. Эти высыпания называются фрамбезидами. Они располагаются изолированно или группами, элементы сыпи при слиянии образуют обширные «кондиломатозные бляшки» в виде дуг и колец (особенно в крупных складках) (рис. 23-1).



Рис. 23-1. Фрамбезия (наблюдение проф. Р.С. Бабаянца).

Средний срок существования фрамбезидов — около 2–3 мес. После их рассасывания остаются участки поверхностной белесоватой атрофии. В более поздние сроки вторичного периода возможно появление «люпоидных фрамбезидов», которые представляют собой мягкие бугорки с последующим изъязвлением и образованием в исходе обезображивающих рубцов, нередко приводящих к слоновости и контрактурам.

Иногда отмечают наличие островковых и диффузных кератодермий — очагов гиперкератоза на ладонях и подошвах с глубокими болезненными трещинами, заставляющими больных при ходьбе переваливаться с ноги на ногу, опираясь

на наружные края стоп («походка краба»). В поздние сроки возможно появление полиаденита.

Помимо кожи фрамбезиды могут возникнуть на слизистых оболочках (на нёбе, в полости рта). Иногда в процесс могут быть вовлечены ногти. Они утолщаются, изменяют окраску, деформируются и даже отторгаются.

Вторичный период фрамбезии обычно длится от нескольких месяцев до 2 лет. Течение может быть непрерывным (со сменой старых высыпаний на новые) или волнообразным (с чередованием приступов сыпи и скрытых периодов болезни, когда клинические проявления на какой-то срок полностью исчезают).

Нередко заболевание переходит в третичный период (чаще через 15–20 лет). Это имеет место у 20–30% больных.

Третичный период

Для третичного периода фрамбезии характерно поражение кожи, костей и суставов. Появляются единичные или множественные мягковатые узлы (гуммы) величиной от грецкого ореха до ладони, которые вскрываются с образованием вяло рубцующихся малоболезненных язв. В последствии развиваются рубцовые контрактуры. Отмечают синовиты и гидрартрозы крупных суставов. Возможно развитие фиброзных гумм («околосуставных узловатостей»). Другие органы и системы не вовлекаются в патологический процесс.

Среди относительно патогномоничных проявлений третичного периода фрамбезии описаны «гунду» и «гангоза».

Гунду (от местного «большой нос») — поражение костей лица с нарастающими головными болями, кровянисто-гнойными выделениями из носа с исходом в опухолевидные уродующие гиперостозы в области носа и щек.

Гангоза — обезображивающий ринофарингит с развитием некрозов мягких тканей и костей в области лобных пазух и глотки с исходом в перфорации мягкого и твердого неба.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика фрамбезии основана на характерной клинической картине, эндемичности болезни, обнаружении возбудителя в отделяемом элементов сыпи, положительных серологических реакциях на сифилис (реакции Вассермана и других реакциях). Серологические реакции при фрамбезии по сравнению с сифилисом обычно положительны в более низком титре. В отличие от сифилиса фрамбезия эндемична. Страдают в основном дети, заражение происходит внутрисемейным бытовым путем (первичный аффект локализуется экстрагенитально), высыпания образуют вегетации («малина»), слизистые оболочки поражаются редко, типичен зуд в местах высыпаний, в поздних стадиях поражения внутренних органов и нервной системы не наблюдается, конгенитальная передача инфекции не доказана.

Микробиологическая диагностика

Для выявления возбудителя из кожных поражений используют темнопольную микроскопию и прямую РИФ. Подтверждающие серологические реакции на основе специфического ультразвукового трепонемального антигена, используемые для диагностики сифилиса (ИФА, РПГА, непрямая РИФ), положительны у больных фрамбезией и беджель.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение фрамбезии аналогично противосифилитическому: препараты пенициллина (растворимые и дюрантные), антибиотики резерва (тетрациклин, эритромицин, сумамед и др.), местно – антисептики (левомиколь, мирамистин, анилиновые красители).

Профилактика в связи с социальным характером фрамбезии предусматривает повышение санитарной культуры населения, улучшения жилищно-бытовых условий, повышения общего благосостояния населения, проведение поголовных обследований в эндемичных зонах, обязательное лечение всех выявленных больных и всех лиц, находившихся с ними в тесном контакте. Лечение и профилактика фрамбезии должны контролироваться органами ВОЗ.

Беджель

Беджель — разновидность тропического трепонематоза, которая наблюдается в основном у детей в арабских странах и проявляется поражением кожного покрова, а на поздних стадиях — костной системы [Engelkens H. и др., 1991].

Синонимы: арабский сифилис, эндемический сифилис, бытовой сифилис.

В настоящее время беджель встречается преимущественно в арабских странах (Сирия, Йемен, Ирак, Иордания, Объединенные Арабские Эмираты), Индии, Афганистане. Самостоятельность беджель как особой нозологической единицы основана на следующем: преимущественно бытовой характер заражения, поражение в основном детского контингента, частое отсутствие первичного аффекта, четкая цикличность течения, отсутствие конгенитальной передачи и поражения внутренних органов и нервной системы, высокая эффективность лечения.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель болезни — *Treponema bejel*. По морфологическим и биологическим свойствам неотличима от возбудителей сифилиса и фрамбезии. Существенных различий не выявлено и при электронно-микроскопических исследованиях. В эксперименте успешны прививки у кроликов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источник заражения — больной человек. Заражение происходит, как правило, бытовым путем. Распространению инфекции способствуют низкий санитарно-культурный уровень жизни населения, привычка пить и есть из общей посуды, частые омовения в мечетях и дома. Болеют преимущественно дети, особенно в бедных сельских семьях. К заражению беджель наиболее восприимчивы дети 2–10 лет. 30–70% больных — дети до 15 лет, лишь 1% больных составляют лица от 20 до 30 лет. Взрослые, как правило, заражаются от своих детей.

Беджель имеет четко выраженный эндемический характер. Заболевание может охватить до 40–60% жителей населенного пункта.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Достоверных данных о продолжительности инкубационного периода нет. Считают, что чаще он равен 2–5 нед. Эта неопределенность связана с тем, что в отличие от сифилиса и фрамбезии у больных беджель аффект обычно остается незамеченным. Наиболее раннее клиническое проявление заболевания — диссеминированная сыпь на коже и слизистых оболочках. Вероятно, возбудитель беджель способен к быстрой генерализации из входных ворот.

Высыпания обычно локализованы на туловище и лице, реже на конечностях. Типичное расположение сыпи на участках перехода кожи в слизистую оболочку (углы рта, складки ануса и гениталий). Клинически сыпь похожа на сифилиды вторичного периода (розеола, папулы, пустулы во всех их разновидностях) в сравнении с вторичным сифилисом сыпь при беджель держится дольше — в среднем до 12 мес. Эволюция ее весьма торпидна. Серьезных нарушений общего состояния не наблюдают. Подкожные лимфатические узлы увеличиваются незначительно, безболезненны, не спаяны между собой и с окружающими тканями, кожа над ними не изменена.

Примерно через год сыпь частично или полностью регрессирует (обычно не оставляя следа). Иногда на ее месте остается скоропреходящая гиперпигментация.

После длительного скрытого периода (от 1 до 5 лет) на коже и слизистых оболочках появляются высыпания, напоминающие сифилиды третичного периода, что знаменует переход болезни в позднюю стадию. Они имеют характер гумм, развивающихся не только в коже и подкожной клетчатке, но и в длинных трубчатых костях, а также в костях носа. Отмечаются гуммозные оститы и периоститы с некрозами и спонтанными переломами. При распаде гуммозные узлы дают обширные изъязвления с последующим формированием обезображивающих рубцов. Описаны также диффузные и очажковые дисхромии ладоней и подошв, различные формы алопеции. Поздние проявления беджель не заразны.

После перенесенного беджель стойкий иммунитет не формируется, в связи с чем возможна реинфекция.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика беджель основана на эндемической эпидобстановке, характерной клинической картине, обнаружении в темном поле возбудителя в материале из свежих высыпаний, нередко положительных серологических реакциях на сифилис (в пониженных титрах).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение беджель проводят противосифилитическими препаратами (как растворимыми, так и дюрантными формами пенициллина), а также антибиотиками резерва. Заболевание довольно быстро поддается лечению.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика беджель заключается в своевременном выявлении и одновременном лечении всех заболевших в данной эндемической зоне, а также лиц, бывших с ними в тесном контакте. Большую роль играет улучшение жилищно-бытовых условий, повышение санитарной культуры, соблюдение личных гигиенических норм.

Пинта

Термин «пинта» происходит от испанского «пятно», «рисовать» и связан с пестрой клинической картиной кожных поражений.

Синонимы: эндемические пятна, эпидермомикоз Центральной Америки.

Пинта представляет собой своеобразную разновидность тропического трепонематоза латиноамериканских стран. Помимо стран Центральной и Южной Америки пинта распространена также в Африке (Алжир, Египет) и в Азии (Индия, Филиппины). В странах с холодным и умеренным климатом пинта не распространена.

ЭТИОЛОГИЯ

Долгое время из-за особенностей клинической картины, действительно напоминающей микоз, пинта считалась заболеванием грибковой природы. Истинный возбудитель заболевания был открыт в 1927 г. и назван *Treponema carateum*. По своим морфологическим свойствам она близка к возбудителям сифилиса и фрамбезии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником заражения выступает больной человек. Восприимчивость человека к пинте довольно высока. В семьях, где имеется больной, пинтой в итоге заболевает более половины членов семьи. Основной путь заражения — прямой или опосредованный контакт с больным (пользование общей постелью, полотенцем,

посудой). Благоприятствует заражению плохая бытовая культура, плохие условия жизни. Заболевание наблюдают во всех возрастных группах, чаще у жителей сельской местности, особенно проживающих вблизи рек и озер (в условиях жаркого влажного климата).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Протекает циклически, проходя в своем развитии несколько последовательных периодов.

Инкубационный период

Инкубационный период длится около 1–3 нед, после чего на месте входных ворот возникает первичный аффект в виде воспалительного узелка до 1 см в диаметре, окруженного узким ярко-красным ободком.

Первичный период

Появление узелка характеризует первичный период болезни. Обычно узелок одиночен, но их может быть 3–4 и более. Локализация первичного аффекта чаще всего на лице (уши, нос, шея), реже на открытых участках конечностей. В местах первичной сыпи отмечают умеренный зуд. Узелок постепенно увеличивается в размерах за счет эксцентричного роста, уплотняется и превращается в резко очерченную мелкую бляшку, напоминающую воспалительный диск с легким шелушением на поверхности. Иногда вокруг первичного поражения (диска) появляются мелкие дочерние элементы (сателлиты), нередко сливающиеся с материнским диском.

Вторичный период

Через несколько месяцев в результате генерализации инфекции к первичному аффекту присоединяются свежие высыпания — пентиды. Они открывают вторичный период пинты. Морфологически пентиды похожи на первичное эритематозно-папулезное поражение, но сопровождаются более выраженным зудом. Они увеличиваются за счет эксцентричного роста и дают на поверхности мелкое отрубевидное шелушение, иногда симулируя микотическое поражение. Характерный признак вторичного периода — постепенное развитие на первоначальных эритематозно-сквамозных дисках гиперпигментаций с образованием множественных пигментных пятен различной величины и очертаний. В зависимости от индивидуальных особенностей кожи цвет этих пятен варьирует от серовато-голубого до буровато-черного и фиолетового. Некоторые пятна могут приобретать сероватую, беловатую, желтую и даже оранжево-красную окраску. Все перечисленные разновидности пятен пинты со временем становятся белыми. Иногда в процесс вовлекается слизистая оболочка щек, неба. От очагов может исходить дурной запах. Возможны дистрофия ногтей (подногтевой гиперкератоз, онихолизис), умеренный полиаденит. В кожных высыпаниях и пунктате лимфоузлов в этот период легко обнаруживается *Treponema carateum*.

Вторичный период может продолжаться 2–4 года и дольше, после чего процесс переходит в завершающий третичный период.

Третичный период

Постепенно развивается прогрессирующая депигментация ранее гиперхромных пятен (фаза ахромии). Одновременно прекращается шелушение, в связи с чем депигментированные пятна представляются гладкими, блестящими, слегка атрофичными (псевдовитилигинозные пятна). Таким образом, возникает чрезвычайная пестрота в окраске кожи, обусловленная одновременным наличием ахромии и гиперпигментации. Наиболее заметны изменения на лице, конечностях.

Болезнь имеет сугубо хронический характер, может длиться десятилетиями. Общее состояние больных обычно не страдает.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основывается на эндемичности заболевания, характерном стадийном течении, типичной клинической картине, обнаружении *Treponema carateum* в соскобе с высыпаний на коже и слизистых и в пунктате лимфатических узлов. Большое значение имеют положительные результаты серологических реакций на сифилис.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение предусматривает применение современных противосифилитических средств (препараты пенициллина, антибиотики резерва).

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика сводится к выявлению и лечению больных, проведению профилактического лечения лицам, находившимся в тесном контакте с больными, повышению уровня жизни населения эндемичных зон, соблюдению личной гигиены, повышению санитарной культуры населения. У лиц, перенесших пинту, при реинфекции процесс может иметь абортивное течение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Engelkens H.J., Niemel P.L., van der Sluis J.J. et al. Endemic treponematoses. Part II. Pinta and endemic syphilis // Int. J. Dermatol. – 1991. – N 30 (4). – P. 231–238.

Walker S.L., Hay R.J. Yaws. A review of the last 50 years // Int. J. Dermatol. – 2000. – N 39 (4). – P. 258–260.

Weelky epidemiological record // WHO. – 2008. – N 9. – P. 77–88.

23.2. ДОНОВАНОЗ

Донованоз – хроническое инфекционное заболевание, передающееся половым путем и входящее в классическую группу венерических болезней. Синонимы: тропическая паховая гранулема (*granuloma inguinale tropicum*), гранулема венерическая (*granuloma venereum*), пятая венерическая болезнь.

ЭТИОЛОГИЯ

Термин «донованоз» был предложен в честь Донована, открывшего возбудитель в 1905 г. Возбудитель заболевания – грамотрицательная бактерия *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis*, которую часто называют тельцем Донована (*Donovania granulomatis*), – персистирует главным образом внутри макрофагов. Грамотрицательны, при окрашивании по Романовскому–Гимзе бактерии окрашиваются в голубой цвет (хроматоидные включения – в темно-голубой или черный цвет), а сами клебсиеллы окружены плотной розовой субстанцией. Как инкапсулированные, так и неинкапсулированные тельца Донована сравнительно легко обнаружить в материале, взятом из-под краев язв или на срезах гранулем. Донованоз выявляют только у людей.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Заболевание встречается исключительно в тропических и реже – субтропических странах, особенно в Африке, Северной Австралии, Юго-Восточной Азии, в Южной и реже – Центральной Америке. Влажный климат и высокая температура окружающей среды способствуют распространению донованоза. Существует возможность заражения донованозом одновременно с мягким шанкром, сифилисом, гонореей. Заражение происходит половым путем, однако возможна передача возбудителя и в быту. По наблюдениям разных авторов, в одних странах донованозом чаще болеют женщины, в других – мужчины.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание обычно начинается постепенно, самые начальные проявления его часто остаются незамеченными [Rosen T. et al., 1984]. Именно в этом одна из причин того, что инкубационный период донованоза в значительной степени вариабелен и может колебаться от нескольких дней до нескольких месяцев. Начинается заболевание при общем хорошем самочувствии больного. На месте входных ворот (прежде всего на головке полового члена, коже крайней плоти, малых половых губах, в промежности и области ануса и значительно реже — в других местах) появляется островоспалительная, плотноватая плоская папула диаметром до 3–4 см или папуловезикула. Иногда процесс начинается с подкожного узла. Вскоре в результате размягчения начальные проявления распадаются с превращением в язву (рис. 23-2). Образовавшиеся язвы обычно мягкие на ощупь, почти безболезненные, сочного ярко-розового цвета. Дно имеет несколько зернистую поверхность. Выделения из язв скудные, серозно-гнойные, иногда с примесью крови; характерен зловонный запах экссудата. Края язвы приподнятые и неровные, но не подрытые. Язвы растут по периферии, но в тоже время в результате аутоинокуляции поражаются и соприкасающиеся поверхности кожных складок (половые губы, межъягодичная, пахово-мошоночные складки, область промежности). Возможен также перенос инфекции руками и на отдаленные от первичного очага поражения участки кожи. Возникающие при этом «вторичные» язвы выявляют на кистях, лице при локализации основных язв в области половых органов (3–6% случаев). Иногда процесс, начавшись с головки полового члена, распространяется на весь половой член, мошонку, пахово-мошоночные складки, бедра, область лобка. У женщин с области клитора — на большие половые губы, влагалище, внутренние поверхности бедер, область лобка, прямую кишку и промежность.

В зависимости от особенностей клинического течения и превалирования того или иного симптома или группы симптомов описывают несколько основных клинических разновидностей донованоза [Бабаянц Р.С., 1984]: язвенная, веррукозная, цветущая, некротическая.

- Язвенные формы донованоза встречаются чаще всего и подразделяются на язвенно-вегетирующие, серпигинозно-язвенные, язвенно-проникающие, рубцово-келоидные. Характерная черта — развитие вегетаций и серпигинирующий рост. Язвенно-проникающая форма особенно часто встречается у женщин, у которых в результате обширных поражений, особенно в области заднего прохода и наружных половых органов, может развиться эстиомен. Рубцово-келоидный тип чаще встречается у лиц с темным цветом кожи, имеющих, как известно, предрасположенность к келоидным перерождениям тканей (келоидный диатез).



Рис. 23-2. Донованоз [из коллекции A.R. Verhagen (CIBA)].

- Веррукозная форма характеризуется появлением на дне язв заметных слегка кровоточащих бородавчатых разрастаний бледно-розового цвета. Скудный экссудат засыхает с образованием серозно-кровянистой, плотно прилегающей к грануляциям корочки. Язва безболезненна, течение ее торпидно.
- Для цветущей формы характерны пышные, сочные, ярко-красные грануляции, расположенные не только на дне, но и по краям язв (как бы свисающие). Экссудация резко

выражена, серозно-гнойные выделения имеют специфический неприятный запах. Язва резко болезненна, по периферии нередко отмечают упорный зуд.

- Некротическая форма — наиболее тяжелая разновидность донованоза. Возникает чаще всего в результате присоединения вторичной инфекцией. На первый план выступают явления некроза и гнойного распада тканей; язва не только быстро растет по периферии, но и углубляется до фасций, мышц и даже костей. Нередко наблюдают почти полное разрушение половых органов (некроз полового члена, малых и больших половых губ, образование свищей между прямой кишкой и влагалищем с развитием септических циститов). Процесс обычно сопровождается регионарным лимфангитом и лимфаденитом. Нарушается также общее состояние больных, что выражается в виде слабости, недомогания, головных болей, повышения температуры и других признаков нарастающей интоксикации. В результате дальнейшей генерализации и диссеминации процесса возможно метастазирование инфекции в среднее ухо, печень, селезенку, кости и др.

Донованоз чаще протекает как хроническое заболевание. При этом на фоне тенденции к самоизлечению через 2–4 года от начала заболевания иногда выявляют появление новых язв, которые повторяют цикл эволюции более ранних, и тогда болезнь приобретает более затяжной характер.

Диагноз донованоза должен быть подтвержден лабораторно путем обнаружения телец Донована в материале с краев язв при их окраске по Романовскому–Гимзе.

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения донованоза обычно применяют антибиотики (тетрациклин, эритромицин, стрептомицин, гентамицин, хлорамфеникол). Наиболее эффективным при донованозе считают азитромицин, обладающий к тому же высокой активностью и при других ИППП [Bouden F.J. et al., 1996]. Согласно рекомендациям ВОЗ, сегодня препараты выбора при донованозе — азитромицин (перорально по 1 г в первые сутки заболевания, в дальнейшем по 500 мг ежедневно) или доксициклин (по 100 мг 2 раза в сутки). Лечение необходимо продолжать до полной эпителизации язв. Препараты резерва: эритромицин (по 500 мг 4 раза в сутки), тетрациклин (по 500 мг 4 раза в сутки) или триметоприм (80 мг)/сульфаметоксазол (400 мг) по 2 таблетки 2 раза в сутки.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические меры в основном идентичны таковым при других венерических заболеваниях. Большое значение имеет также выполнение Международной конвенции (Брюссельское соглашение) об обязательном оказании медицинской помощи всем иностранным морякам, больным донованозом и другими венерическими заболеваниями, в портах пребывания, что, к сожалению, нередко нарушается.

ПРОГНОЗ

Благодаря применению антибиотиков прогноз в настоящее время можно считать благоприятным. Существует, однако, точка зрения, что донованозные язвы могут подвергаться озлокачествлению с развитием плоскоклеточного рака.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бабаянц Р.С. Кожные и венерические болезни жарких стран // М.: Медицина, 1994. — С. 362–369.

Bowden F.J. Mein J., Plunkett C. et al. Pilot study of azithromycin in the treatment of genital donovanosis // Genitourin Med. — 1996. — N 72(1). — P. 17–19.

Rosen T., Tschen J.A., Ramsdell W. et al. Granuloma inguinale // J. Am. Acad. Dermatol. — 1984. — N 11(3). — P. 433–437.

Sexually Transmitted and Other Reproductive Tract Infections. A guide to essential practice // WHO. — 2005. — P. 112.

23.3. МЯГКИЙ ШАНКР

Синонимы: венерическая язва (*ulcus venereum*), третья венерическая болезнь, *chancroid*.

Мягкий шанкр входит в группу классических венерических болезней и чаще встречается в тропических странах Африки, Юго-Восточной Азии и Южной Америки. В Европе, в том числе и в РФ, редко фиксируют небольшие эпидемии мягкого шанкра или завозные случаи [Тищенко Л.Д. и др., 1975]. Признано, что клиническими формами чаще страдают мужчины, однако асимптомный мягкий шанкр у женщин, в частности с беспорядочными половыми контактами, представляет собой резервуар инфекции.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель мягкого шанкра — стрептобацилла, которую открыли и описали в конце XIX в. Ferrari, O.B. Петерсен, Ducrey, Krefting и Unna. По определению ВОЗ, стрептобацилла Дюкрея–Петерсена отнесена в группу *Haemophilias* и носит название *Haemophilus ducreyi*.

При световой микроскопии в окрашенных мазках возбудитель мягкого шанкра обнаруживают в виде коротких тонких палочек, располагающихся одиночно или параллельно попарно, в виде характерных цепочек («стаи рыб»).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заражение мягким шанкром происходит при прямом (в основном половом) контакте. Процесс локализуется, как правило, на половых органах: у мужчин — на внутреннем листке крайней плоти и по краю препуциального мешка в венечной борозде, уздечке полового члена; у женщин — на малых и больших половых губах, клиторе, реже — на коже лобка, внутренней поверхности бедер, вокруг заднего прохода. В крайне редких случаях возможны внеполовое заражение или передача инфекции через предметы.

Инкубационный период мягкого шанкра чаще составляет 2–3 сут, в редких случаях может достигать 2–3 нед. После заражения на месте внедрения инфекции в типичных случаях возникает отечное пятно, на котором образуется небольшой узелок, быстро трансформирующийся в пустулу. На 3–4-е сутки пустула вскрывается с образованием небольшого изъязвления, увеличивающегося как по периферии, так и в глубину. В развитом виде у язвы мягкого шанкра округлая или неправильная форма, подрытые, зазубренные, изъеденные, мягкие, несколько нависающие края, неровное, покрытое гнойным налетом дно (рис. 23-3). По периферии язвы расположен острый отечно-воспалительный венчик. При пальпации основание язвы мягкое, лишь при локализации в венечной борозде основание мягкого шанкра может быть уплотнено. Язвы отличаются склонностью к кровотечению; у мужчин пальпация и даже прикосновение вызывают резкую боль, у женщин болезненность незначительна или отсутствуют. Отделяемое язвы обильное гнойное или гнойно-кровянистое, содержит большое количество стрептобацилл, которые попадая на окружающие ткани обусловливают один из характерных признаков заболевания — аутоинокуляцию инфекции. Вследствие этого, а также в результате одновременного проникновения возбудителя в нескольких участках кожного покрова мягкий шанкр часто



Рис. 23-3. Мягкий шанкр (из коллекции A.R. Verhagen (CIBA).

бывает множественным, причем основная язва нередко окружена более мелкими язвочками. Величина достигшей полного развития язвы обычно не превышает 2-3 см. Продержавшись без заметных изменений 3–4 нед, язва мягкого шанкра начинает очищаться, уменьшается гнойное отделяемое, дно покрывается грануляциями и постепенно, через 1–2 мес от начала заболевания, наступает заживление с образованием небольшого рубца.

В отдельных случаях наблюдают отклонения от обычного течения и развития мягкого шанкра, поэтому выделяют несколько его разновидностей [Шапошников О.К., 1991].

- Возвышающийся мягкий шанкр. Отличается приподнятостью язвы над поверхностью окружающей кожи и избыточным разрастанием грануляций.
- Серпигинирующий мягкий шанкр. Язва развивается медленно, склонна к периферическому росту по одному из краев с одновременным заживлением на противоположном крае. Язвы достигают большой величины и могут существовать многие месяцы.
- Гангренозный и фагеденический мягкий шанкр вследствие прогрессирующего роста по периферии и распада тканей в глубину представляет собой обширное и глубокое язвенное поражение с отечными фиолетово-красными подрытыми краями, под которыми нередко образуются глубокие ходы, может приводить у мужчин к разрушению пещеристых тел и даже ампутации полового члена.
- Фолликулярный, или милиарный, мягкий шанкр образуется при проникновении стрептобацилл в выводные протоки сальных желез либо в волосяные фолликулы с образованием узелков величиной с булавочную головку, фиолетово-красного цвета, в центре которых располагается глубокая язвочка с незначительным гнойным отделяемым. Фолликулярный шанкр чаще наблюдают у женщин в результате аутоинокуляции инфекции.
- Воронкообразный мягкий шанкр встречается редко. По форме это ограниченное конусовидное уплотнение, основанием которого является язва, а вершина проникает в подкожную клетчатку.
- Дифтеритический мягкий шанкр — это глубоко проникающая язва, покрытая фибринозным, плотно приставшим налетом серовато-желтого цвета, которая отличается длительным течением с тенденцией к периферическому росту.
- Особую самостоятельную форму составляет смешанный шанкр (*ulcus mixtum*), который возникает при одновременном инфицировании стрептобациллами и бледной трепонемой. Сначала образуется типичная язва мягкого шанкра, но через 3–4 нед ее края, а нередко и основание, несколько уплотняются, а в отделяемом можно обнаружить бледную трепонему, причем классическое для сифилиса уплотнение язвы не является обязательным признаком смешанного шанкра.

Осложнения при мягком шанкре чаще возникают у мужчин в виде лимфангиитов, гнойно-язвенных лимфаденитов, фимоза и парафимоза.

ДИАГНОСТИКА

В типичных случаях и в эндемичных зонах распознавание мягкого шанкра не представляет затруднений, и диагноз легко подтверждают бактериоскопическим исследованием с обнаружением стрептобацилл. Наиболее трудна диагностика мягкого шанкра, осложненного фимозом. В большинстве случаев диагностике помогают мелкие язвы по краю препуциального мешка, возникающие вследствие аутоинокуляции. Как и в прошлом, можно применить в диагностических целях искусственную аутоинокуляцию.

При дифференциальной диагностике мягкого шанкра необходимо иметь в виду в первую очередь простой герпес, твердый шанкр, смешанный шанкр, а в тропических зонах — венерическую гранулему и паховый лимфогранулематоз. Не следует

забывать также о необходимости дифференциальной диагностики мягкого шанкра с язвенной формой банального баланопостита и вульвовагинита, с гонорейными язвами, новообразованиями, туберкулезом половых органов, лейшманиозом и прочими эрозивно-язвенными поражениями наружных половых органов.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

В прошлом для лечения мягкого шанкра применяли сульфаниламидные препараты, к которым у стрептобацилл развилась устойчивость. В настоящее время, по рекомендациям ВОЗ, препараты первой линии при мягком шанкре – цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно, азитромицин 1,0 г однократно или эритромицин по 0,5 г 4 раза в сутки в течение недели [Adler M. et al., 2004].

При лечении мягкого шанкра следует всегда помнить о возможности смешанной инфекции, особенно при малоэффективной терапии, что требует дополнительных дифференциально-диагностических мероприятий и возможной комбинации антимикробных препаратов.

Меры личной и общественной профилактики аналогичны при других венерических заболеваниях.

23.4. ТРОПИЧЕСКАЯ ЯЗВА

Тропические язвы – групповой термин для обозначения различных по происхождению и клинической картине язв, возникновению и развитию которых способствуют общие климатогеографические факторы тропических и субтропических стран. В настоящее время среди множества тропических язв наибольшей клинической самостоятельностью обладают собственно тропическая язва, тропиколоидная язва, язва пустынь и коралловая язва.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Тропическая язва – упорный, торпидно протекающий язвенный процесс с доминирующей локализацией на коже в области голеностопного сустава и, реже, нижней трети голени. Возникает чаще у детей, мужчин молодого и среднего возраста, проживающих в тропическом и субтропическом климате. В качестве синонимов тропическую язву иногда называют фагеденетической, струповой, джунглиевой, мадагаскарской и др.

Заболевание встречается в большинстве стран жаркого, тропического климата. В Южной Америке это Бразилия, Гвиана, Колумбия, Эквадор, Аргентина, Чили и др. На Африканском континенте тропическая язва встречается почти во всех странах, особенно на востоке и юге материка. Много больных тропическими язвами регистрируют в Индии, Шри-Ланке, Непале, реже на юге Китая и в Индонезии. Редкие случаи наблюдают в Иране, Турции и других странах Ближнего Востока.

Многие вопросы этиопатогенеза тропической фагеденетической язвы до конца не изучены. В настоящее время существует точка зрения, что к развитию тропической язвы приводит смешанная стрепто-стафилококковая инфекция при обязательном присутствии фузоспирилл [Adriaans B. et al., 1987]. Английскими дерматологами предложена теория этиопатогенеза тропической язвы, которую описывают 4 буквы *F: foot, fusobacteria, filth, friction*. Это обозначает, что для заболевания характерно преимущественное поражение стопы, постоянное присутствие в смешанной флоре язвы фузобактерий, естественная бактериальная загрязненность внешней среды тропиков и естественно высокий риск травмирования кожи нижних конечностей, часто в силу традиционно открытой обуви или ее отсутствия.

Предрасполагает к заболеванию тропической язвой снижение защитных свойств и реактивности организма в результате наличия сопутствующих заболеваний, таких как малярия, фрамбезия, дизентерии, гельминтозы и другие тропические

инфекции и паразитозы. Нередко тропические язвы наблюдают у лиц, страдающих алиментарными дистрофиями, а также гипо- и авитаминозами.

О значении дефицита витаминов в патогенезе тропических язв свидетельствует сезонная зависимость частоты их возникновения. Известно, что тропические язвы чаще возникают в весеннее время, когда рацион питания населения эндемичных зон обеднен витаминами. Ближе к осени, когда пищевой рацион более разнообразен и обогащен, число случаев заболевания уменьшается.

Возникновению тропических язв способствует несоблюдение правил личной гигиены, поздняя санация и загрязнение землей травм кожи (в том числе мест укусов различными насекомыми, уколов колючими и ядовитыми растениями) и т.д.

Существует устойчивое и обоснованное мнение, что тропическая язва — болезнь бедноты, т.е. отражает невысокий социально-экономический уровень развивающихся стран третьего мира, большинство из которых и находится в тропических и субтропических регионах.

Тропические язвы чаще наблюдают у подростков и молодых мужчин, реже в возрасте до 40 лет. Это объясняют наиболее частой подверженностью этого контингента травмам кожи нижних конечностей. Обычно тропические язвы регистрируют в качестве отдельных наблюдений, но описаны случаи небольших эпидемий, в частности среди военнопленных, сборщиков чая, проводников джунглей и др. [Robinson D.C. et al., 1988].

В большинстве случаев типичная локализация тропических язв на коже нижних конечностей, особенно в области голеностопного сустава и нижней трети голени (места, наиболее подверженные укусам различных насекомых, травмированию и загрязнению в условиях тропиков). В качестве нетипичных случаев тропические язвы могут быть на коже верхних конечностей и других участках тела. У большинства больных тропические язвы единичны и преимущественно односторонние. В механизмах редко встречающихся случаев множественных язв, по-видимому, может иметь место явление аутоинокуляции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание часто начинается остро с формирования пузырька или фликтены величиной до горошины, окруженной отчетливо заметным островоспалительным ободком. При пальпации в основании фликтены часто определяют ограниченное уплотнение. Нередко больные с самого начала отмечают боль, усиливающуюся даже при самом легком дотрагивании. Уже на вторые сутки покрышка фликтены прорывается с выделением небольшого количества гнойной серозно-кровянистой жидкости. Образовавшаяся после этого эрозия за короткое время переходит в язву, которая вначале обычно поверхностная с округлыми или овальными очертаниями, имеет грязно-сероватое дно и четкие, несколько подрытые края (рис. 23-4). В процессе дальнейшей эволюции язва может медленно расти как вглубь, так и по периферии.



Рис. 23-4. Тропическая язва (фото Н.Г. Кочергина).

Вскоре в центре язвы начинают формироваться некротические массы пепельно-серого цвета, иногда с некоторым желтовато-зеленым оттенком. Струп обычно тестовато-мягкий, издает неприятный запах, а при его отторжении на дне язвы на фоне гнойно-некротического распада тканей обнаруживают мягкие розово-сероватого цвета грануляции. Нередко, несмотря на развитие под струпом грануляций (особенно в центре язв), процесс распада мягких тканей в области язвы продолжается, захватывая при этом глубокие подкожные слои.

Типичный признак тропических язв — «феномен тяжести», который выражается в том, что по периферии язва растет в направлении силы тяжести (например, при преимущественно вертикальном положении, язва «ползет» книзу, к стопе).

Необходимо отметить, что, несмотря на сравнительно острую картину клинического течения заболевания, особенно выраженную в начале развития патологического процесса, реакция со стороны лимфатической системы обычно бывает очень слабой; в частности, регионарный аденит встречается крайне редко. Нетипичны и нарушения со стороны общего состояния больных. Заболевание в случае отсутствия лечения протекает неопределенно продолжительное время — многие месяцы и даже годы. При успешном лечении или, реже, самостоятельно процесс завершается формированием гладкого рубца различных размеров и очертаний. Типично некоторое западение рубца особенно в центре и наличие на его гипопигментированном фоне признака «папиросной бумаги». Периферическая зона рубца, наоборот, представляется несколько гиперпигментированной.

Довольно часто, особенно у жителей африканского континента, склонных к «келоидному диатезу», рубцы могут подвергаться келоидизации.

К часто встречающимся атипичным формам тропических язв относят так называемую гипертрофическую тропическую язву. Она характеризуется тем, что в результате бурных вегетации, развивающихся на дне язвы, начинают отчетливо выступать над общим уровнем кожи бородавчатые разрастания, напоминая почти сплошной и неровный конгломерат.

Редко, особенно у истощенных соматическими заболеваниями пациентов, течение язвы с самого начала может носить молниеносный характер, протекать злокачественно и приводить к глубоким некрозам. В таких случаях наблюдаются общие явления в виде повышения температуры до 38–39 °С, а также лейкоцитоз и увеличение СОЭ. Возможно развитие сепсиса.

ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику тропической язвы проводят с варикозными и другими трофическими язвами. При этом важно помнить, что варикозные язвы обычно наблюдаются у пожилых и локализуются, как правило, на коже нижней трети голени. Однако для условий тропиков более актуальным может оказаться дифференциальная диагностика тропической язвы с язвой Бурули, также эндемичной для этих регионов. Язва Бурули отличается множественностью поражения кожи, разнообразной локализацией, заболеваемостью во всех возрастных группах, более выраженным «ползущим» и пенетрирующим характером с образованием грубых рубцов.

Диагноз тропической язвы устанавливают только по типичной клинической картине. Меньшее значение имеют макроскопический и культуральный методы диагностики, так как возможно обнаружение самых различных возбудителей вторичного характера.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

В качестве основного системного лечения обычно применяют антибиотики широкого спектра действия, часто в виде комбинированной последовательной

или ротационной терапии. Такая методика продиктована ассоциацией микробов, которая лежит в основе этиопатогенеза заболевания и участники которой часто обладают различной чувствительностью и резистентностью к отдельным антибиотикам. Применяют также сульфаниламидные препараты внутрь и в виде присыпок. Местно проводят орошение язвы различными дезинфицирующими растворами, применяют антисептические и противовоспалительные мази, в том числе глюкокортикоидные, лучше в комбинации с антибиотиками. По показаниям прибегают к оперативному вмешательству — удаление очагов некроза, иссечение в пределах здоровых тканей с последующим наложением черепицеобразной повязки из полосок лейкопластыря. В крайних запущенных случаях, особенно при обширном гангренозном распаде и ухудшении общего состояния, показана ампутация конечности.

В целях профилактики рекомендуют соблюдение гигиены тела, своевременное лечение микротравм кожи нижних конечностей (ношение обуви). Необходимо активное и возможно раннее лечение всех возникающих на коже поражений.

Прогноз обычно благоприятный, но во многом зависит от общего состояния организма и его реактивности. Иногда процесс может привести к глубоким и грубым рубцовым контрактурам и к инвалидности; снижение трудоспособности может наблюдаться и в результате развития анкилоза голеностопного сустава.

Язва Бурули

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Нозологическую самостоятельность язвы Бурули в силу типичных клинико-эпидемиологических особенностей признают большинство авторов. Заболевание получило название в 60-х годах прошлого века, когда впервые описали большое количество наблюдений в виде локальной эпидемии в Уганде в провинции Бурули. В настоящее время многочисленные случаи язвы Бурули наблюдаются преимущественно в Западной Африке (Бенин, Котдивуар, Гана, Гвинея, Либерия, Того), во Французской Гвиане, Папуа — Новой Гвинее и в Австралии [van der Werf T.S., 1999]. Значительно реже описаны случаи в странах Юго-Восточной Азии, единичные случаи отмечены в Китае. Язву Бурули регистрируют в 27 странах мира, преимущественно там, где есть влажные болотистые места со стоячей водой. По данным национального здравоохранения Ганы, заболеваемость язвой Бурули в этой стране составляет 3,2 случая на 1000 населения, а в отдельных сельских местностях Котдивуара этим заболеванием страдают 16% жителей. Вообще, по оценкам экспертов ВОЗ, язва Бурули представляет собой третий по счету микобактериоз после лепры и туберкулеза.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиологическим фактором язвенных поражений кожи при язве Бурули признают *Mycobacterium ulcerans*. Как и при других микобактериозах человека, механизмы патогенеза этого заболевания связаны с особенностями иммунного реагирования конкретного организма, длительностью контакта с источником заражения и многочисленными эндогенными и экзогенными факторами. Отличительная особенность *M. ulcerans* — способность продуцировать токсин миколактон, что объясняет глубокий характер язвенных поражений. Входными воротами для возбудителя чаще всего служат небольшие поражения кожи (царапины, ссадины, наколы, укусы насекомых, размозжение тканей и т.д.) и то, что принято называть микротравмами. Имеют значение отягощающие заболевания (малярия, гельминтозы, гиповитаминозы, наркомания и др.). Наиболее подвержены возникновению и тяжелому течению язвы Бурули дети и подростки до 15 лет, несколько реже — взрослые и пожилые.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически заболевание чаще всего начинается с появления на месте, как правило, предшествующего травмирования кожи плотноватого на ощупь подострого воспалительного безболезненного инфильтрата (бугорка, папулы), чаще в области голеней, бедер, предплечий, реже — на других участках тела. По мере созревания (через стадию центрального размягчения) бугорок трансформируется в безболезненную язву, что без лечения происходит в подавляющем большинстве случаев. Намного реже (10%) распад бугорка без вскрытия происходит в направлении подлежащих тканей до поражения костей и развития остеомиелита. Типичный признак язвы Бурули — более выраженная гиперпигментация кожи в области пальпируемого инфильтрата, что обусловлено не столько локальным нарушением функции меланогенеза, сколько застойно-синюшным оттенком и отчасти — развитием гемосидероза. В стадии формирования инфильтрата общие явления обычно отсутствуют, больные могут ощущать лишь чувство напряжения в области очага поражения.

Через 1–2 нед, реже — раньше, в результате центрального размягчения, распада и вскрытия очага формируется одна, иногда несколько язв, типичные признаки которых — заметная глубина, вплоть до подкожной жировой клетчатки, неровное покрытое зловонными гнойно-некротическими массами дно, резко подрытые края и уплотнение в основании язвы. Реакция регионарных лимфатических узлов, явления периаденита и лимфангиита крайне редки и возможны в случаях присоединения пиококковой флоры.

Динамика развития язвы Бурули характеризуется периферическим ростом и порой мигрирующим характером. При рубцевании с одной стороны язвы дефект развивается в другом направлении. Иногда в результате инокуляции вблизи основной, «материнской», язвы могут формироваться мелкие «дочерние» очаги. При этом течение их становится более торпидным, нередко они соединяются по поверхности или в глубине, образуя фистулезные ходы и перемычки.

Процесс длится от 2 мес до полугода и более и иногда даже без лечения завершается полным рубцеванием язвенных дефектов и глубоких повреждений тканей грубыми стягивающими и деформирующими рубцами, ограничивающих в последующем объем движений в пораженной конечности.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика язвы Бурули основывается в большинстве случаев на типичной клинической картине. Подтверждают диагноз при микроскопии мазков на кислотоустойчивые бактерии с окраской по Цилю–Нильсену. Дифференциальная диагностика в условиях тропиков необходима с тропической язвой, лейшманиозом, туберкулезом кожи, номой и другими язвенными процессами.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Основу лечения язвы Бурули в стадии инфильтрации до изъязвления составляют антибиотики, в первую очередь рифампицин, как наиболее эффективный в отношении всех микобактериозов [Thangaraj H.S. et al., 2000]. При сформировавшейся язве методом выбора становится хирургическое иссечение дефектов с последующей возможной пластикой. Наружно на язвенные дефекты применяют разнообразные дезинфицирующие и очищающие средства в виде повязок, иссечение некротических поражений. В запущенных случаях может потребоваться ампутация пораженной конечности. Чем раньше начато лечение, тем быстрее наступает рубцевание и с меньшими последствиями.

Специфической профилактики при язве Бурули не существует. Однако считают, что повторные вакцинации БЦЖ могут обеспечить защитный эффект на 30–40%. В основных эндемичных странах под эгидой ВОЗ проводят специальные образо-

вательные программы среди населения, направленные на устранение средовых факторов, повышающих риск заражения язвой Бурули.

23.5. ТРОПИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОМИКОЗЫ

Микотические поражения кожи — значимая практическая проблема вследствие их чрезвычайной распространенности и высокой контагиозности. Тропические дерматомикозы можно разделить на собственно тропические, встречающиеся исключительно в условиях жаркого климата и космополитные дерматомикозы, приобретающие в условиях тропиков отличительные, весьма выраженные, клинико-эпидемиологические особенности (Кочергин Н.Г., Кошелева И.В., 2006). Примером распространенных, космополитных микозов служат поверхностные грибковые поражения кожи или кератомикозы (различные варианты разноцветного или отрубевидного лишая) [Gupta A.K. et al., 2003].

Установлено, что липофильные грибы рода *Malassezia* при определенных предрасполагающих факторах выступают основными возбудителями разноцветного лишая. *Malassezia spp.* могут играть этиопатогенетическую роль в широком спектре патологических процессов как у здоровых людей, так и при иммунодефицитных состояниях (фолликулиты, себорейный дерматит, пустулез новорожденных, онихомикозы (часто регистрируемые в Южной Америке), наружный и средний отит, сливной папилломатоз, возможно, псориаз волосистой части головы).

Яркий представитель разноцветного лишая в условиях жаркого климата — **тропический желтый лишай**. Вызывается преимущественно *Malassezia furfur* и относится к кератомикозам. Характеризуется появлением главным образом на коже в области лица, шеи, реже — на других участках небольших желтовато-оранжевого цвета пятнистых высыпаний. Самостоятельность этого кератомикоза признают не все, и поэтому его удобней относить к одной из разновидностей разноцветного лишая.

Чаще всего желтый лишай встречают в тропических и субтропических странах Юго-Восточной Азии, Южной Америки и на Кубе, реже — на африканском континенте. Заболевание носит выраженный сезонный характер и возникает обычно в сезон максимальной влажности. Болеют взрослые и дети, среди которых могут наблюдаться групповые заболевания.

Клинически процесс характеризуется появлением на коже лица и шеи желтоватых с легким оранжевым оттенком пятен, которые изначально мелких размеров и неправильных очертаний. По мере периферического роста они сливаются, образуя крупные с циклическими очертаниями пятна, на поверхности которых небольшое шелушение. Субъективные ощущения отсутствуют.

В качестве варианта тропического кератомикоза рассматривают тропический черный лишай (tinea nigra) с соответствующим этому названию цветом пятен, у которых излюбленная локализация на коже лица. Кроме того, широко распространены в тропических условиях и классические варианты разноцветного лишая с типичной локализацией и тенденцией к обширности поражения (рис. 23-5).



Рис. 23-5. Черный микоз [из коллекции A.R. Verhagen (CIBA)].

Лечение тропических кератомикозов, как и их аналогов из умеренного климата, осуществляют обычно наружными антимикотическими препаратами, в основном из группы азолов или тербинафина. При обширном поражении кожных покровов показано системное применение.

Из группы грибковых поражений волос (трихомикозов) к типичным представителям тропических микозов относят **пьедру**, при которой на волосах развиваются небольшие множественные или одиночные плотные узелковые образования (из колонии гриба), муфтообразно окружающие волос. Встречается пьедра преимущественно в странах Центральной и Южной Америки (чаще в Колумбии, Аргентине, Бразилии, Парагвае и Уругвае), отдельные случаи зарегистрированы в Юго-Восточной Азии, Японии, в некоторых других странах [Therisol-Ferly M. et al., 1994]. Возбудителями пьедры выступают представители рода *Trichosporon*, в частности при белой пьедре — *Tr. giganteum*, *Tr. cerebriforme*, *Tr. ovale* и др.

Патогенетические факторы, способствующие развитию заболевания: высокая температура и влажность окружающей среды, низкие социально-бытовые условия. Например, определенное значение имеют некоторые национальные обычаи, в частности смазывание волос при укладке растительными маслами и кисломолочными продуктами. В подобных прическах при высокой окружающей температуре и влажности формируются близкие к термостатным условия для развития гриба. Закономерно то, что пьедра встречается в основном у лиц с прямыми длинными волосами и реже — на коротких и вьющихся волосах. Поэтому пьедры практически нет на африканском континенте. Болеть могут люди обоих полов, несколько чаще — молодые женщины.

Клиническая картина характеризуется присутствием на волосах в области головы множественных до 20–30 и более мелких и очень твердых узелков, которые особенно хорошо видны через лупу. Они имеют вид неправильных, овальных или веретенообразных образований, охватывающих волос в виде почти полного кольца. При слиянии близко расположенных узелков волос окружен сплошной муфтой. Выделяют две основные разновидности пьедры: черную и белую.

Тропическая, или черная, пьедра — с буроватыми или насыщенно коричневыми узелками, которые легко определить пальпаторно при проведении волоса между пальцами. Иногда в запущенных случаях туго перетянутые волосы плотно прилегают к друг другу (вследствии склеивания узелков) и образуют целые пучки пораженных волос, что называют колумбийским колтуном. Однако даже в таких случаях сами волосы практически не поражаются и не обламываются, так как споры находятся только на волосах, не проникая внутрь и не поражая кутикулу.

Несколько по-другому выглядит **белая пьедра**, которая кроме южноамериканских стран встречается в странах Азии и Европы. Белую пьедру наблюдают у мужчин (в области роста бороды и усов) и у женщин (на волосистой части головы, на лобке, в подмышечных впадинах). Узелки при белой пьедре имеют светлые тона с серовато-желтыми и молочно-матовыми оттенками, они менее каменистые. Размер муфт при белой пьедре достигает 7–10 мм.

Диагностика пьедры на основании типичных клинических проявлениях в целом не представляет сложности.

Самый радикальный способ лечения пьедры — стрижка волос, пораженных грибом. Возможно применение специальных лечебных шампуней с антимикотическими препаратами, преимущественно из группы азола.

Отдельную проблему может составлять возможный риск завоза тропических дерматомикозов в страны с умеренным климатом. Примером могут служить некоторые варианты поверхностной трихофитии волосистой части головы, которая относится к одной из наиболее контагиозных форм трихомикозов. Выделяемых возбудителей в таких случаях чаще всего классифицируют как *Trichophyton soudanense*, «импортируют» их обычно из стран африканского континента. Клиническая картина таких трихомикозов практически подобна обычному стригущему лишаю. Важна необходимая настороженность дерматолога при этом диагнозе у пациента, прибывшего из тропических стран.

Грибы рода *Candida* — весьма распространенный возбудитель, для которого в условиях тропического климата формируются наиболее благоприятные условия роста и размножения. Поражения кожи и слизистых, вызванные *Candida spp.*, приобретают в этих условиях нередко хронический, распространенный характер. Примером служит хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек с их одновременным поражением. Кожа становится эритематозно-инфильтрированной, покрытой корочками и вегетациями. Близлежащие участки слизистых оболочек ярко гиперемированы, покрыты белым налетом, нередко с явлениями гранулематоза.

Особой тенденцией к эндемичности кандидозы кожи и слизистых не обладают и встречаются повсеместно. Однако помимо высокой температуры и влажности в условиях тропиков распространению этого микоза могут в значительной степени способствовать гиповитаминозы, характерные для ряда стран этого пояса.

Для обычных дерматомикозов, при которых частым возбудителем признают *Tr. rubrum*, в условиях тропиков характерна быстро развивающаяся распространенность очагов поражения на обширные участки кожного покрова с вовлечением в процесс кожи лица.

Кроме того, в последние годы в европейских странах регистрируют заметный рост числа завозной грибковой инфекции с обычной клинической картиной, но нетипичными для умеренного климата возбудителями. Существует мнение, что это связано не только с миграционными процессами, но возможно при простом физическом переносе возбудителя по транспортным путям. В частности, поверхностный дерматомикоз, вызываемый *Scytalidium dimidiatum*, диагностируют в последние годы в Европе у лиц, приезжающих из стран Юго-Восточной Азии и Океании. Клинические симптомы этой грибковой инфекции весьма похожи на симптомы гиперкератотического микоза стоп, но многие детали, включая механизм передачи, еще не изучены. Так как многие случаи микотической инфекции асимптомны на начальных стадиях развития или напоминают другие заболевания, требуется особое внимание для правильной постановки диагноза.

Особый интерес представляют глубокие микозы, которые распространены в жарких странах.

Мадуромикоз (болезнь Мадуры, мадурская стопа (*mycetoma*)) — классический представитель тяжелых, длительных глубоких микозов тропических стран с преимущественным поражением стоп и голеней [Ahmed A. et al., 2002].

Первое описание заболевания относят к началу XVII в. Мадуромикоз встречается во многих странах тропического или субтропического климата (практически все страны Юго-Восточной Азии, многие страны Африки и Южной Америки). Спорадические случаи отмечают в некоторых европейских странах с умеренным климатом. Многие дерматологи считают мадуромикоз полиэтиологическим заболеванием, так как выявляемые в разных случаях возбудители заболевания (грибы) относятся к самым различным семействам, родам и видам: *Actinomyces, Nocardia, Aspergillus* и др.

В целом, возбудителей мадуромикоза можно отнести к условно патогенным микроорганизмам, которые широко распространены в природе, особенно в условиях тропического климата. Основной путь заражения — экзогенный. Проникновению возбудителя способствуют травмы (например, шипами, острыми окончаниями растений или при ходьбе босиком по загрязненной почве).

Чаще всего процесс начинается в области стоп, несколько реже в области голени. На месте проникновения возбудителя возникает одиночный величиной до горошины узелок при пальпации плотный и несколько болезненный. Через несколько месяцев по мере увеличения и распространения узлов в их центральной части начинается размягчение, появляется флюктуация. В конце концов абсцесс вскрывается с образованием свищей и выделением гноеподобного отделяемого

со зловонным запахом. В выделениях невооруженным глазом видны друзы гриба наподобие зернышек икры размером 2–3 мм. Цвет друз может быть различным (белый, желтый, черный, иногда красный) и зависит от пигмента, выделяемого грибами на разных фазах развития.

На протяжении 3–4 лет процесс медленно распространяется на здоровые участки и в более глубокие слои кожи, подкожной клетчатки, вплоть до поражения костей. Стопа увеличивается в размере, становится бугристой, резко деформируется, иногда приобретает вид бесформенной массы. Свод стопы сглаживается, пальцы как бы выворачиваются кверху, голень, наоборот, становится заметно истонченной.

Диагностика мадуромикозов в типичных случаях не сложна и базируется на типичных клинических проявлениях. В отдельных случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с актиномикозом.

В прогностическом отношении мадуромикоз не относится к заболеваниям с тяжелым прогнозом, известны случаи самоизлечения. Однако развивающиеся деформация стопы и поражения костей могут потребовать хирургического вмешательства вплоть до ампутации стопы.

Другой тропический микоз — **споротрихоз**. Это хроническое заболевание из группы глубоких микозов с лимфогенным поражением преимущественно кожи, подкожной клетчатки и реже — других органов и систем. Чаще всего заболевание встречается в странах Южной Америки (в первую очередь в Мексике), несколько реже — в странах Африки, и Юго-Восточной Азии. Споротрихоз вызывают различные виды грибов рода *Sporotrichon*. Как сапрофиты они широко распространены в природе (в почве, на растениях, овощах, цветах и т.д). Высокая температура и влажность способствуют их существованию и распространению. Поражение человека, по мнению большинства исследователей, возникает экзогенным путем, чаще всего после ранения кожи и реже слизистых оболочек. Заболевают люди любого возраста и пола. Локализуются высыпания на открытых участках тела, подвергающихся частым травмам (кисти, стопы, предплечья, иногда лицо).

Выделяют обычно две клинические формы споротрихоза: локализованную и диссеминированную. Локализованную форму иногда называют лимфатической, и она встречается чаще, чем диссеминированая.

Первоначально на месте проникновения возбудителя развивается небольшое угревидное образование, которое превращается затем в типичную язву. Иногда заболевание может начинаться с гуммоподобного узла. Узелок или узел, который поначалу величиной с горошину плотноватый и безболезненный, начинает постепенно увеличиваться в размере и приобретает вид полушаровидной опухоли. Образование спаивается с подкожно-жировой клетчаткой, кожа над ним воспаляется, приобретая грязновато-синюшный оттенок, и, некротизируясь, превращается в язву. Весь процесс занимает довольно продолжительное время. Иногда этот первичный аффект споротрихоза называют споротрихозным шанкром. Он обычно бывает одиночным, но возможно и наличие одновременно трех или пяти очагов.

Постепенно в процесс вовлекаются регионарные лимфатические сосуды, и на коже появляются линейно расположенные полосы. Пальпаторно они прощупываются в виде тяжей с четкообразными утолщениями. Характерно полное отсутствие болезненности, даже при пальпации. В дальнейшем по ходу пораженного лимфатического сосуда могут появляться линейно расположенные вторичные узлы, некоторые из которых проделывают тот же цикл развития, что и первичный аффект.

Локализованная форма споротрихоза характеризуется доброкачественным течением. Заболевание протекает при удовлетворительном состоянии без выраженных изменений со стороны крови. Некоторые авторы описывают акнеподоб-

ные проявления споротрихоза, которые изначально могут симулировать вульгарные угри, особенно их конглобатные разновидности.

В типичных случаях диагностика локализованного споротрихоза не представляет трудности. Однако в сомнительных ситуациях диагноз может быть подтвержден культуральным методом.

К частым глубоким микозам тропических регионов относится также **южноамериканский бластомикоз**, или **бразильский бластомикоз**.

Этот представитель глубоких микозов встречается преимущественно на южноамериканском континенте и характеризуется торпидным течением с развитием язвенно-гранулематозного поражением не только кожи, но и слизистых оболочек, иногда с вовлечением в процесс внутренних органов, желудочно-кишечного тракта и лимфатических узлов. Возбудителем заболевания в настоящее время признан *Blastomyces braziliensis*, близкий к бластомицетам североамериканского бластомикоза. Предполагают, что возбудитель попадает в организм человека экзогенно, но не исключена роль эндогенного пути заражения.

Южноамериканский бластомикоз встречается исключительно в климатических условиях жарких стран. Основным эндемичным регионом считается Бразилия. Встречается он и в других странах Центральной и Южной Америки. Болеют обычно люди молодого и среднего возраста, несколько чаще — мужчины. Описывают обычно локализованную и реже генерализованную форму. Среди локализованных форм выделяют кожную, кожно-слизистую и висцеральную.

В месте проникновения возбудителя вначале возникают сгруппированные папулезные высыпания. Иногда болезнь начинается сразу с клинической картины ангины или язвенного стоматита. Постепенно в течение нескольких месяцев формируется довольно обширный плотноватый инфильтрат. Постепенно он размягчается и подвергается центральному некрозу с поверхностным изъязвлением. Поверхность язв покрыта грануляциями, однако рост продолжается как в глубину, так и по периферии, захватывая значительные участки слизистой оболочки полости рта, зева, носоглотки с переходом на более отдаленные участки слизистых оболочек и на кожу. Одновременно реагируют региональные лимфатические узлы. Они увеличиваются, становятся болезненными, спаянными между собой и с подлежащими тканями. В дальнейшем без лечения в результате генерализации процесса заболевание принимает системный характер.

Диагностика южноамериканского бластомикоза основана на типичных клинических проявлениях и лабораторных данных, в том числе культуральном исследовании. Прогноз в случае отсутствия лечения не всегда благоприятный и заболевание может закончиться летально.

В целом лечение тропических микозов кожи при наличии современных мощных антимикотических средств системного и наружного действия в большинстве случаев вполне успешно. Выбор конкретного антимикотика будет зависеть как от клинической картины грибкового поражения кожи и индивидуальных особенностей больного, так и от возможностей местного фармацевтического рынка.

23.6. ТРОПИЧЕСКИЕ МИАЗЫ

Тропические миазы (*myasis tropicans*) — паразитарные заболевания, характерные для жарких стран, вызываемые проникновением в кожу и паразитированием в ней личинок некоторых видов мух или глистов [Кочергин Н.Г., 2007].

В зависимости от глубины проникновения возбудителей и тяжести вызываемых ими клинических проявлений можно выделить поверхностные (доброкачественные) и глубокие (злокачественные) миазы.

Из-за некоторых клинико-эпидемиологических особенностей особо выделяют мигрирующий линеарный миаз.

Поверхностные миазы кожи

Среди возбудителей поверхностных миазов (*myasis cutis superficialis*) выделяют:

- личинки синих мясных мух (сем. *Calliphora erythocephalei Meig.*);
- личинки весенних падальных мух (сем. *Calliphora vomitoria L., Profophermia terraenovae R. D.*);
- личинки зеленых падальных мух (сем. *Lucilia caesar*);
- личинки серых падальных мух (сем. *Coprosarcophaga naemorrhoidalis Fall.*);
- личинки сырных мух (сем. *Piophila casei*);
- личинки комнатных мух (*Musca domastica*);
- личинки домовых мух (*Muscina stabulaus*) и др.

Мухи, привлекаемые гнилостным запахом разлагающихся тканей, откладывают яйца в язвы, гноящиеся раны, ссадины, наколы, царапины и другие поврежденные участки кожи и слизистых оболочек, в том числе носа и глаз, а также в складки в области наружных половых органов. Личинки вылупляются в большом количестве и нередко обсеменяют весь очаг поражения. Особенно много их бывает под нависающими краями язв. В очаге поражения видны серовато-белые скопления личинок в виде островков, напоминающие копошащиеся манные крупинки.

Паразитирование личинок в ране обычно не причиняет больным особых беспокойств. Лишь часть заболевших указывают на появление чувства умеренного зуда или «ползания мурашек». Процесс носит относительно доброкачественный характер. Это связано с тем, что личинки не способны переваривать живую ткань и ограничиваются поеданием гноя и некротических тканей. По окончании цикла своего развития личинки отпадают с кожи, окукливание происходит вне организма человека.

Наряду с описанным течением доброкачественного поверхностного миаза в некоторых случаях возможно более тяжелое его течение. Это наблюдают при распространенных гнойных процессах в области конъюнктивы глаз, слизистой оболочки носа, ушей. Известны случаи заползания личинок комнатных мух в уретру и развитие миаза мочеполовых органов (*myasis urogenitalis*). Это может произойти как при попадании яиц на грязное постельное белье, откуда вылупившиеся личинки могут проникнуть в уретру, так и после непосредственного заползания личинок со складок наружных половых органов в уретру.

Кроме урогенитальных миазов возможно развитие кишечного миаза (*myasis intestinalis*), например при проглатывании человеком личинок некоторых мух и сопутствующей пониженной кислотности желудочного сока. В этих случаях больные отмечают боли в животе, тенезмы, частый жидкий стул. Заболевание обычно протекает остро. В некоторых случаях, особенно при повторном инфицировании, возможно затяжное течение. При этом с жидкими испражнениями и рвотными массами возможно выделение живых личинок.

Глубокие миазы кожи

К группе глубоких миазов (*myasis cutis profunda*) относят разные по этиологии и клинической картине заболевания. Отличительная особенность глубоких миазов — проникновение личинок в дерму, подкожную жировую клетчатку и глубжележащие ткани. Глубокие миазы отличаются злокачественным течением. Среди них выделяют обыкновенный глубокий миаз, африканский миаз (кордилобиоз) и южноамериканский миаз (дерматобиоз).

Обыкновенный глубокий миаз (*myasis vulgaris profunda*) кроме жарких стран иногда наблюдают в странах умеренного климата, в том числе и в РФ, где описан миаз глаз (офтальмомиаз), а также миазы с поражением органов слуха, области носа, языка, уретры.

Возбудителями обыкновенного глубокого миаза могут быть личинки следующих мух:

- *Wohlfortia magnifica, W. veigil, W. intermedia* (Северная Америка, юг Европы, ряд стран Среднего Востока, Египет, Китай, Монголия);
- *Chrisomyia hominivorax, Ch. macellarica, Ch. bezziana, Ch. vilinemee* (Восточная Африка, некоторые страны Азии).

При обыкновенном глубоком миазе самки мух откладывают яйца в пораженные участки кожи (гноящиеся ссадины, раны, язвы). Личинки питаются не только некротическими, но и здоровыми тканями. При внимательном осмотре с помощью лупы в ране можно заметить движение личинок, расположенных целыми колониями под нависающими краями язв или складок. Личинки, разъедая ткани, приводят к развитию глубоких дефектов. В этих случаях у больного отмечают повышение температуры, головные боли, слабости, почти не стихающую острую боль. Возможны обморочные состояния.

Личинки могут паразитировать на слизистой оболочке рта, носа, глаз, делая глубокие ходы вплоть до фасций и надкостницы. Это приводит к обширным и тяжелым разрушениям не только мягких, но даже хрящевых и костных тканей гортани, носоглотки, околоносовых пазух, глазниц, среднего уха. Известны случаи полного разрушения глазного яблока с развитием энцефалита и смертельным исходом.

Хотя сроки паразитирования личинок вольфартовой мухи на человеке не превышают обычно 3–6 дней, этого вполне достаточно, чтобы вызвать глубокие разрушения. Не исключена возможность повторных откладываний новых порций яиц. Иногда очаги обыкновенных глубоких миазов в результате отложения новых личинок другими видами мух могут стать смешанными.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Прежде всего нужно как можно раньше удалить всех личинок из очагов поражения. В большинстве случаев достаточно промывания любым дезинфицирующим раствором (1% хлороформной водой, 2% раствором резорцинола, калия перманганата и пр.). По показаниям применяют антибиотики, сульфаниламиды, в случаях глубоких гнойных процессов необходимо оперативное вмешательство.

Африканский миаз (*myasis africana*)

Синоним — кордилобиаз, фурункулоидный миаз. Данная разновидность миаза характерна для африканского материка.

Возбудитель — личинка мухи Cordilobia anthropophaga. Самка мухи откладывает на загрязненных мочой и органическими отбросами поверхностях почвы большое количество яиц. Вылупившиеся из них крошечные личинки при соприкосновении с кожей человека и некоторых млекопитающих (собак, крыс и др.), активно внедряются в толщу кожи (рис. 23-6).

Чаще всего заболевают дети в результате игры с землей, взрослые, имеющие контакт с землей, особенно в производственных условиях (рабочие рисовых, кофейных, каучуковых плантаций и др.). Через 1–2 дня на месте внедрения в кожу личинок появляется очаг гиперемии, в основании которого пальпаторно можно определить узелковый инфильтрат. По мере увеличения инфильтрата в ближай-



Рис. 23-6. Фурункулоподобный узел при африканском миазе. Зрелые личинки.

шие дни формируется фурункулоподобный узел, который в центре имеет небольшое отверстие для доступа воздуха к личинке. Клинически это принципиально отличает фурункулоидный миаз от стафилококкового фурункула с его некротическим стержнем в центре.

На 12–15-й день от начала заболевания из увеличивающегося отверстия, ведущего в полость узла, начинает высовываться растущая личинка. В этой стадии она может иметь в длину до 10–15 мм. При благоприятном исходе она вскоре покидает кожу, выпадая во внешнюю среду и окукливаясь уже в почве, после чего рана заживает. Часто фурункулоидный миаз встречается в виде единичного очага, однако известны многочисленные случаи множественного проникновения личинок в кожу одного человека с образованием нескольких фурункулоподобных инфильтратов.

У некоторых больных можно наблюдать инфицирование и нагноение раны с образованием обширного абсцесса. Такому развитию событий особенно содействуют разрыв личинки при неумелой попытке ее извлечения и загрязнение раны.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

До созревания личинки проведение каких-либо лечебных мероприятий, особенно механического выдавливания, нецелесообразно и может привести к вторичному инфицированию. Лечение начинают при созревшей личинке и широком отверстии вентиляционного канала. Растягивают кожу вокруг очага, осторожно удаляют личинку. В целях ускорения выхода личинки можно залить воронкообразное отверстие вскрывшегося узла стерильным маслом (камфорное, вазелиновое, персиковое и др.). При этом личинка, лишившись доступа воздуха, приближается к поверхности кожи и начинает высовывать задний конец тела с дыхательным аппаратом. В этот момент ее легко удается извлечь с помощью пинцета.

После удаления личинки освободившуюся полость промывают любым дезинфицирующим раствором и накладывают асептическую повязку. При вторичном инфицировании показаны наружные или системные антибиотики.

Профилактические меры борьбы с глубокими миазами сводятся главным образом к раннему выявлению и своевременному рациональному лечению всех кожных поражений, а также предупреждению доступа к ним мух. Рекомендуют применение реппелентов. Большое значение имеет также уничтожение мух, борьба с миазами животных (особенно крыс, собак).

Южноамериканский миаз (*myasis Sudamericana*)

Эта разновидность миаза (синоним — дерматобиаз) характерна для некоторых субтропических стран Латинской Америки.

Возбудитель — личинка человеческого овода *Dermatobia hominis*.

В отличие от африканского миаза при этой разновидности самка овода не откладывает яички в почву, а как бы «приклеивает» их к телу кровососущих двукрылых насекомых (комаров, слепней, мухи-жигалки, комнатной мухи) и некоторых видов клещей, где и происходит созревание личинок. Затем при нападении этих насекомых на кожу человека (а также домашних копытных животных, обезьян, ягуаров, тигров, птиц и т.д.) высвободившиеся из яичек личинки быстро и активно внедряются в кожу.

Для дальнейшего течения болезни характерно формирование на месте внедрения личинок воспалительного инфильтрата, а затем подкожного узла, превращающегося в абсцесс. Он вскрывается с выделением небольшого количества серозно-гнойной жидкости и образованием фистулы, которая необходима личинке для доступа воздуха. В полости абсцесса личинка продолжает развиваться и через 1–2,5 мес полностью созревает. При этом она достигает длины 20–25 мм. После созревания личинка покидает организм человека и окукливается в почве.

Субъективные ощущения при заболевании обычно ничтожны и сводятся главным образом к умеренному чувству боли, особенно в стадии взрослой личинки.

Прогноз хороший, хотя и описан редчайший случай смерти городского ребенка, пораженного множеством личинок.

Лечебно-профилактические мероприятия аналогичны таковым при всех глубоких миазах.

Линейный мигрирующий миаз (*myasis linearis migrans*)

Линейный мигрирующий миаз (ползучий миаз) — поражение кожи личинками некоторых видов оводов, при котором паразиты, проникая в нижние слои эпидермиса, проделывают там длинные зигзагообразные ходы.

Первое сообщение об этом своеобразном заболевании сделал в 1874 году на заседании Лондонского клинического общества R. Lee. Возбудитель заболевания впервые был обнаружен Н.Я. Соколовым в 1895 г. Из русских названий, нашедших наибольшее распространение в народе, известностью пользуется «волосатик».

Заболевание встречают как в тропиках, так и в странах умеренного пояса, в том числе в РФ (Новоселов В.С. и др., 2003).

Возбудитель линейного мигрирующего миаза — личинки оводов из сем. *Gastrophilidae*. *Gastrophilus eque* паразитирует в желудке и кишечнике лошади. Более редкие возбудители — *G. intestinalis, G. veterinus, G. haemorhoidalis, G. pecorum*.

Заболевание в умеренном климате чаще всего наблюдают летом. Самки овода откладывают яйца, прикрепляя их к волосам лошади или рогатого скота. Вылупившиеся из яичек личинки, паразитируя и развиваясь на коже животных, пробуравливают внутрикожные траншеи и вызывают зуд. Во время лизания животными зудящих участков кожи часть личинок попадает к ним на язык, а оттуда — в желудок и кишечник. Здесь личинки, пристав к стенкам, продолжают развиваться. Достигнув в желудочно-кишечном тракте своего полного развития, личинки вместе с испражнениями попадают в окружающую среду, где и окукливаются. Человек чаще всего заражается при контакте с животными, на шерсти которых имеются личинки первой стадии развития.

После попадания личинки на кожу человека она благодаря своим крепким кусательным органам (хитиновые крючья) пробуравливает верхние слои эпидермиса и начинает проделывать длинные зигзагообразные, иногда причудливого рисунка ходы наподобие туннелей на границе с дермой (рис. 23-7).

На месте вхождения личинки в кожу возникает зудящая папуло-везикула, трансформирующаяся в пустулу, окруженную венчиком острого воспаления. Личинка продвигается в коже в основном по ночам, причем за ночь может проделать ход длиной от 4–5 до 25–30 см и более. Клинически на коже в области паразитирования личинки видна непрерывающаяся узкая (шириной до 0,5 мм) бледно-розоватого цвета слегка отечная линия, которая строго соответствует прорытому личинкой ходу. Пальпаторно иногда можно уловить, что линия несколько приподнята, причем внешне она бывает очень похожа на полосы возвышенного дермографизма.

Нередко направление хода движения личинки в эпидермисе можно определить по несколько большей сочности воспаления в области головного конца проявляющейся линии. Подвижный (активный) конец линии будет несколько шире, сочнее и интенсивнее окрашен.



Рис. 23-7. Линейный мигрирующий миаз.

Попытки изъятия личинки обычно безуспешны, так как она, как правило, находится уже где-то дальше в коже, в клинически пока еще не измененной зоне. Кроме того, наличие ветвящихся расположений ходов позволило предположить, что личинка в процессе своего движения может возвратиться назад и продолжить движение в другом направлении.

Иногда в головной части хода, на 1–3 см дальше от конца видимой линии движения личинки, пальпаторно удается определить чечевицеобразное утолщение. Нередко с помощью иголки можно извлечь живую личинку.

Обычно поражение бывает единичным, хотя известны случаи одновременного внедрения и паразитирования в коже нескольких личинок. Заболевание чаще всего наблюдают у детей и женщин с нежной кожей. Представители белой расы в условиях тропиков заболевают несколько чаще, чем коренное население. По мере развития болезни на местах более ранних ходов сочность и яркость воспаления постепенно спадает, появляются коричневатые оттенки, иногда определяется едва заметное полосовидное шелушение.

Заболевание обычно не причиняет беспокойства больным. Лишь иногда кроме умеренного зуда и некоторого жжения по ходу движения личинки наблюдают общие явления в виде умеренной лихорадки, тошноты. У детей возможны возбуждение, беспокойство и даже судороги. Процесс продолжается 1–2 мес, редко дольше. Несмотря на такой продолжительный срок, полного развития личинки оводов в коже не происходит. Их или извлекают, или они погибают под действием тех или иных лечебных средств.

Известны случаи одновременного поражения нескольких человек в производственных условиях, особенно на конных заводах, что может служить основанием для постановки диагноза профессионального миаза с соответствующими социально-экономическими компенсациями.

Обнаружить личинку значительно легче при осмотре кожи с помощью лупы и особенно при боковом освещении. Можно место предполагаемого нахождения личинки просветлить маслом (вазелиновым, персиковым и др.). После этого тонкой иглой или глазным скальпелем можно попытаться извлечь из эпидермиса личинку.

Кроме механического извлечения применяют диатермокоагуляцию, криотерапию, замораживание хлорэтилом, жидким азотом.

Профилактические мероприятия сводят к уничтожению оводов и предохранению от них людей, особенно тесно соприкасающихся с лошадьми (конники, наездники, рабочие конных заводов), борьбе с мухами, применению инсектицидов.

«Мигрирующая личинка» (*Larva migrans*)

Очень близка по клиническим проявлениям к линейному мигрирующему миазу «мигрирующая личинка» — кожное заболевание, вызываемое личинкой кишечных глистов, чаще всего анкилостом (*Ancylistoma brasiliense, A. ceylonicum, A. caninum*). Эти паразиты — кишечные глисты животных, в первую очередь собак и кошек.

В благоприятных условиях повышенной влажности и температуры тропических регионов попавшие на землю с фекалиями животных яйца глистов быстро превращаются в личинку. При контакте с почвой она проникает в кожу человека. Теплый, влажный песок в затененных местах — особо благоприятное место для пребывания активных личинок, а играющие на земле дети или отдыхающие на пляжах отпускники становятся ближайшими мишенями для заражения. Часто заражаются сельскохозяйственные рабочие, садовники, охотники и прочие категории, контактирующие открытой кожей с почвой.

Чаще всего проникновение личинок в кожу происходит в области стоп и ягодиц. Их продвижение в верхних слоях дермы вызывает неспецифический дерматит

линейного нитевидного характера шириной до 3 мм, причудливых форм и переплетений. Продвижение личинки в коже, происходящее со скоростью до нескольких см/ч, сопровождается сильным зудом, жжением, что приводит к расчесам, иногда значительным. Возможно возникновение вторичного инфицирования. При одновременном проникновении нескольких личинок переплетение нитей дерматита становится особенно запутанным, однако область поражения кожи всегда остается до определенной степени ограниченной, личинки как бы «крутятся» на одном месте.

Продолжительность пребывания личинки в коже весьма вариабельна и зависит от разновидности глиста. Во многих случаях личинки погибают в коже в течение 4 нед, но известны случаи паразитирования на протяжении нескольких месяцев.

Диагностика в типичных случаях не представляет трудностей. Исключения могут возникнуть в случаях значительных расчесов и вторичного инфицирования. Дифференциальный диагноз проводят с линейным миазом.

В качестве лечения рекомендуют ивермектин® в однократной дозе 200 мг/кг. Альтернативой может служить наружное применение 10% тиабендазола®. К уничтожению личинки приводит также орошение предполагаемого места ее нахождения хлорэтилом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бабаянц Р.С. Кожные и венерические болезни жарких стран. — М., 1984. — С. 362–369.

Кочергин Н.Г. М. // РЖКВБ. — 2007. — № 3. — С. 56–59.

Кочергин Н.Г., Кошелева И.В. // РЖКВБ. — 2006.— № 6. — С. 32–35.

Новоселов В.С. и др. Актуальные проблемы дерматовенерологии: Тезисы докладов. — М., 2003. — С. 56–59.

Тищенко Л.Д. и др. Вопросы тропической медицины. — М., 1975. — С. 182–185.

Шапошников О.К. Венерические болезни. — М., 1991. — С. 431–445.

Adler M. et al. ABC of sexually trasmitted infections. — 2004. — P. 44.

Adriaans B. et al. // Br. J. Dermatol. — 1987. — Vol. 118. — P. 31–37.

Ahmed A. // Clin. Microbiol. — 2002. — Vol. 40. — P. 1031–1036.

Bowden F.J. et al. // Genitourin. Med. — 1996. — Vol. 72. — P. 17–20.

Gupta A.K. et al. // Dermatol. Clin. — 2003. — Vol. 21. — P. 413–429.

Lodi A. et al. // Int. J. Dermatol. — 1994. — Vol. 33. — P. 127.

Robinson D.C. et al. // Int. J. Dermatol. — 1988. — Vol. 27. — P. 49–53.

Rosen T. et al. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1984. — Vol. 11. — P. 433–437.

Sexually Transmitted and Other Reproductive Tract Infections. A guide to essential practice. — WHO, 2005. — P. 112.

Stienstra Y. et al. // Trop. Med. Int. Health — 2001. — Vol. 6. — P. 554–562.

Thangaraj H.S. et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 45 — P. 231–233.

Therisol-Ferly M. et al. // Mycosis. — 1994. — Vol. 37 — P. 249–453.

van der Werf T.S. et al. // Lancet. — 1999. — Vol. 354 — P. 1013–1018.

Глава 24

Сифилис

24.1. ИСТОРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О СИФИЛИСЕ

Сифилис — хроническое инфекционное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, характеризующимися периодическим течением.

Поражения половых органов, полости рта, описанные за несколько тысяч лет до нашей эры в индийских, египетских и китайских письменах, можно трактовать как проявления сифилиса.

Половой путь передачи заболеваний, характеризующихся появлением на половых органах, коже и слизистых оболочках язв с деструктивным распадом и гнилостными выделениями, давно наводил врачей на мысль об инфекционной природе данной патологии, однако термин «венерические» впервые был предложен французским врачом Бетенкуром в 1527 г. Каждая из стран не хотела признавать свой приоритет в происхождении этой страшной болезни, поэтому испанцы считали, что она пришла к ним из Италии и называли венецианской, французы — португальской, итальянской и т.д. Термин «сифилис» ввел итальянский врач, поэт Фракасторо. В поэме, созданной в 1530 г. он описал проживающего в мифической стране свинопаса по имени Сифилус (от греч. *sys* — свинья, *philos* — друг), наказанного богами за непочтение поражением половых органов и всего тела. В поэме он описывает и эти поражения, и пути передачи инфекции. Название «сифилис» нашло сторонников, ибо прежние термины — испанская, итальянская, немецкая, французская болезнь — оскорбляли честь той или иной страны.

Одной из первых проблем, заинтересовавших ученых-венерологов, было изучение происхождения сифилиса. Следует заметить, до нашего времени так и не сложилось единого мнения по данному вопросу. Разные гипотезы и высказывания можно разделить на три группы.

Ученые-«европеисты» полагали, что сифилис существовал в Европе всегда, об этом свидетельствовали упоминания о подобных сифилису симптомах в разных источниках древности, а также нахождение подобных сифилитическим изменений костей, обнаруженных при археологических раскопках (палеорентгенология).

Ученые-«африканисты» утверждали, что родина сифилиса — Африка, где и сейчас распространены эндемические невенерические трепонематозы (фрамбезия, пинта, бежель), возбудителей которых по морфологии невозможно отличить от возбудителей сифилиса.

Самая многочисленная группа ученых была уверена, что до конца XIV в. в Европе сифилиса не было. Его завезли моряки, вернувшиеся из экспедиции Христофора Колумба. Основанием для такого утверждения служат несколько точно установленных фактов. Врач экспедиции Христофора Колумба в дневнике в 1493 г. описывал новую болезнь у моряков этой экспедиции. Они заразились на острове Гаити, где, по словам аборигенов, данная болезнь существовала всегда. В том же году первые случаи сифилиса были замечены в Испании. Массовую вспышку сифилиса в войсках Карла VIII под Неаполем эти ученые связывали с присутствием в его войске около 300 испанских наемников и проституток, сопровождавших воинов.

Какой бы теории мы ни придерживались, ясно одно: исторически первая достоверная вспышка сифилиса в Европе произошла в XV в. Этому способствовали торговые связи, возникшие после открытия Америки (1492 г.), война, которую вел французский король Карл VIII с Италией (1494 г.). В тот период течение сифилиса было очень коварным, и король потерял от этой болезни больше солдат, чем от осады Неаполя. Карл VIII распустил войска, и возможно, солдаты-наемники разнесли болезнь по всей Европе.

В середине XV в. тяжесть течения сифилитической инфекции стала постепенно уменьшаться. Заболевание протекало намного легче, чем при первой вспышке, тяжелые последствия болезни возникали лишь спустя много лет после заражения. Тем не менее массовое распространение сифилиса на рубеже XV–XVI вв. привело к тому, что все заболевания, передающиеся половым путем (в том числе гонорею и мягкий шанкр), стали считать симптомами одной и той же болезни — сифилиса. Так, в венерологии возникло унитарное учение, продержавшееся как научная догма до начала XIX в. Этому особенно способствовал неудачный эксперимент известного английского врача Гюнтера в 1767 г. привившего себе гной из уретры мужчины, на самом деле зараженного и гонореей, и сифилисом (внутриуретральный твердый шанкр). У Гюнтера развился сифилис.

Лишь в 30-х годах XIX в. французский сифилидолог Рикор в экспериментах на здоровых людях доказал, что сифилис и гонорея — разные заболевания. Для этого Рикор в 1831–1837 гг. привил гной от больных гонореей 667 здоровым лицам, при этом у каждого из них развилась гонорея. Искусственное заражение почти 800 человек отделяемым сифилитического шанкра обусловило развитие сифилиса.

Негуманный эксперимент на людях, к сожалению, был поставлен и в XX в. В Тускеджи служба здравоохранения США [G. Corbie Smith, 1999] в 1932–1972 гг. вела наблюдение за 400 больными с нелеченым сифилисом. Мужчин не информировали о том, что они больны, не консультировали, как избежать распространения этого заболевания, и не лечили на протяжении всего периода наблюдения. После публичного разоблачения этого эксперимента в мае 1997 г. президент Билл Клинтон принес извинения за исследования в Тускеджи, подчеркнув, что «эксперимент символизировал расизм в медицине, неправильное ведение научных исследований на людях, самонадеянность врачей и ущемление правительством прав чернокожего населения» [V. Camble, 1997].

Распространение сифилиса в России носило волнообразный характер: периоды роста показателей сменялись их понижением и совпадали с социальными потрясениями в обществе.

Первая послереволюционная волна сифилиса началась с 20-х годов, ей предшествовали революция, гражданская война.

Вторая волна наступила сразу после окончания Великой Отечественной войны и была обусловлена оккупацией СССР, пребыванием советских войск на территории Западной Европы и Азии, пленных в концентрационных лагерях, потерей мужской части населения и некоторых других причин, способствующих распространению заболеваний, передающихся половым путем.

Третьей волне, начавшейся в 60-х годах, способствовало снятие «железного занавеса», начавшийся процесс акселерации населения, миграция населения для освоения целинных земель, работы на всесоюзных стройках (отрыв от семьи, бытовое пьянство и так далее), появление лиц без определенного места жительства (бомжей), проституток, отсутствие системы нравственно-этического воспитания подрастающего поколения.

В итоге в 70-х годах в страну пришла четвертая волна сифилиса. Ее сопровождало увеличение количества бомжей, проституток, «лиц аморального поведения» (часто меняющих половых партнеров, вступающих в половые связи в состоянии алкогольного опьянения и т.д.).

С 1991 г. Россия переживает пятую волну, отличавшуюся катастрофическим уровнем заболеваемости сифилисом — в 1997 г. показатель составил 277,3 на 100 тыс. населения РФ.

К сожалению, эта волна хотя и склонна к снижению (показатель 68,8 на 100 тыс. населения в 2005 г.), но превышает исходный уровень в 1991 г. (7,2 на 100 тыс. населения) в 9,6 раза.

Слои населения, наиболее подверженные заболеваниям, передающимся половым путем, и сифилису в частности:

- профессиональные и полупрофессиональные проститутки;
- лица аморального поведения и половой распущенности из социально адаптированных групп населения, т.е. имеющие работу, постоянное место жительства, нередко — семью;
- социально неадаптированные лица, преступные и мафиозные элементы, вернувшиеся из мест заключения, не работающие, бродяги;
- гомосексуалисты, имеющие множественные половые связи с разными партнерами;
- наркоманы, лица, злоупотребляющие алкоголем, реже — алкоголики, у которых под влиянием наркотических препаратов или алкоголя падает тормозящее и контролирующее влияние коры головного мозга, а потому они легко вступают в половые связи со случайными партнерами, а наркоманы — часто и в групповые;
- лица с психическими заболеваниями, со сниженным интеллектом, проявляющие гиперсексуальность, с отсутствием или снижением контроля над своим поведением.

При прогнозировании уровня заболеваемости сифилисом следует учитывать его зависимость не только от сложившихся социальных условий в стране, но и от не изученных до конца биологических особенностей возбудителя, включая возможность периодического изменения его вирулентности под влиянием циклично изменяющейся солнечной активности [Александров М.А. и др., 1997].

Этиология, особенности бледной трепонемы

Возбудитель сифилиса — бледная трепонема, открытая *F. Schaudinn, E. Hoffmann* в 1905 г. В соответствии с классификацией Bergey ее относят к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaceae*, роду *Treponema*, виду *Treponema pallidum*.

МОРФОЛОГИЯ

Для бледной трепонемы типичны размеры: длина 4–16 мкм, толщина 0,25–0,3 мкм, с амплитудой спирали 0,5–1,0 мкм. При исследовании в темном поле виден микроорганизм спиралевидной формы с 8–12 равномерными закругленными завитками.

Бледная трепонема способна к винтообразным, сгибательным и контрактильным движениям, обеспечиваемым фибриллами и собственными сокращениями клетки трепонемы (рис. 24-1).

При исследовании с помощью электронного микроскопа высокого разрешения (увеличение в 25–30 тыс. раз) методом негативного контрастирования обнаружили [Овчинников Н.М., Делекторский В.В., 1986], что тело бледной трепонемы, как «чехлом», окружено слизевидным бесструктурным капсулоподобным веществом, выполняющим защитную функцию. Оно не является антигеном и, следовательно, не реагирует с антителами и сифилитической сывороткой, то есть защищает патогенные бледные трепонемы от антител, направленных против возбудителя [Swain R., 1955; Alessandro G., Zaffiro F., 1962; Christiansen A., 1963].

«Концевые образования» — блефаропласты — у большинства бледных трепонем заострены, у других имеют овальную форму и относятся к специализированным органеллам, необходимым для прикрепления, поверхностного паразитирования и колонизации чувствительных клеток [Hayes N. et al., 1977].



Рис. 24-1. Бледная трепонема.

Фибриллы отходят от блефаропластов с каждого конца бледной трепонемы в виде пучков или тянутся вдоль протоплазматического цилиндра.

Клеточная (наружная) стенка состоит из прозрачного мукополисахаридного чехла и мембранной наружной стенки. Клеточная стенка предохраняет микроорганизм от воздействия антител, антибиотиков и других губительно действующих веществ. По мнению Н.М. Овчинникова и В.В. Делекторского (1986), патогенные бледные трепонемы нередко лишены клеточной стенки, другие обладают типичной трехслойной стенкой.

Цитоплазматическая мембрана обеспечивает способность бактериальной стенки к избирательному транспорту. Содержит многие ферментные системы и антигены, выполняет барьерные функции, ограничивая проникновение лекарственных препаратов внутрь бледной трепонемы. Принимает участие в процессах метаболизма, осуществляет активный перенос питательных веществ из внешней среды в клетку.

Структурные нарушения цитоплазматической мембраны вызывают гибель бледной трепонемы.

Протоплазматический цилиндр расположен непосредственно под наружной стенкой, по периферии ограничен цитоплазматической мембраной. В нем находятся рибосомы, содержащие рибонуклеопротеиды и ферменты, обеспечивающие синтез белка.

Количество рибосом возрастает в делящихся клетках и уменьшается в цистах и L-формах бледных трепонем.

Мезосомы расположены на отдельных участках бледной трепонемы, занимают половину или весь ее поперечник. Они участвуют в образовании клеточных перегородок при делении, в образовании спор, снабжают энергией точки усиленного роста. Связаны с цитоплазматической мембраной, в них локализуются ферментные системы — поставщики энергии.

КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

Бледная трепонема плохо сохраняется и размножается на искусственных питательных средах. Культуральная бледная трепонема апатогенна, т.е. если ее при-

вить, заболевание не разовьется. Оптимальные условия для существования бледной трепонемы — лимфатическая жидкость (температура около 37 °С при низком содержании кислорода).

Биохимические свойства бледной трепонемы изучены недостаточно. Это факультативный анаэроб, поэтому условия в артериальной и венозной крови для нее малоблагоприятны; в крови она появляется обычно в периоды самых бурных клинических проявлений сифилиса, соответствующих второму периоду болезни.

АНТИГЕННАЯ СТРУКТУРА

Бледная трепонема обладает специфическим термолабильным белковым антигеном и неспецифическим липоидным антигеном, по составу идентичным кардиолипину, экстрагированному из бычьего сердца и представляющему по химической структуре дифосфадил глицерин.

Факторы патогенности изучены недостаточно. Считают, что прикрепление трепонемы к клеткам обеспечивается обеспечивается адгезинами. Липопротеины участвуют в развитии иммунопатологических процессов.

УСТОЙЧИВОСТЬ

Бледная трепонема чувствительна к солнечным лучам, долго существует во влажной среде, однако на предметах домашнего обихода сохраняет заразительность только до высыхания. Бледная трепонема термолабильна. Она сохраняет жизнеспособность при температуре человеческого тела. Высокие температуры губительно влияют на бледную трепонему: она гибнет при 41 °С через 3–6 ч, при 55 °С через 15 мин, при 100 °С мгновенно. Несравнимо лучше бледная трепонема переносит низкие температуры. Она сохраняет свои патогенные свойства в тканях трупа, хранящегося при температуре около 0 °С и ниже, в течение 1–2 сут. Бледная трепонема чувствительна к дезинфицирующим веществам и мгновенно гибнет в: 0,05% хлоргексидине (гибитане), сулеме 1:1000, 1–2% феноле, спирте 70% и выше (в 40% спирте бледные трепонемы подвижны в течение 10–20 мин). Существенно не влияет на трепонему раствор перманганата калия (даже в концентрации 1:1000). Оптимальный pH для бледной трепонемы 7,4. Кислая и щелочная среда действуют на нее губительно. В пене хозяйственного мыла и в 0,5% растворе щелочей или кислот трепонемы мгновенно утрачивают подвижность и вскоре растворяются.

Значительная чувствительность бледной трепонемы к кислороду обусловливает ее распространение в организме преимущественно по лимфатическим путям и постоянное присутствие в лимфатических узлах.

При неблагоприятных условиях бледная трепонема образует цисты и L-формы.

РАЗМНОЖЕНИЕ БЛЕДНОЙ ТРЕПОНЕМЫ

Бледная трепонема может существовать в трех формах: спиралевидной, цистной и L-форме, это обусловливает разные варианты течения инфекции. Самое частое («классическое») течение сифилиса вызвано наличием спиралевидной формы возбудителя; остальные формы, вероятно, поддерживают длительное латентное течение.

По мнению Н.М. Овчинникова, В.В. Делекторского (1986), размножение бледной трепонемы осуществляется половым путем с последующим поперечным делением. В месте будущего деления образуется перемычка, по обе стороны видны блефаропласты с прикрепленными к ним молодыми фибропластами. С двух сторон головчатых образований часто видны мезосомы, а исход деления происходит на их месте. Сроки деления — 33 ч. Кроме поперечного деления не исключают размножение спорами и цистами.

Привлекают внимание цисты, ибо это формы выживания и размножения. Они образуются при наличии антител, лечении пенициллином. Бледная трепонема сво-

рачивается в клубок, и вокруг цисты образуется «чехол» — полимембранная фагосома. Возможность существования у больных сифилисом цист покоя объясняют скрытые формы сифилиса, длительное бессимптомное течение, положительные результаты серологических реакций, упорство к лечению специфическими препаратами.

L-формы бледной трепонемы

Установлено повышение устойчивости L-форм к пенициллину, вызывающему их формирование. У L-форм на ранних этапах затормаживается функция размножения при сохранении роста и интенсивном синтезе ДНК. Блокируется синтез клеточных стенок.

Реверсия L-форм происходит через цистоподобные образования в обычные спиралевидные формы. Именно они могут быть основной причиной рецидивов сифилиса. L-формы устойчивы к факторам, вызвавшим их образование, обладают сниженной патогенностью, сохраняют микроорганизм в благоприятных для него условиях.

По всей вероятности, периодичность течения сифилиса связана с циклом развития бледной трепонемы и отклонениями от него. На всех стадиях сифилиса присутствуют спиралевидные формы бледной трепонемы, но активность и антигенные свойства варьируют при разных периодах заболевания. Спиралевидные формы преобладают на ранних стадиях сифилиса, они расположены в межклеточных пространствах и околокапиллярной зоне, осуществляют поперечный способ деления, это делает их доступными для антибиотика и процент излечения высок.

У больных вторичным рецидивным сифилисом наблюдают большое количество свободных и фагоцитарных трепонем в полимембранных фагосомах, наличие цист, обладающих иными антигенными свойствами — формы покоя, более устойчивы к лечению, приспособлены к длительной циркуляции и способны приводить к рецидивам сифилитической инфекции.

При поздних формах сифилиса количество спиралевидных форм бледной трепонемы небольшое, как правило, в полимембранных фагосомах существуют цисты, L-формы, гранулы, располагающиеся в местах малодоступных для антител, антибиотиков, обладающие устойчивостью к последним. Количество подобных форм нарастает с давностью заболевания.

У больных первичным сифилисом трепонема расположена в шанкре внеклеточно и внутриклеточно. Внутрь клетки она проникает благодаря фагоцитозу, однако фагоцитоз, как правило, незавершенный. На начальных стадиях развития инфекции он играет важную роль в передаче антигенной информации, включении иммунологических процессов в борьбу с инфекцией.

Завершение борьбы (исход фагоцитоза) зависит, с одной стороны, от состояния микроорганизма (спиралевидные формы, цисты, L-формы), с другой — от макроорганизма (специфические и неспецифические факторы защиты) и, наконец, от клетки, фагоцитировавшей бледную трепонему.

Классификация сифилиса

Половой путь инфицирования сифилисом — самый частый, он составляет около 93–95% случаев заражения. При этом вид полового контакта (вагинальный, ректальный или оральный) не имеет значения.

Известно, что не каждый половой контакт с заразным больным неизбежно приводит к заражению сифилисом, инфицируется примерно 60%.

При половом контакте передаче инфекции способствует непосредственное и относительно долгое соприкосновение половых органов, кровенаполнение слизистых оболочек половых органов, образование микротравм, особенно при бурных

и повторных половых актах, мацерация слизистых оболочек и кожи выделениями после полового акта. Еще в большей степени трещины, ссадины возникают при ректальном контакте. Аналогично при оральном контакте — дополнительно происходит мацерация слюной.

Наличие твердого шанкра, мацерированных папул, широких кондилом в области половых органов, в полости рта, вокруг анального отверстия, безусловно, способствует инфицированию партнера.

Исследованиями в США на 80 добровольцах было показано: минимальное количество бледных трепонем, необходимых для инфицирования, составляет 43.

Больше всего бледных трепонем содержится в специфических поражениях (первичной сифиломе и вторичных сифилидах) при первичном и вторичном периодах инфекции. В течение этих периодов больные наиболее заразны для окружающих. Больные с третичным и скрытым поздним сифилисом практически не заразны.

Отмечают также контактно-бытовой путь заражения: поцелуи, общая посуда, предметы гигиены и т.д.

Трансплацентарный путь — внутриутробное инфицирование плода приводит к развитию врожденного сифилиса, его частота в РФ возросла с 0,004 на 100 000 детского населения (1991 г.) до 2,8 (1998 г.) и снизилась лишь до 1,5 в 2005 г.

Трансфузионный путь — впервые о заражении сифилисом при переливании крови сообщил I. Fordyce в 1915 г. В дальнейшем было установлено, что кровь доноров при переливании заразна начиная с инкубационного и до скрытого раннего периода, а при наличии у донора поздних форм (например, третичном сифилисе) — незаразна [McNamara L., 1925].

Общее течение инфекции

Внедрение бледной трепонемы вызывает в организме человека ответную реакцию, в том числе иммунобиологические сдвиги; параллельно им изменяется микроорганизм и реакции макроорганизма. Этим объясняют волнообразное течение сифилитической инфекции, разнообразие сыпи на коже и слизистых оболочках, изменение разных систем организма, органов и тканей.

В настоящее время сифилитическую инфекцию принято делить на стадии, это не только удобно, но и позволяет в каждом конкретном случае устанавливать давность инфекции, характер поражения в тех или иных органах и системах, предполагать степень заразности больного, назначать адекватное лечение.

Время от момента проникновения трепонемы в организм до появления первого признака сифилиса — твердого шанкра носит название инкубационного периода. В течение этого периода попавшие в организм тем или иным путем бледные трепонемы не остаются в месте проникновения, а перемещаются по лимфатическим сосудам в близлежащие (регионарные) лимфатические узлы.

По данным отечественных авторов — через 8 ч, зарубежных — через 12 ч, бледная трепонема достигает региональных лимфатических узлов, через 48 ч — лимфатических узлов малого таза, через 5 дней — поступает в кровь.

Именно в лимфатических узлах и в лимфатической системе в целом в связи с низким содержанием кислорода (в 200 раз меньше, чем в крови) возбудитель имеет хорошие условия для размножения.

Инкубационный период в среднем продолжается 28–30 дней. Он может сокращаться до 14 дней или удлиняться до 2 мес. Его укорочение может быть связано с образованием нескольких шанкров, в том числе биполярных.

Удлинение инкубационного периода наблюдают при нарушении иммунитета: у ослабленных пациентов, лиц преклонного возраста, людей, злоупотребляющих алкоголем, а также при употреблении в данный период по разным показаниям антибиотиков или метронидазола (трихопола*). Не исключена роль цист-форм в удлинении инкубации.

Инкубационный период можно разделить на «прегистологический» (до 10–12 дней с момента половой связи с больным человеком) и более поздний, «гистологический», в течение которого больной может быть источником заражения для других людей.

После завершения инкубационного периода в месте внедрения бледной трепонемы возникает первый признак и основное проявление первичного периода сифилиса (*syphilis primaria*) — твердый шанкр. Лишь изредка встречают случаи, когда проявления заболевания начинаются через 3–3,5 мес после заражения сразу с высыпаний вторичного сифилиса, минуя образование твердого шанкра. Это так называемый обезглавленный сифилис (*syphilis d'emblee*), развивающийся при попадании бледной трепонемы непосредственно в кровяное русло. Подобные случаи наблюдают у гинекологов, хирургов, заразившихся во время операции, а также при трансфузионном сифилисе. Обезглавленный сифилис следует отличать от случаев вторичного сифилиса у больных с шанкром в прямой кишке, уретре и других «скрытых» местах.

Спустя 7–10 дней после появления твердого шанкра отмечают увеличение близлежащих (регионарных) лимфатических узлов. В это время комплексная серологическая реакция остается отрицательной — сифилис первичный серонегативный. Через 2–3 нед серологические реакции становятся положительными — развивается сифилис первичный серопозитивный. Продолжительность первичного периода оценивают в 6–8 нед. К этому времени увеличиваются лимфатические узлы всех групп, это служит предвестником вторичного периода сифилиса.

Вторичный период при отсутствии лечения может продолжаться до 2 лет. Его делят на вторичный свежий (*recens*) — на коже и слизистых появляются множественные разнообразные (розеолезные, папулезные и другие) высыпания яркой окраски. Далее развивается вторичный скрытый период, эти высыпания без лечения угасают и затем — вторичный рецидивный — вновь появляются, но в меньшем количестве, более тусклой окраски и крупнее размерами. Таких рецидивов за 2 года может быть несколько.

Спустя 2 года существования нелеченого сифилиса наступает третичный период (*terciaria*). Это тяжелая, калечащая стадия, проявляющаяся гуммами, бугорками, располагающимися на коже, слизистых оболочках, в жизненно важных органах и приводящая больного к инвалидности и нередко — к смерти.

Следует помнить о передаче сифилиса потомству. У детей бывает ранний врожденный сифилис, поздний и скрытый.

Понятие об иммунитете

Против сифилиса не существует естественного иммунитета.

Иммунитет у больных сифилисом — инфекционный нестерильный. Излеченный сифилис не предохраняет от нового заражения.

Частный случай инфекционного нестерильного иммунитета — так называемый «противошанкерный иммунитет». Клинические наблюдения свидетельствуют, что в первые 10–12 дней после появления твердого шанкра при последующих половых связях с источником заражения возможно появление новых шанкров: они возникают синхронно, т.е. один за другим или последовательно — через 1–2–3–4 дня. Как правило, они меньших размеров, могут быть в виде папул.

Данные шанкры следует дифференцировать с возвратным шанкром (реиндурацией) — *chancre redux*. Для него характерно возникновение на прежнем месте — появляется инфильтрат и формируется возвратный шанкр. Иногда может не произойти полного регресса инфильтрата. Их заразительность была доказана экспериментально («дремлющее» состояние). *Chancre redux* может возникнуть через несколько недель, месяцев и даже лет.

«Возвратные шанкры» встречают не часто, и их следует дифференцировать от единичной рецидивной папулы или твердого шанкра как проявления реинфекции.

Внедрение в практику в качестве специфического лечения больных сифилисом пенициллина увеличило процент излечения, в пользу этого свидетельствуют случаи повторного заражения — реинфекции. После проведенной в научной литературе дискуссии по проблеме реинфекции были сформулированы критерии, позволяющие установить данный диагноз. К ним относят:

- достоверность первого заражения, подтвержденная специализированным лечебным учреждением;
- полноценность лечения по поводу первого диагноза сифилиса;
- негативация серологических реакций;
- появление твердого шанкра на новом месте, если был первичный период сифилиса;
- обнаружение в отделяемом твердого шанкра бледной трепонемы.

Определенной проблемой считают суперинфекцию.

Принцип инфекционного нестерильного иммунитета — при суперинфекции, то есть наслоении новой сифилитической инфекции на уже существующий и еще не излеченный сифилис, появляются высыпания, соответствующие по своей клинической картине высыпаниям того периода сифилиса, в котором больной находится в момент повторного заражения. Например, инфицирование в период вторичного скрытого сифилиса может приводить к возникновению вторичного рецидивного сифилиса — розеолы, папулы и так далее; в период третичного скрытого — должны возникнуть бугорки или гуммы. Это так называемый закон Фингера–Лайстайнера, признаваемый многими сифилидологами [Мещерский Г.И., 1924; Богданов С.И. и др., 1924].

Однако вряд ли можно назвать суперъинфекцией появление первичного сифилиса у больных теми или иными формами третичного периода. В то же время подобные случаи описаны: гуммозные язвы голени и твердый шанкр; гуммозная язва, остеопериостит и шанкр, сухотка спинного мозга с давностью 13 и 25 лет, вторичный свежий и рецидивный сифилис.

Для подобных случаев С.Т. Павлов (1934) ввел понятие «ресуперинфекция», считая, что при этом происходит «срыв иммунитета». Последний в ответ на новое внедрение трепонем в организме человека, болеющего сифилисом, способствует развитию более ранней стадии инфекции, по сравнению с той, в которой он находился. В этом принципиальное отличие «ресуперинфекции» от реинфекции. По-видимому, «ресуперинфекция» в связи с ослаблением специфического иммунитета не препятствует новому инфицированию.

Однако на практике нередко встречают и другие случаи, когда у пациента, получившего полноценное специфическое лечение, при последующем контакте с больным сифилисом на фоне наметившейся негативации специфических реакций или снижения титра, вновь появляются активные проявления сифилиса или усиливается позитивация серологических реакций. В такой ситуации венеролог должен проводить дифференциальную диагностику между клиническим рецидивом (это свидетельствовало бы о неэффективности лечения сифилиса выбранной методикой) и повторным заражением. Однако лишь у больных первичным сифилисом существует критерий для установления диагноза, каковым служит возвратный шанкр, при других стадиях сифилиса таких критериев нет, и вопрос о диагнозе решают индивидуально.

Именно поэтому следует помнить о существовании понятий клинического и клинико-микробиологического (бактериологического) излечения [Милич М.В., 1987], при этом доказательство последнего (в повседневной практике) — не только клиническое излечение, но и полная негативация комплексной серологической реакции. Однако биологическое излечение, как известно, отстает от клинического.

Именно поэтому при полноценно проведенном специфическом лечении, снижении титра или интенсивности серологических реакций, наличии источника заражения в период диспансерного наблюдения речь может идти о повторном заражении (это еще раз подтверждает эффективность терапии), но ставить диагноз реинфекции в таком случае было бы не совсем логично. В данной ситуации обоснованным считают термин «ресуперинфекция».

Исходя из вышеизложенного, термин «ресуперинфекция» в отношении больных сифилисом, получивших полноценную специфическую терапию, у которых новые заражения происходят на фоне существующего положительной комплексной серологической реакции, представляют обоснованным.

Можно сделать выводы:

- во-первых, диагноз ресуперинфекции следует ставить, если повторное заражение возникает на фоне снижения титра комплексной серологической реакции или интенсивности серологических реакций. Для ресуперинфекции характерны в большинстве случаев (по нашим данным, в 69,2%) манифестные проявления первичного или вторичного сифилиса независимо от первоначального диагноза, но в прямом соответствии со временем выявления повторного инфицирования у больного;
- во-вторых, ресуперинфекция не представляет редкого явления и в разные годы (в зависимости от уровня заболеваемости) составляла от 11,5% до 35,3% повторных заражений.

Клинические проявления сифилиса. Первичный период сифилиса

Первичный период сифилиса начинается с момента образования в месте внедрения возбудителя первичной сифиломы (твердого шанкра). Он включает главным образом два тесно связанных друг с другом и неразделимых компонента: твердый шанкр и лимфаденит, следующий за шанкром.

СИФИЛИТИЧЕСКИЙ ШАНКР

Сифилитический шанкр — первичный симптом приобретенного сифилиса. В его формировании можно выделить 4 периода.

Начальный период — возникновение шанкра — редко удается наблюдать как у мужчин, так и у женщин. Тем не менее он характеризуется появлением на коже или слизистых оболочках маленького, слегка возвышающегося узелка чечевицеобразной формы, красноватого цвета, поверхность которого покрыта тонкой пленкой. В последующем в этой области формируется маленькая поверхностная эрозия, образованная лизисом эпителия. Она имеет размер чечевицы или зерна, округлой, овальной, продолговатой, удлиненной или в виде щели формы, без резких границ, красной или красноватой окраски, с едва заметным отделением прозрачной жидкости. Иногда основание эрозии слегка уплотнено, мясо-красного цвета.

Таким образом, в данном периоде (то есть в первые 4 дня) у шанкра нет характерных признаков, по которым его можно было бы распознать.

В последующие дни наступает период увеличения (формирование шанкра) — характеризующийся эксцентрическим ростом эрозии, но всегда остается поверхностной; появлением уплотнения ткани под эрозией, которая приобретает склеротическую плотность, служащую мощным основанием или фундаментом эрозии (рис. 24-2).

Период зрелости шанкра характеризуется:

- различными размерами;
- часто круглой или овальной формой с эрозии или язвы на поверхности;
- отсутствием резких границ и возвышающихся краев;
- гладким, равномерным дном;

- преобладанием в окраске одного из оттенков (красного, цвета «живого мяса», или сероватого, цвета «испорченного» сала);
- прозрачным серозным отделяемым;
- узловатым, пергаментным или листовидным уплотнением под поверхностной эрозией;
- безболезненностью поражения и отсутствием признаков воспаления.

Очертания шанкра зависят от его локализации. Чаще он округлый или овальный. Если развивается на плотной ткани, то приобретает продолговатую, эллиптическую и удлиненную форму (например, в венечной борозде между головкой и крайней плотью). Иногда форма шанкра бывает неправильной, например, вокруг ногтя.

Общий вид шанкра в период зрелости представляет эрозию или язву с плотным основание , возвышающуюся над поверхностью кожи с четкими краями, напоминая блюдце или кратер (рис. 24-3).

В период эпителизации (рубцевания) появляются признаки заживления:

- изменение цвета шанкра, из серого или красного он становится розовым;
- легкое возвышение дна эрозии или язвы.

Уже в самом начале периода заживления на краях поражения появляется тонкий, нежный рубчик, сначала по окружности шанкра, затем он продвигается ближе к центру, полностью закрывая эрозию. Рубчик темно-красного цвета, затем бледнеет и становится незаметным. Эрозия эпителизируется, не оставляя следа. На месте рубца после язвы остается выраженная пигментация темно-бурого или бронзового цвета. Чаще всего это наблюдают в области крайней плоти.

Кроме обычного по размеру шанкра бывают и другие варианты. Карликовые шанкры — размером с конопляное зерно (их диаметр несколько миллиметров), чаще локализуются в области уздечки полового члена. Гигантские твердые шанкры достигают диаметра нескольких сантиметров и чаще всего встречаются при внеполовой локализации, в частности на подбородке, лобке, внутренней поверхности бедер.

При изъязвлении обычного шанкра поверхность его дна становится темно-красной и слегка зернистой. Такую разновидность первичной сифиломы называют



Рис. 24-2. Первичный период сифилиса. Язвенный твердый шанкр.



Рис. 24-3. Первичный период сифилиса. Язвенный твердый шанкр верхней губы.



Рис. 24-4. Первичный период сифилиса. Генитальный множественный язвенный твердый шанкр.



Рис. 24-5. Первичный период сифилиса. Биполярные язвенные твердые шанкры.

комбустиформным шанкром. Если центральная часть эрозии серого цвета, а периферическая — мясо-красного, шанкр называют кокардным.

Локализация генитальных шанкров у женщин разная: на первом месте по частоте встречаются шанкры больших половых губ (рис. 24-4), на втором — малых, на третьем — задней спайки, на четвертом — на шейке матки, на пятом — в области клитора, входа во влагалище, отверстия мочеиспускательного канала. У мужчин — на головке полового члена, в области препуциального мешка.

Наблюдают экстрагенитальные твердые шанкры (грудная железа, губы, задний проход и так далее) и биполярные — развиваются как на половых органах так и на других удаленных участках кожи (рис. 24-5).

АТИПИЧНЫЕ ШАНКРЫ

Шанкр-панариций

По всем симптомам напоминает настоящий панариций. Проявляется шаровидным вздутием пальца, краснотой кожных покровов, болезненностью и другими признаками. Палец на уровне III фаланги, а нередко и II фаланги сильно припухает. При локализации на II фаланге припухлость имеет вид сосиски, при переходе на III фалангу — приобретает луковичную форму. Палец резко инфильтрирован, твердой консистенции и темно-красного цвета. Боли бьющие, стреляющие, усиливающиеся при прикосновении. На верхушке пальца шанкр в виде неправильного изъязвления — язва углубленная, извилистая, с изгрызанными краями, с дном сероватого или красноватого цвета, воспаленная поверхность иногда усеяна фокусами некроза.

Шанкр-амигдалит (ангинозный)

Миндалина припухшая, красная, твердая. Опухоль доходит до средней линии горла. Боль выражена, иногда отмечают гнусавость голоса. Бывает недомогание, разбитость, лихорадка. Данные симптомы умеренны и держатся недолго. Характерные клинические симптомы для установления диагноза: одностороннее увеличение миндалины, ее незначительная плотность, отсутствие разлитой красноты, подчелюстной и местный лимфаденит.



Рис. 24-6. Первичный период сифилиса. Индуративный отек, фимоз.



Рис. 24-7. Первичный период сифилиса. Паховый лимфаденит.

Индуративный отек

Индуративный отек чаще бывает у женщин. Локализуется в области клитора, больших и малых половых губ; у мужчин — в области препуциального мешка и мошонки. У женщин может быть принят за бартолинит, у мужчин — за фимоз, но отличается резким уплотнением тканей, отсутствием ямки при надавливании пальцем, болезненности, выделений из препуциального мешка (рис. 24-6).

Первичная сифилитическая инфекция включает шанкр и увеличение регионарных лимфатических узлов, собирающих лимфу из пораженной области, содержащей шанкр.

Регионарный лимфаденит может развиваться исключительно в паховых железах с одной стороны или на обеих сторонах (существование анастомозов) (рис. 24-7).

Клинические проявления регионарного лимфаденита чаще всего обнаруживают в последние дни первой недели, следующей за шанкром, или в первые дни второй недели (через 7–10 дней).

Признаки регионарного лимфаденита:

- ✧ достигает умеренного развития;
- ✧ невоспалительного характера, холодный и безболезненный;
- ✧ железы плотноэластические;
- ✧ чаще всего в поражение вовлечены многие железы (от 2 до 6 и более) — «плеяда Рикора»;
- ✧ аденопатия медленно развивается и самопроизвольно разрешается.

Указанные признаки свидетельствуют, что при сифилисе увеличение лимфоузлов происходит не за счет воспаления, а за счет пролиферации лимфоидной ткани и гиперплазии антителообразующих плазматических клеток. Следовательно, термин «лимфаденит» не отражает сущности изменений в лимфатических узлах. На самом деле происходит лимфаденоз.

ОСЛОЖНЕНИЯ ТВЕРДОГО ШАНКРА

Клиническая картина твердого шанкра может изменяться в результате присоединения вторичной инфекции. Решающее значение в возникновении и развитии осложнений имеет ослабление защитных сил организма, хронические заболевания (туберкулез, алкоголизм, наркомания и др.).

У мужчин осложнения шанкра — фимоз и парафимоз. При фимозе половой член резко краснеет, становится болезненным, увеличенным вследствие отека крайней плоти, приобретает колбовидную форму. Крайняя плоть не заворачивается за головку члена, отверстие препуциального мешка становится узким, и из него выделяется жидкий или сливкообразный гной. В одних случаях вздутие не обнаруживает признаков инфильтрации, бывает мягким, в этом случае можно

прощупать уплотнение шанкра. В другом случае развивается разлитая плотность в виде скорлупы, ее сравнивают с полым резиновым шаром. При надавливании в таком случае отмечают треск и выделение гноя с пузырями.

Парафимоз (удавка) — головка полового члена остается обнаженной, сдавлена кольцом отечной и воспаленной крайней плоти на границе разбухшей и синюшной венечной борозды.

У ослабленных лиц, а также в запущенных случаях наблюдают гангренизацию и фагеденизацию твердого шанкра.

При гангренизации твердый шанкр подвергается некротическому распаду, происходит образование струпа грязно-серого, бурого или даже черного цвета, при его отторжении образуется дефект разной глубины (рис. 24-8).

Фагеденизация — повторные вспышки гангренизации, захватывающие всю область твердого шанкра в глубину и в ширину, а также окружающие ткани. Процессы фагединизации могут протекать и без образования струпа (красный фагеденизм) — формируется сочная язва красного цвета, окруженная воспалительным венчиком и выделяющая сукровичную жидкость. Язва захватывает все новые и новые участки ткани. Обширные некрозы могут привести к отторжению части или даже всего пораженного участка. При этом боли отсутствуют.

Причиной гангренизации и фагединизации может быть фузоспириллезный симбиоз Плаута–Венсана.

Вторичный период сифилиса

Первые проявления вторичного сифилиса на коже и слизистых оболочках обычно обнаруживают через 6–8 нед после возникновения первичной сифиломы. Между первичным и вторичным периодом сифилиса не существует резкой границы: первичная сифилома или ее следы (рубчик при язвенной форме твердого шанкра, пигментация на месте шанкра), а также остатки его осложнения (угасающий фимоз, парафимоз, гангренизация, фагеденизация) аналогично лимфадениту нередко сопровождают сыпи вторичного периода. Не существует участка кожных покровов и слизистых оболочек, где не могли бы появиться высыпания (сифилиды) вторичного периода. При этом поражению подвержены и придатки кожи —



Рис. 24-8. Первичный период сифилиса. Гангренозные твердые шанкры.



Рис. 24-9. Вторичный период сифилиса. Остаточные явления гангренозного шанкра.

волосы, ногти. В патологический процесс могут быть вовлечены ЦНС, кроветворные органы, кости, суставы и т.д. (рис. 24-9).

Морфологическое многообразие вторичных сифилидов зависит от индивидуальных особенностей организма, перенесенных или существующих заболеваний, возраста, влияния многих других факторов, как известных (или предполагаемых), так и еще далеко не изученных. Сифилиды полиморфны, однако есть некоторые общие, более или менее закономерно проявляющиеся свойства:

- ✧ повсеместность высыпаний;
- ✧ доброкачественность их течения;
- ✧ безлихорадочность высыпаний;
- ✧ отсутствие субъективных ощущений;
- ✧ появление элементов на клинически не измененной коже;
- ✧ для цвета характерны красные и розовые оттенки (красный, вишневый, медно-красный, желто-красный, синюшно-красный);
- ✧ диссеминация высыпных элементов при вторичном свежем сифилисе и склонность их к группировке при рецидиве (дуги, гирлянды);
- ✧ положительные серологические реакции (комплексная серологическая реакция крови; РМП);
- ✧ быстрое исчезновение и рассасывание сифилидов под влиянием специфической терапии.

В настоящее время в большинстве случаев наступление вторичного периода ничем себя субъективно не проявляет, и высыпания больные замечают случайно. Очень редко появление сифилидов совпадает с легкой головной болью, разбитостью, недомоганием, усталостью, особенно в вечернее время, незначительным повышением температуры тела, отсутствием аппетита.

Особенно следует остановиться на расположении сифилидов. Их расположение повсеместно, однако на одних местах тела сыпь появляется чаще, а на других реже. Ранняя сыпь бывает обильнее, чаще всего заметна на боковых поверхностях груди или живота и только впоследствии — на сгибательных сторонах плеч, предплечий, бедер и голеней. Излюбленная локализация поздних сифилидов вторичного периода (рецидив) — ладони, подошвы, лоб, затылок, граница волосистой части головы и гладкая кожа на ягодицах, на боковых и задних поверхностях голеней, складки кожи.

РАЗНОВИДНОСТИ СИФИЛИДОВ

Различают четыре группы сифилидов кожи и слизистых оболочек: пятнистые, папулезные, везикулезные и пустулезные.

Пятнистый сифилид

Одним из ранних высыпаний во вторичном свежем периоде является розеола. Редко во вторичном периоде ее нет. Именно она чаще всего манифестирует в данном периоде сифилиса. Свежая розеола — пятно без возвышения, без чешуек, без заметного изменения эпидермиса или дермы, эти пятна напоминают брызги. Их размер в среднем составляет 0,5×0,5 мм. Они округлой или элипсовидной формы, не

сливаются между собой, исчезают при надавливании стеклом. Цвет розеолы зависит от длительности их существования. Свежие пятна нежно-розового цвета, цвета персиковых цветков, в этот период они едва заметны. Однако если больного раздеть, то под влиянием холода они становятся видны на побледневшем фоне кожи. В зрелом виде розеолы насыщеннее, более темного розово-красного цвета. В период увядания розеола приобретает желто-розовый оттенок. Длительно существующие розеолы могут полностью не исчезнуть при надавливании, поскольку на их месте возникает желтовато-бурое окрашивание вследствие отложения пигмента от распавшихся эритроцитов. Пятна рассеяны без определенного порядка, многочисленны. Продолжительность их существования без лечения 15–20 дней (рис. 24-10).

Локализация: боковые поверхности живота и грудной клетки, спина, кожа лба и граница волосистой части головы. Различают розеолы конфмоэнс, уртикатa гранулята, геморрагика, в редких случаях встречается шелушащаяся [Талалов И.З., 1933; Антоньев А.А., 1948; Ройтбурд М.Ф., 1970]. Длительность существования свежей сифилитической розеолы без лечения составляет 3–4 нед, иногда меньше (15–20 дней) или, наоборот, больше – до 1,5 мес. У больных вторичным рецидивным сифилисом розеолезная сыпь с розоватым оттенком, блеклая, носит зачаточный характер, ограничиваясь немногочисленными, но крупными элементами (8×8 мм или 1,2×1,2 см). Высыпания склонны к группировке с образованием дуг, фигур, гирлянд.

Эритематозный сифилид слизистых оболочек

На слизистой оболочке полости рта розеола встречается довольно часто, может сливаться в сложные эритематозные участки в области мягкого неба и миндалин. Такие сифилитические эритематозные ангиноподобные высыпания красного цвета с синюшным оттенком, резко ограниченные от нормальной слизистой оболочки, не вызывают субъективных ощущений и не сопровождаются общими явлениями.

Папулезный сифилид

Папулезный сифилид, аналогично сифилитической розеоле – не менее частое проявление вторичного сифилиса; нередко их наблюдают одновременно. Различают несколько разновидностей папул: милиарные лентикулярные, нуму-



Рис. 24-10. Вторичный период сифилиса. Розеолезная сыпь.

лярные, лихеноидные, псориазиформные, вегетирующие, мокнущие гипертрофированные широкие кондиломы.

Лентикулярный сифилид развивается последовательно — появляется несколько папул, затем возникают другие, полное развитие сыпи происходит за 1–2 нед. Сначала папулы мелкие, затем эксцентрически расширяются и в течение нескольких дней достигают наибольшей величины. Сформировавшаяся сыпь может состоять из сотни папул размером с чечевицу (3–5 мм), они выпуклые и выступают над уровнем кожи на 0,5–1 мм. Папулы правильных округлых очертаний, будто вычерченные циркулем, темно-красного или ветчинного цвета, сначала он бывает розовым, затем ярко-красным, еще позже — темно-красным. Реже папула приобретает желтовато-красный цвет, напоминающий цвет меди. Иногда единичные папулы бывают цвета меди, остальные — цвета ветчины.

Папула плотной консистенции, ее можно сравнить с чечевицей, вкрапленной в кожу. Сначала эпидермис блестит вследствие растяжения тканей, но вскоре трескается, становится морщинистым, начинает отделять мелкие чешуйки. Папула принимает двоякий вид: или шелушится по всей поверхности (несильное шелушение), или имеет вид ожерелья, центральная часть остается гладкой и ровной — воротничок Биетта. Папулы постепенно исчезают, становятся более плоскими, рассасываются, и на их месте остаются пигментные пятна.

Папулы могут быть расположены на любых участках кожи: на туловище, конечностях (за исключением тыла кистей), на шее, лице, волосистой части головы и т.д. Существуют излюбленные места локализации, а именно — спина, затылок, около границы волос на голове, лоб — *corona Veneris*, окружность рта. При рецидивном сифилисе папулы группируются в дуги, кольца, гирлянды. Длительность существования папул варьирует от нескольких недель до 2–3 мес.

Различают несколько разновидностей лентикулярного сифилида.

- Себорейный папулезный сифилид (*syphilis papulosa seborrhoica*). Локализуется в области лба на границе с волосистой частью головы в виде венчика (*corona Veneris*), на волосистой части головы, в носогубных складках, на подбородке, в межлопаточной области (участки кожи, богатые сальными железами). Поверхность папул неровная, покрыта желтого или серо-желтого цвета жирными, толстыми корками.



Рис. 24-11. Вторичный период сифилиса, широкие кондиломы половых органов и перианальной области.

- Псориазиформный сифилид (*syphilis papulosa psoriasiformis*). Папулы чаще лентикулярные, на их поверхности появляется скудное пластинчатое шелушение белесовато-серого цвета. Вокруг папул венчик медно-красного цвета, цвет папул темно-красный или цвета ветчины. Псориатическая триада отрицательная, не бывает высыпаний на локтях и коленях.
- Мокнущий папулезный сифилид – широкие кондиломы (*condyloma lata madidans*). Располагаются на участках кожного покрова с повышенной влажностью и потливостью: половых органах, промежности, подмышечных областях, под молочными железами, в складках между пальцами стоп, в углублении пупка, они изменяют свой внешний вид — поверхность мацерируется, мокнет, в связи с этим цвет становится белесоватым (рис. 24-11).

Поверхность эрозируется — эрозивные папулы (*syphilis papulosa madidans erosiva*). Вследствие раздражения папулы разрастаются по периферии, образуют крупные бляшки (рис. 24-12).

Отмечают умеренный зуд. В области заднего прохода, мошонки, на больших и малых половых губах у женщин под влиянием разнообразных раздражителей (трение, выделения и так далее) папулы увеличиваются, сосочки разрастаются, их поверхность становится бугристой, вегетирующей (*syphilis papulosa vegetans*), возникают широкие кондиломы (*condylomata lata*) (рис. 24-13).

На поверхности подобных папул легко обнаружить бледную трепонему, поэтому период подобных высыпаний весьма заразен.

Существует несколько разновидностей папулезного сифилида ладоней и подошв:

- ✧ чечевицеобразный тип (*lenticularis*) — представлен папулами красновато-желтого цвета, плотной консистенции, без воспалительной реакции окружающих тканей. Поверхность папул часто покрывается чешуйками (рис. 24-14);
- ✧ кольцевидный тип (*orbicularis*) — характеризуется кольцами, дугами и другими причудливыми очертаниями. Иногда располагается на ладони с захватом ладонной поверхности пальцев, при этом линия кольца может перескакивать с пальца на палец (рис. 24-15):



Рис. 24-12. Вторичный период сифилиса. Широкая кондилома заднего прохода.



Рис. 24-13. Вторичный период сифилиса. Широкие кондиломы.



Рис. 24-14. Вторичный период сифилиса. Папулы подошв.



Рис. 24-15. Вторичный период сифилиса. Папулы ладоней.



Рис. 24-16. Вторичный период сифилиса. Папулы мошонки.

◇ роговой тип (*clavus syphilitica*) – отличается мощным развитием рогового слоя и напоминает мозоль;
◇ широкий тип (*en nappe*) – проявляется бляшками округлых или неправильных очертаний, диаметр до 6 см, с гиперкератотической, испещренной трещинами поверхностью. Милиан описал кератодермию *punctatum* – папулы беловато-желтого цвета, диаметр 3–10 мм, возвышающиеся на 1–2 мм над уровнем кожи. Просяное зерно как бы внедрено в узкое кратерообразное углубление кожи (рис. 24-16).

Монетовидный папулезный сифилид (*syphilis papulosa nummularis*) – достигает диаметра 1,5–2,0 см, темно-красного цвета, очертания овальные. Чаще представлен небольшим количеством сгруппированных папул, обычно его считают признаком рецидивного сифилиса. Изредка наблюдают случаи, когда в окружности большой папулы есть группа мелких рассеянных элементов – картина, сравниваемая с разорвавшимся снарядом: бризантный, или коримбиформный (*bomben-syphilid, syphilis papulosa corimbiformis*), сифилид. Еще реже встречают так называемый кокардный сифилид (*syphilis papulosa en cocarde*) – большая монетовидная папула, располагающаяся в центре, окружена венчиком инфильтрата из слившихся мелких папул. При этом между центральной папулой и венчиком инфильтрата остается небольшая полоска нормальной кожи.

Очень редко монетовидные папулы в области половых органов, под молочными железами, в подмышечных впадинах вследствие раздражения сливаются между собой в крупные бляшки (*syphilis papulosa en nappe*).

Милиарный папулезный сифилид (*syphilis papulosa miliaris*) – встречают в основном у ослабленных больных вторичным рецидивным сифилисом. Величина папул не превышает размеров макового зерна или булавочной головки. Папулы конической формы, иногда с мелким пузырьком на верхушке. Консистенция папул плотная, цвет красный или красно-бурый. Милиарный папулезный сифилид множественный, чаще сгруппированный, достигает высоты своего развития за 10–15 дней. Высыпания располагаются на туловище и разгибательных поверхностях конечностей, связаны с волосяными фолликулами. Иногда на поверхности отдельных папул формируются чешуйки или роговые шипики. Отличительная особенность милиарного папулезного сифилида – длительность существования. На месте разрешившихся элементов остается нежный, точечный, вдавленный, атрофический рубчик, сглаживающийся впоследствии.

Папулезный сифилид слизистых оболочек

На слизистой оболочке полости рта, особенно по линии смыкания зубов, папулезные высыпания представлены в виде плотных округлых, чаще размером с чечевицу безболезненных элементов, резко ограниченных от нормальной слизистой оболочки и слегка возвышающихся над ней. Поверхность гладкая, ровная, цвет белесоватый, опаловый. Папулы могут эрозироваться. Располагаясь на мягком нёбе или миндалинах, они разрастаются (папулезная ангина). Папулы, локализующиеся на голосовых связках, могут вызывать сужение голосовой щели и осиплость голоса (рис. 24-17, 24-18).



Рис. 24-17. Вторичный период сифилиса. Папулы миндалин.



Рис. 24-18. Вторичный период сифилиса. Папулы языка и твердого нёба.

Везикулезный сифилид

Данная разновидность встречается редко. Сифилид представлен группой пузырьков, расположенных на бляшке красноватого цвета, размер 2×2 см. Пузырьки размером с булавочную головку, имеют серозное содержимое, быстро, в течение нескольких часов, ссыхаются в корочки, в дальнейшем приобретающие слоистый характер. Папуловезикулы располагаются на разных участках кожи. Излюбленные места — туловище и конечности. После заживления остаются пигментные пятна, испещренные мелкими рубчиками. Фурнье утверждал, что везикулезный сифилид не образуется на лице. Однако нами подобный случай описан [Чеботарев В.В. и др., 1998].

Пустулезный сифилид

Пустулезный сифилид встречают лишь у 2–3% больных вторичным сифилисом, обычно он протекает на фоне длительно существующей интоксикации организма, нередко связанной со злоупотреблением алкоголем, гиповитаминозом, наркоманией, а также у ВИЧ-инфицированных.

Различают пять разновидностей пустулезного сифилида: угревидный, оспенновидный, импетигинозный, эктиматозный и рупиоидный. Их отличительная особенность — наличие папулезного инфильтрата вокруг центральной части пустул и корок. Угревидный, оспенновидный и импетигинозный сифилиды чаще возникают при вторичном свежем сифилисе и сочетаются с другими его проявлениями. Сифилитическая эктима и рупия, как правило, симптомы рецидивного сифилиса.

Важно отметить — названия отдельных форм пустулезного сифилида заимствованы из названий дерматозов другой этиологии. Это лишний раз подтверждает, что «сифилис подобен обезьяне», поскольку способен «копировать» некоторые дерматозы и многие заболевания разных органов и систем человека.

Угревидный (*acne syphilitica, syphylis acneiformis*) сифилид напоминает acne vulgaris. Представлен мелкими пустулами конической формы размером с конопляное зерно, сидящих на плотном основании. Пустулы быстро ссыхаются в корочки и образуются папулокорковые элементы. Через 1,5–2 нед корочки отпадают, а инфильтрат медленно рассасывается, большей частью без образования рубца (рис. 24-19).

Импетигинозный сифилид (*impetigosyphilitia*) проявляется папулой, в ее центре через 3–5 дней происходит нагноение с образованием поверхностной пустулы, быстро ссыхающейся в корку. Вследствие просачивания экссудата корка становится слоистой и достигает больших размеров. Иногда образуются бляшки, свободные от корок с сочной красной вегетирующей поверхностью, похожей на ягоды малины — фрамбезиформный сифилид. Л.Н. Машкиллейсон в 1929 г. описал редкую форму импетигинозного сифилида, похожую на глубокую трихофитию — *syphilis Kerionoformis*. Она чаще поражает волосистую часть головы и рубцов, как правило, не оставляет (рис. 24-20).

Оспеновидный сифилид (*varicella syphilitica*) — шаровидная пустула величиной с горошину. Центр ее быстро ссыхается в корочку, в окружности — валик инфильтрации. Количество высыпаний — 10–20. Возникновение новых элементов бывает на протяжении 5–7 нед. Оспеновидный сифилид — редкое явление, он может проявляться на любом участке кожного покрова, преимущественно в области волосистой части головы и кожных складок.

Сифилитическая эктима (*ecthyma syphilitica*) представляет глубокую пустулу, покрытую мощной коркой округлой или овальной формы, величиной до рублевой монеты. Корка как бы погружена в кожу на разную глубину. Под коркой язва с



Рис. 24-19. Вторичный период сифилиса. Папуло-пустулезный сифилид туловища.



Рис. 24-20. Вторичный период сифилиса. Импетигинозный сифилид.

обрезанными краями. Краевой валик инфильтрата багрово-синюшного цвета. Часто корка отстает от краевого валика и видна периферическая полоска язвенной поверхности. Локализация сифилитической эктимы – голени. Комплексная серологическая реакция обычно отрицательная (рис. 24-21).

Сифилитическая рупия (*rupia syphilitica*) по существу – эктимоподобный элемент со своеобразным строением корок. В результате последовательного эксцентрического роста инфильтрата и последующего его нагноения и ссыхания образуется конусообразная, слоистая корка, напоминающая раковину. Локализуется на конечностях. Заживает медленно, рубцом (рис. 24-22).

Эрозивно-язвенный сифилид слизистых оболочек редко диагностируют, часто его принимают за эрозивные папулы. Эрозии округлые, красные или серовато-белого цвета, нередко болезненные. Развитие язвенного процесса начинается с разлитого инфильтрата, быстро распадающегося с образованием болезненных язв, часто повышается температура. Нередко процесс поражает миндалины, это напоминает флегмонозно-язвенную ангину (рис. 24-23).

Кроме указанных сифилидов существуют другие проявления.

Сифилитическое облысение (*alopecia syphilitica*). Обычно появляется во втором полугодии болезни, реже на 3–4 мес после заражения. Существует в течение нескольких месяцев, затем происходит восстановление волос.

Известны две клинические разновидности алопеции: диффузная (*diffusa*) (рис. 24-24) и мелкоочаговая (*areolarie*) (рис. 24-25).

При наличии обеих форм говорят о смешанной алопеции (alopecia mixta) (рис. 24-26). Чаще процесс поражает волосистую часть головы и ее височную область.



Рис. 24-21. Вторичный период сифилиса. Пустулезный сифилид-эктима.



Рис. 24-22. Вторичный период сифилиса. Пустулезный сифилид-рупия.



Рис. 24-23. Вторичный период сифилиса. Эрозивные папулы слизистой оболочки верхней губы.



Рис. 24-24. Вторичный период сифилиса. Диффузная алопеция.



Рис. 24-25. Вторичный период сифилиса. Мелкоочаговая алопеция.



Рис. 24-26. Вторичный период сифилиса. Смешанная алопеция.

Мелкоочаговая алопеция проявляется множеством мелких очагов облысения диаметром 0,8×0,8 см, неправильных округлых очертаний, беспорядочно разбросанных по голове, особенно в области затылка и висков. Такую картину удачно сравнивают «с мехом, изъеденным молью». Патогномонично, что волосы в очаге выпадают не полностью, а частично, то есть происходит их поредение. Не менее типична картина, если алопеция поражает брови и ресницы. Выпадение волос на бровях в виде мелких очагов облысения настолько типично для сифилиса и ни с чем не сравнимо, что это послужило поводом назвать его «омнибусным» или «трамвайным».

Для поражения ресниц характерно их постепенное выпадение и последовательное отрастание, вследствие этого они становятся ступенчатыми: рядом с нормальными ресницами можно видеть короткие — признак Пинкуса (рис. 24-27, 24-28).

На щеках выпадение волос бывает в области губных спаек или губного желобка.

Сифилитическая лейкодерма (*leucoderma syphiliticum*). Чаще отмечают при рецидивном сифилисе. Отличается длительным существованием, несмотря на проводимую специфическую терапию, и может сохраняться даже после окончания лечения сифилиса. Лейкодерму следует рассматривать, по-видимому, как проявление сифилиса, связанное с поражением нервной системы, обусловленное трофическими расстройствами в виде нарушения пигментообразования (гиперпигментация и гипопигментация).

Нельзя считать случайным, что при наличии лейкодермы у больных часто наблюдают специфические изменения спинномозговой жидкости. Преимущественная локализация лейкодермы — шея (ожерелье Венеры) особенно боковая и задняя поверхность, реже — на спине, животе, в подмышечных впадинах.

На пораженных участках сначала появляется гиперпигментация бледно-желтого цвета, затем усиливающаяся и становящаяся более заметной. В дальнейшем на гиперпигментированном фоне возникают депигментированные пятна округлых



Рис. 24-27. Вторичный период сифилиса. Симптом Пинкуса + «автобусный» симптом.



Рис. 24-28. Вторичный период сифилиса. Ступенеобразные ресницы (симптом Пинкуса).

очертаний диаметром 0,5 см и меньше. Пятна располагаются изолированно (пятнистая форма лейкодермы) и лишь в редких случаях могут так тесно соприкасаться друг с другом, что от гиперпигментированного фона остаются лишь небольшие полоски (кружевная, мраморная форма).

Поражение лимфатической системы у больных вторичным сифилисом захватывает главным образом лимфатические узлы. В течение первых месяцев вторичного периода почти всегда все они (ближайшие к первичному сифилитическому склерозу) остаются в разной степени увеличенными. Наибольшей величины они достига-

ют перед самым появлением первых клинических проявлений вторичного сифилиса, нередко, спустя несколько дней и даже 2 нед после их появления. В более поздние сроки вторичного сифилиса они подвергаются наибольшим изменениям. Дольше всего остаются увеличенными шейные и локтевые лимфатические узлы. На шее наиболее заметны лимфатические узлы, находящиеся на заднебоковых ее областях — в борозде трапециевидной мышцы, у основания затылка и сзади за ухом.

Вторичный период сифилиса продолжается в течение 2 лет, это завершающий этап так называемой «заразной» формы сифилиса, или «раннего» сифилиса.

Третичный период сифилиса (*syphilis tertiaria*)

Согласно современным представлениям, данный период может наступить спустя 2 года после заражения. Однако чаще всего у больных с нелеченной сифилитической инфекцией он проявляется на 3–5 году болезни. В.А. Рахманов (1970) проследил появление третичных высыпаний с интервалами десятилетий: в сроки до 10 лет — у 59,9%, до 20 лет — у 26,8%, до 30 лет — у 7,6%, старше 30 лет — у 5,7%.

Третичный сифилис возникает прежде всего при отсутствии специфического лечения или при неполноценном противосифилитическом лечении: прерывание его, употребление в период лечения алкогольных напитков, самолечении, использовании неадекватных схем у больных вторичным рецидивным, скрытым сифилисом и т.д.

Известно, что развитию третичного периода способствуют сопутствующие заболевания, снижающие иммунные силы организма, особенно хронические (туберкулез, болезни соединительной ткани, злокачественные новообразования и другие), острые инфекционные (тиф, дифтерия и другие), интоксикации — бытовые (алкоголизм, наркомания) и профессиональные.

В возникновении третичного сифилиса отмечали роль физической травмы, поскольку именно на этих местах чаще возникают бугорки или гумма.

Признаки третичного сифилиса.

- Локализация на ограниченных участках кожи и слизистых оболочек бугорков — асимметричных, округлых (как бы выбитых долотом), достигающих нескольких десятков, склонных к группировке, а также гумм — единичных крупных узлов.
- Появление в местах наименьшего сопротивления (*lokus minoris resistencia*), например, при циррозе печени — гумма печени, у злостных курильщиков — гумма языка, гортани, у лиц умственного труда — мозга и т.д. Естественно, это наблюдают не всегда, но клиницисты, особенно в XIX в., учитывали данную закономерность.
- Глубоко расположенные сифилиды, поражающие все слои кожи, костную ткань; инфильтрат плотноэластический, склонен к распаду, всегда оставляет след (рубец, рубцовая атрофия).
- Невозможность обнаружения в сифилидах бледной трепонемы, в связи с этим высыпания считают неконтагиозными. Не заразны подобные больные и при половой связи.
- Нередкое поражение в третичном периоде внутренних органов (ЦНС, костной системы, сердечно-сосудистой системы и т.д.).
- Медленное развитие третичных сифилидов на коже и слизистых оболочках, их длительное существование, преобладание пролиферативно-деструктивных явлений, отсутствие субъективных жалоб, повышения температуры тела, относительно быстрое разрешение под влиянием специфического лечения.
- Комплексная серологическая реакция у больных третичной формой сифилиса при наличии высыпаний положительна у 60–70% больных, в скрытой стадии — у 40–50%.

На коже и слизистых оболочках существует три вида сифилидов: бугорковый, гуммозный, третичная розеола.

Бугорковый сифилид (*syphilis tertiaria tuberculosa*)

Бугорковый сифилид — самое частое проявление третичного периода сифилиса. Сначала бугорок можно пропальпировать в виде уплотнения величиной с конопляное зерно, расположенного в дерме, безболезненного и нечетко контурируемого. В дальнейшем размеры его увеличиваются до горошины и больше, границы становятся четкими, возвышается над поверхностью кожи на 1/3–1/4 объема элемента. Цвет сначала темно-красный, синюшно-красный или желтовато-красный, затем становится буроватым, в зависимости от места расположения и давности существования бугоркового сифилида. Поверхность бугорка гладкая, блестящая, консистенция плотная. Бугорки обычно появляются не одновременно, а с некоторыми интервалами (толчками), их количество варьирует от десятка до сотни, иногда может быть больше.

Бугорки существуют несколько месяцев, затем разрешаются, постепенно рассасываясь («сухой» путь) или изъязвляясь (рис. 24-29).

При «сухом» варианте бугорок бледнеет, размягчается, уменьшается, уплотняется, и на его месте образуется плотная склерозированная фиброзная ткань — участок рубцовой атрофии. Кожа длительно остается пигментированной, а затем депигментированной. При изъязвлении бугорка — *syphilis tuberculosa ulcerosa (exulcerans)* ткань размягчается, некротизируется, образуется глубокая язва с отвесными ровными краями овальных или округлых очертаний, повторяющих форму бугорка (как будто вырублена долотом). Дно язвы неровное, покрыто серозно-гнойными некротическими массами, на его месте формируется серозно-гнойно-кровянистая корка, под ней образуется рубец. В центральной части он груб, втянут, а по периферии переходит в атрофию (в месте нераспавшегося инфильтрата). Периферическая часть рубца пигментирована, центральная — депигментирована.

Различают несколько разновидностей бугоркового сифилида — сгруппированный, серпигинирующий, «площадкой» и карликовый.

Сгруппированный бугорковый сифилид (*syphilis tuberculosa aggregata*) — самая частая разновидность среди четырех представленных форм. Бугорки располагаются группой, кучкой, напоминают картину выстрела дробью с близкого расстояния. Весьма важно, что, несмотря на близость расположения друг от друга (фокусность), они не сливаются. Между бугорками всегда есть прослойка здоровой кожи. Локализация — разгибательные поверхности нижних и верхних конечностей, лицо, волосистая часть головы, область спины и поясницы. Поскольку бугорки возникают «вспышками», с интервалом по времени, то у больного они находятся в разной стадии эволюции. При этом можно одновременно наблюдать свежие бугорки, некротизированные элементы, рубец или рубцовую атрофию. Между рубцами или участками рубцовой атрофии видна нормальная кожа. Вместе с фокусностью это создает картину мозаичных рубцов. Мозаичную картину формируют кучность расположения бугорков, наличие нормальных участков кожи между ними, разные размеры бугорков и глубина их залегания, а отсюда и разная по интенсивности пигментация и депигментация.

По мозаичным рубцам много лет спустя можно установить, что пациент перенес в прошлом сгруппированный бугорковый сифилид.



Рис. 24-29. Третичный период сифилиса. Бугорковый сифилид (Слайды Sanam).

Серпигинирующий (ползучий) бугорковый сифилид (*syphilis tuberculosa serpiginosa*) — характерно эксцентричное распространение бугоркового сифилида в одну сторону с захватом больших участков кожи лица, груди, спины, голени и т.д. При этом бугорки сливаются, образуют приподнятый по периферии валик. У нелеченных больных подобный процесс идет многие месяцы и годы.

При эксцентричном росте можно наблюдать три зоны: в центре законченный процесс (рубцы, рубцовая атрофия), к ней примыкают бугорки в стадии некроза, и периферическая зона состоит из свежих бугорков. При линейной серпигинации эти три зоны распространяются в ту сторону, куда «ползет» процесс.

На месте серпигинирующего бугоркового сифилида образуется сплошной мозаичный рубец с фестончатыми краями, неровной, шероховатой поверхностью, неоднородной окраской.

Следует знать, что на сифилитических рубцах никогда вновь не появляются бугорки — «сифилис покидает свои прежние владения».

Бугорковый сифилид «площадкой» (*syphilis tuberculosa en nappe, seu diffusa*) — редкая разновидность, отдельных бугорков не видно, формируется бляшка диаметром 5×6 см, 8×10 см и более, выступает над уровнем кожи, резко ограничена от нее фестончатым краем. Консистенция плотная, цвет буровато-красный, бугорки, формирующие «площадку» разрешаются «сухим» путем или изъязвлением с исходом в рубцовую атрофию или рубец.

При расположении бугоркового сифилида «площадкой» на ладонях и подошвах сначала возникает шелушение, а затем изъязвление.

Карликовый бугорковый сифилид (*syphilis tuberculosa nana*) относят к редким проявлениям этой стадии сифилиса. Название берет начало от небольших размеров морфологических элементов — булавочная головка, просяное или конопляное зерно, цвет темно-красный. Бугорки группируются на небольшом участке кожи спины, живота, конечностей, никогда не изъязвляются, при рассасывании оставляют атрофию кожи. Появляются через 10–20 лет и более с момента заболевания.

Гуммозный сифилид

Гуммозный сифилид, или подкожная гумма (*syphilis gummosa, gumma subcutaneum, syphilis nodosa profunda*), формируется в подкожной жировой клетчатке. Разница между гуммой и бугорком фактически заключается в размерах. Сначала появляется узел размером с кедровый орех, не спаянный с кожей, подвижный, плотный, безболезненный. Затем он увеличивается до грецкого ореха, яйца и более, спаивается с окружающей подкожной клетчаткой и кожей, приподнимаясь в виде опухолеподобного образования. Кожа над гуммой сначала физиологической окраски (иногда напоминает лимонную корку), затем становится красноватой, темно-красной, а в центре — синюшной. Центральная часть истончается, при пальпации можно определить начинающуюся флюктуацию в центре и сохраняющуюся плотность по периферии. В дальнейшем кожа еще больше истончается, и гумма вскрывается, выделяя несколько капель клейкой, тягучей, с крошкообразными включениями жидкости, похожей на гуммиарабик (сок африканского дерева), отсюда и название «гумма». Именно диссонанс между большим размером гуммы и незначительным отделяемым при ее вскрытии — важный диагностический признак. Центральное отверстие быстро расширяется, выделения приобретают более жидкий кровянисто-гнойный или гнойный характер (рис. 24-30).



Рис. 24-30. Третичный период сифилиса. Гуммозный сифилид (Слайды Sanam).

Гуммозная язва округлых очертаний, глубокая, с плотными валикообразными краями, омозолелыми, каллезными. Кожа вокруг застойно-синюшного цвета, дно язвы заполнено зеленовато-желтым омертвевшим инфильтратом — «гуммозный стержень», плотно спаянный с подлежащей клетчаткой. Присутствует неприятный запах. В дальнейшем «гуммозный стержень» постепенно отторгается, дно язвы очищается и медленно заполняется грануляциями. Заживление язвы идет с периферии к центру и грануляции превращаются в рубцовую ткань, на месте гуммы остается втянутый звездчатый рубец правильных, округлых очертаний (штампованный), плотный, гиперпигментированный по периферии, затем депигментированный.

С момента появления гуммы до ее рубцевания проходят месяцы, а при неблагоприятных условиях и годы. В среднем на каждую из стадий — формирования, распада, рубцевания уходит по 2–3 мес и более. Отличительная черта — безболезненность на всех этапах. Болезненность (иногда интенсивная) возникает лишь при расположении узла около и над крупным нервом.

В 60% случаев гуммы бывают одиночными, но может быть несколько гумм на одном участке или в разных областях, располагающихся асимметрично. При близком расположении они сливаются еще до вскрытия, образуя большой крупнобугристый инфильтрат — гумма «площадкой». Затем на этом месте формируются несколько гуммозных язв, сливающихся в одну, нередко почкообразной формы, с плотными фестончатыми краями, неровным дном.

Иногда гумма под влиянием неблагоприятных факторов распространяется не только в ширину, но и в глубину — до фасций, кости, лимфатических узлов, других тканей — «иррадиирующая», «мутилирующая» гумма, приводящая к обезображиванию, нарушению функции органа, ликвидации частей тела — носа, глаза, губы, полового члена и т.д.

Кроме распада гуммы бывает и другой путь разрешения — «сухой». В этих случаях происходит замещение инфильтрата фиброзной соединительной тканью с образованием рубца или атрофии.

Очень редко гумма может превратиться в плотный узел за счет пропитывания известковыми солями и инкапсуляции соединительной тканью. Она становится деревянистой и навсегда остается в подкожной клетчатке в виде подвижной опухоли.

Иногда гуммозные язвы осложняются вторичной пиогенной инфекцией, рожистым воспалением, может возникнуть слоновость, особенно при локализации гуммы на голенях, бывают, хотя и редко, гангренозные и фагеденические процессы.

Локализация гумм чаще всего на передней поверхности голени, бедра, в области грудины, плеча, предплечья, на кистях, носу, на лице, в пахово-бедренной области, на половом члене.

Третичная розеола, или третичная эритема (*roseola tardiva, erythema terciarium tardivum*)

Описана Фурнье, наблюдавшим 29 подобных случаев. Основные признаки третичной розеолы по Фурнье:

- ограниченность и скудность высыпаний;
- крупные размеры отдельных эритематозных высыпаний;
- конфигурацию в виде дуг, гирлянд, колец;
- излюбленную локализацию, симметричность;
- медленное хроническое течение.

Диаметр колец при третичной розеоле до 5–15 см, бледно-розового цвета, очертания правильные. Они расположены чаще на туловище, пояснице, бедрах, ягодицах. Иногда на поверхности возникает необильное шелушение, а при регрес-

се — мягкая атрофия нередко сочетается с карликовым бугорковым или гуммозным сифилидом.

Установлению правильного диагноза помогает комбинация третичной розеолы с другими проявлениями третичного сифилиса.

ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК У БОЛЬНЫХ В ТРЕТИЧНОМ ПЕРИОДЕ СИФИЛИСА

Чаще всего наблюдают гуммозные поражения. Излюбленная локализация — полость рта, носа, зева и глотки с переходом на подлежащие ткани, это приводит к тяжелым разрушительным процессам в надкостнице и кости. Нередко возникает перфорация твердого неба или носовой перегородки с нарушением приема пищи (попадает в полость носа) и произношения слов (гнусавый голос). К тяжелым последствиям также могут приводить обширные рубцы в области зева.

Перфорация костной части носовой перегородки, продолжающийся распад костной ткани приводят к образованию седловидного носа — верхняя часть носа западает, а кончик его оттягивается кверху.

Разрушение на границе хрящевой и костной части носа приводит к западению нижней части носа — «лорнетный нос» (*noz en lornet*).

При поражении мягкого неба заметен ограниченный инфильтрат синюшно-красного цвета, быстро изъязвляющийся с глубоким распадом.

Бугорковый сифилид также может быть на слизистой оболочке мягкого и твердого неба. При его вскрытии образуются глубокие язвочки, оставляющие после заживления глубокие втянутые рубцы белого цвета.

Поражение языка:

- ✧ гуммозный или узловатый глоссит (*glossitis gummosa*);
- ✧ диффузный склерозный или интерстициальный глоссит (*glossitis sclerosa*).

Для гуммозного глоссита характерно появление в толще языка безболезненного, увеличивающегося в размере узла, проходящего все стадии развития гуммы с типичными проявлениями и исходом в рубец, нередко с деформацией языка.

Диффузная инфильтрация языка — более тяжелая форма, патологический процесс захватывает соединительную ткань подслизистого и мышечного слоя языка на всем протяжении или на обширных участках с дальнейшим склерозированием. Язык увеличен, плотный, малоподвижный, видны оттиски зубов.

Поверхность языка неровная, образуется глубокая центральная и поперечные трещины. Нитевидные сосочки языка исчезают, слизистая оболочка на этом месте гладкая и блестящая. В других местах она утолщена, белесоватого цвета.

Эволюция диффузной инфильтрации заканчивается развитием разлитой, плотной склерозированной соединительной ткани с последующим уменьшением объема языка, но нарастанием уплотнения.

Скрытый сифилис

Скрытым сифилисом принято называть период характеризующийся отсутствием у пациента признаков заболевания (высыпаний на коже и слизистых оболочках, висцеральных проявлений, изменений нервной системы, опорно-двигательного аппарата), но наличием положительных серологических реакций. Замечено, что в период начала эпидемии сифилиса преобладает первичный и вторичный сифилис, при угасании — скрытый. Удельный вес последнего в 2005 г. составил 45,8% среди других форм.

Кроме эпидемических закономерностей причинами скрытого сифилиса может быть употребление антибиотиков, воздействующих на бледную трепонему (пенициллиновый, тетрациклиновый, эритромициновый ряд и другие) в порядке самолечения, при лечении интеркуррентных заболеваний по назначению врача. Не исключено влияние цист-форм бледной трепонемы и других еще не известных нам причин.

Различают сифилис скрытый ранний со сроком инфицирования до 2 лет, сифилис скрытый поздний — срок инфицирования более 2 лет и сифилис скрытый недифференцированный (неуточненный), когда сроки заражения определить невозможно.

РАННИЙ СКРЫТЫЙ СИФИЛИС

Ранний скрытый сифилис по срокам охватывает период от первичного серопозитивного до вторичного рецидивного, но без клинических признаков. В связи с таким временным промежутком его относят к заразным формам и по отношению к контактным лицам применяют все протиэпидемические мероприятия.

В любой момент, в том числе после начала специфической терапии, у пациента могут возникнуть клинические проявления сифилиса. Эти же или другие симптомы могли быть и раньше, больной их замечал, но к врачам не обращался.

Для решения вопроса о подтверждении диагноза скрытого раннего сифилиса могут помочь следующие факты.

Конфронтация — выяснение наличия факта интимной близости между предполагаемыми половыми партнерами возможных клинических стигм — ранних проявлений инфекции. Если у полового партнера установлен диагноз активной формы сифилиса, то почти с абсолютной вероятностью можно ставить диагноз раннего скрытого сифилиса (при сроке контакта до 2 лет). При этом в зависимости от конкретной ситуации больной скрытой формой сифилиса мог быть и пострадавшим, и источником заражения.

С помощью анамнеза выясняют возможные сроки инфицирования, частоту и продолжительность половых контактов, наличие случайных половых связей, каких-либо язвочек на половых органах и сыпей на теле и слизистых оболочках, возможного выпадения волос в области головы головы, бровей, ресниц в течение 2 лет. Уточнить, не принимал ли пациент по какому-либо поводу антибиотики и не отмечал ли спонтанного повышения температуры, не переливали ли ему кровь, не являлся ли он донором. Когда обращался на прием к врачу, не находился ли в стационаре. Последнее сопровождается исследованием крови на сифилис, в том числе у женщин, поступающих на прерывание беременности (комплексная серологическая реакция, ИФА или РПГА).

Обнаружение на половых органах застарелых рубчиков или уплотнений может свидетельствовать о ранее существовавшем твердом шанкре, особенно при выявлении остаточных признаков пахового лимфаденита. Установление наличия или отсутствия полиаденита.

Проанализировать титр реагинов при положительных серологических реакциях: у данной категории лиц чаще бывает РМП в титре 1:8; 1:16. Однако при недавнем заражении титр может быть низким.

РИФ, ИФА, РИБТ, РПГА дают резкоположительные результаы. Однако если это начало заболевания, то РИБТ может быть отрицательной.

Некоторое значение имеет возраст пациентов (чаще до 35 лет — группа риска), но мы наблюдаем больных и в возрасте 85 лет.

Проследить за ответной реакцией на начало специфического лечения — возникновение реакции Лукашевича–Герксгеймера (повышение температуры тела, недомогание и др.)

Проанализировать снижение титра реагентов, сроки негативации. При использовании в стационаре бензилпенициллина дальнейшая динамика снижения титра реагинов и негативация, как правило, наступали быстро. Что же касается больных, леченных бензатин-бензилпенициллином, то этого, к сожалению, не происходит, особенно если сроки инфицирования были свыше 6 мес.

Подспорьем для установления диагноза сифилиса может служить исследование спинномозговой жидкости, для этой категории лиц оно необходимо. Наличие

асимптомного менингита было бы доказательством диагноза, а другие выраженные изменения при консультации невропатолога могли перевести больного в другую категорию болезни.

Чем на большее количество из указанных девяти пунктов сведений получен положительный ответ, тем выше вероятность диагноза скрытого раннего сифилиса.

ПОЗДНИЙ СКРЫТЫЙ СИФИЛИС

В эпидемиологическом отношении больные в данный период, как правило, не опасны. Однако если граница между скрытым ранним и скрытым поздним периодом лежит в пределах от 2 до 3 лет, то заразность для окружающих возможна.

Чаще всего таких лиц выявляют при поступлении в стационар по поводу соматических заболеваний, на операцию в глазное (катаракта), неврологическое отделение и т.д.

Установление диагноза позднего скрытого сифилиса значительно сложнее, чем раннего. У этой категории пациентов (чаще возраст старше 50–60 лет) могут быть сопутствующие заболевания (и не одно!), обусловливающие ложноположительный характер серологических реакций, а у половых партнеров, как правило, сифилиса нет.

В определенной степени установлению правильного диагноза помогают данные анамнеза, описанные выше.

Титр реагинов обычно низкий 1:2; 1:4, но не исключен и высокий, а РИФ, ИФА, РИБТ, РПГА резко положительные.

Отсутствие реакции Лукашевича–Герсгеймера в начале специфической терапии.

Поздняя негативация серологических реакций, замедленное снижение реагинов в РМП.

СКРЫТЫЙ НЕУТОЧНЕННЫЙ СИФИЛИС

Данный диагноз устанавливают, если ни врач, ни больной не могут определить ни обстоятельств, ни сроков заражения. Подобный диагноз фигурирует не более чем у 2–4% больных сифилисом.

При установлении диагноза скрытого сифилиса, особенно позднего и неуточненного, весьма важно понимание врачом возможности наличия у обследуемых ложноположительных несифилитических серологических реакций, биологической неспецифической позитивности комплекса серологических реакций (РМП).

Для решения вопроса о достоверности положительный комплекс серологических реакций (РМП), свидетельством сифилиса или ложноположительных несифилитических серологических реакций необходима постановка ИФА, РПГА или РИФ, РИБТ. Следует помнить, что и они могут быть неспецифическими.

Надежный метод — определение IgM — FTA 19S, однако он дорогостоящий, и в практической работе его пока не используют.

Поражение нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой системы, внутренних органов, опорно-двигательного аппарата у больных сифилисом

НЕЙРОСИФИЛИС

Наблюдения сифилиса нервной системы относят к XVI в. Именно в это время появились первые сообщения о параличах у сифилитических больных [Ульрих ван Гуттен, 1519].

Уже в 1903 г. R. Ravaut сообщил об изменении состава спинномозговой жидкости на ранних стадиях сифилиса. Открытие бледной трепонемы, обнаружение ее в ЦНС у больных прогрессивным параличом и спинной сухоткой подтвердили мнение о связи между этими поражениями и сифилисом [Noguchi N., 1913; Moore Y., 1947].

Проблема нейросифилиса всегда занимала внимание отечественных исследователей. Актуальной она оставалась в военные и послевоенные годы (1941), ибо многие больные в тот период в силу определенных обстоятельств получали неполноценное лечение, это привело к возникновению у них форм специфических поражений нервной системы. В дальнейшем интерес к нейросифилису угас. В условиях резкого роста заболеваемости сифилисом, снижения жизненного уровня населения, процветания алкоголизма и наркомании сформировались все предпосылки для возникновения специфического поражения нервной системы. И действительно, за последнее пятилетие в литературе уже появилось значительное количество публикаций об отдельных случаях нейросифилиса и материалов, обобщающих его современное течение [Романенко Г.Ф. и др., 1995; Конюхова К.А. и др., 1998; Лосева О.К., Тахтомышева Э.Ш., 1998].

В недалеком прошлом (до вспышки, начавшейся в 1992 г.) на фоне общего снижения количества больных сифилисом уменьшалась заболеваемость нейросифилисом, отмечали более мягкое его течение с небольшим количеством симптомов, выявляемых случайно на приеме у других специалистов. К сожалению, в настоящее время многие авторы описывают тяжелое течение инфекции, весьма разнообразные проявления, возникновение нейросифилиса даже у больных, получивших полноценное специфическое лечение [Красносельских Т.В., Соколовский Е.В., 1998; Мавлютова Г.И. и др., 1998]. Следует также отметить, терапия данных форм сифилиса бензилпенициллином, проникающим через гематоэнцефалитический барьер, была эффективна. В последние же 5–6 лет в основном используют препараты бензатин-бензилпенициллина, недостаточно проникающие в спинномозговую жидкость. В прежние годы преобладали мезенхимные формы раннего нейросифилиса и среди них асимптомный менингит, выявляемый при исследовании спинномозговой жидкости [Романенко Г.Ф. и др., 1976]. В современных условиях также преобладают мезенхимные формы, но при их многообразии чаще всего все же возникают менинговаскулярные поражения головного мозга [Олисов А.О. и др., 1999; Разнатовский И.М. и др., 1996].

В последние годы возрастает количество больных сифилисом на фоне ВИЧ-инфекции. У данной категории лиц может возникать реактивация сифилитической инфекции в ЦНС даже после проведенной пенициллинотерапии [R. Crinsberg, Y. Nitzan, 1992].

Непременное условие установления диагноза раннего нейросифилиса – исследование спинномозговой жидкости, также его необходимо делать для установления критерия излеченности.

У больных нейросифилисом процесс часто поражает орган зрения (склерит, эписклерит, ретинит, увеит, отслойка сетчатки и другие), однако у 80% этой категории лиц изменения в спинномозговой жидкости могут отсутствовать [Bialasievicz A., Dommer S., 1991; Deschenes J. et al., 1992].

Появление новых методов исследования, в частности, транскраниальной допплерографии, позволяет на ранних этапах выявить нарушения мозговой гемодинамики [Прохоренков В.И. и др., 1998].

Согласно МКБ-10 (раздел про заболевания передающиеся половым путем) патология нервной системы как осложнение сифилиса представлена в отдельных классах, относящихся к основному заболеванию.

- A50 Врожденный сифилис.
  - ◊ A50.0 Ранний врожденный сифилис с симптомами.

◊ A50.1 Ранний врожденный сифилис скрытый.
◊ A50.2 Ранний врожденный сифилис неуточненный.
◊ A50.3 Позднее врожденное сифилитическое поражение глаз.
◊ A50.4 Поздний врожденный нейросифилис [ювенильный нейросифилис].
◊ A50.5 Другие формы позднего врожденного сифилиса с симптомами.
◊ A50.6 Поздний врожденный сифилис скрытый.
◊ A50.7 Поздний врожденный сифилис неуточненный.
◊ A50.9 Врожденный сифилис неуточненный.

• A51 Ранний сифилис.
◊ A51.0 Первичный сифилис половых органов.
◊ A51.1 Первичный сифилис анальной области.
◊ A51.2 Первичный сифилис других локализаций.
◊ A51.3 Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек.
◊ A51.4 Другие формы вторичного сифилиса.
◊ A51.5 Ранний сифилис скрытый.
◊ A51.9 Ранний сифилис неуточненный.

• A52 Поздний сифилис.
◊ A52.0 Сифилис сердечно-сосудистой системы.
◊ A52.1 Нейросифилис с симптомами.
◊ A52.2 Асимптомный нейросифилис.
◊ A52.3 Нейросифилис неуточненный.
◊ A52.7 Другие симптомы позднего сифилиса.
◊ A52.8 Поздний сифилис скрытый.
◊ A52.9 Поздний сифилис неуточненный.

• A53 Другие и неуточненные формы сифилиса.
◊ A53.0 Скрытый сифилис, неуточненный как ранний или поздний.
◊ A53.9 Сифилис неуточненный.

Гумма сифилитическая; сифилис (поздний); сифилома (все относят к ЦНС).

Таким образом, в МКБ-10 клинически манифестный НС включен в рубрику A52.1, асимптомный НС — в рубрику A52.2, нейросифилис неуточненный — в рубрику A52.3.

В нашей стране существует клиническая классификация нейросифилиса, учитывающая давность сифилитической инфекции, характер патоморфоза и ведущие клинические проявления изменений в нервной системе, хронологически не совпадающие с обычной периодизацией сифилиса.

Нейросифилис принято делить на две основные формы — ранний мезенхимный и поздний паренхиматозный. При мезенхимном нейросифилисе выделяют начальный период, наблюдаемый при свежих формах болезни, и поздний, развивающийся спустя 3 года после заражения. С учетом этих данных всем больным с активными формами сифилиса, а тем более с поздними, необходимо тщательное неврологическое обследование. Особое внимание следует уделить изучению рефлекторной сферы, состоянию зрачков, спинномозговой жидкости. Паренхиматозные формы возникают спустя много (5–10–15 и более) лет после заражения, характерно медленное, длительное течение, дегенеративные изменения в тканях.

Ранние формы

Нейросифилис мезенхимы

На ранних стадиях сифилиса преобладают мезенхимальные формы, включая поражения оболочек мозга, сосудов, проявляясь в виде различных вариантов, в том числе скрытого, острого генерализованного, подострого (базального) и других, характеризуясь сильными головными болями, шумом в ушах, головокружением, перемежающими болями в разных частях тела с инсомнией, подавленностью настроения, потерей аппетита. Может наблюдаться деформация зрачков, вялость

зрачковых реакций на свет, сглаженность носогубных складок, анизорефлексия, расстройство поверхностных видов чувствительности по корешковому типу на туловище и конечностях. Эти изменения обычно выражены нерезко, их можно выявить лишь при внимательном обследовании с применением функциональных проб. Нередко поражения носят характер моносимптома (только зрачковые нарушения, поражение отдельных черепных нервов, изменения только в рефлекторной и чувствительной сфере). В спинномозговой жидкости 45–60% больных наблюдают умеренный лимфоцитоз, положительные глобулиновые реакции, некоторое повышение содержания белка, слабоположительный или положительный комплекс серологических реакций (РМП). Изменения нарастают по мере увеличения давности заболевания от первичного ко вторичному рецидивному сифилису.

Возможно продуктивное воспаление в форме диффузной или ограниченной гуммозной инфильтрации (в третичном периоде).

Ранний асимптомный (латентный) сифилитический менингит (ликворсифилис) относят к изменениям в спинномозговой жидкости при отсутствии клинических симптомов менингита. Наблюдают у больных с заразными и скрытыми формами сифилиса. Жалоб больные не предъявляют. Неврологические симптомы отсутствуют. Тем не менее, спинномозговая жидкость изменена при сифилисе первичном у 2,5–21%, вторичном свежем — у 20–32%, вторичном рецидивном — у 30–69% лиц. Наблюдают плеоцитоз, содержание белка варьирует, комплекс серологических реакций положительный у 20% больных.

Отсутствие объективных изменений в неврологическом статусе затрудняет диагностику асимптомного менингита. Н.А. Яковлев и соавт. (2001) обратили внимание, что 14% больных предъявляли жалобы на умеренную головную боль или тяжесть в голове, усиливающиеся по ночам. Болевые ощущения разной локализации и интенсивности (в области лица, шеи, конечностей, грудной клетки, живота) присутствовали в жалобах 22% больных.

Сифилитический менингит — серозное воспаление мягких мозговых оболочек с возможным вовлечением черепных нервов. Иногда вследствие сифилитического артериита возникают неврологические симптомы.

Чаще развивается на первом году заболевания с наличием высыпаний вторичного рецидивного сифилиса. Острое начало с повышения температуры тела до 38–39 °С, сильная головная боль, тошнота, рвота, нередко светобоязнь. Отмечают ригидность мышц затылка, симптом Кернига, иногда Бабинского.

При базиальной форме нарушаются функции черепных нервов; при конвекситальной менингит сопровождается судорожными припадками и психическими нарушениями; отмечают также острую сифилитическую гидроцефалию с застойными явлениями на глазном дне.

Сифилитический менингомиелит (острый сифилитический цереброспинальный менингит) наблюдают редко, в 0,5–4% случаев. Процесс развивается с внезапного повышения температуры внезапное повышение температуры до 37,5–38 °С. Иногда этому предшествует головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, рвота, формируется гиперестезия кожных покровов, возникают менингеальные симптомы Кернига, Бабинского, Россолимо, диагностируются ригидность затылочных мышц, паралич черепных нервов, психические нарушения, иногда эпилептиформные припадки. В спинномозговой жидкости: лимфоцитоз от нескольких десятков до 1000 клеток в 1 мм^3, содержание белка повышено от 0,6 до 1,2%, комплекс серологических реакций положительный (иногда отрицательный).

Ранний диффузный менинговаскулярный сифилис развивается обычно на третьем году болезни, но пик встречаемости — на 7-м. Беспокоят: головная боль, головокружение. При поражении основания мозга наблюдаются изменения со стороны слухового, зрительного, глазодвигательного, лицевого нервов. При лока-

лизации в выпуклой поверхности мозга развивается эпилепсия эпилепсия, монопарезы и гемипарезы, афазия; при вовлечении спинальных корешков отмечается наличие симптомов менингомиелита с нижней параплегией. В спинномозговой жидкости: лимфоцитоз — 50–500 в 1 мм³, белок — 0,5–1,5%, комплекс серологических реакций (РМП) положительный, реакция Ланге изменена у 90% (возможна паралитическая кривая).

При поражении сосудов головного мозга преобладают церебральные симптомы, при поражении спинного мозга — спинальные проявления менинговаскулярного сифилиса.

При церебральной форме доминируют ишемические нарушения мозгового кровообращения, сопровождаемые ишемическим инсультом и субарахноидальными кровоизлияниями.

При спинальной форме развивается инфаркт спинного мозга, чаще в зоне кровообращения передней спинальной артерии.

Поздние формы

- К поздним вариантам сифилитического поражения головного мозга относят::
  - ◊ сифилитическую гидроцефалию: больные жалуются на головную боль, тошноту, рвоту, имеют выраженную симптоматику застойных сосков зрительных нервов, базального менингита, эпилептиформных припадков, афазии и др.;
  - ◊ базальный менингит сопровождается поражением глазодвигательного, зрительного, отводящего, слухового, черепных нервов с возможным вовлечением мостомозжечкового угла и нарастающей глухотой, головокружением, атаксией, нистагмом;
  - ◊ для менингита выпуклой поверхности мозга характерны припадки эпилепсии, моноплегии и гемиплегии, афазии, кортикальные расстройства чувствительности, психомоторное возбуждение. В спинномозговой жидкости наблюдают: лимфоцитоз, увеличение количества белка, глобулиновые реакции и положительную реакцию Вассермана. В реакция Ланге чаще преобладают реакции, характерные для сифилиса мозга, реже — с наличием паралитических типа и весьма редко — менингеальных признаков.
- **Поздний сифилитический спинальный менингит.** Бывает в двух формах:
  - ◊ менингорадикулит с корешковыми болями, гиперестезией, корешковыми расстройствами чувствительности, вялыми параличами с атрофией соответствующих мышц и арефлексией, при этом чаще процесс поражает задние корешки);
  - ◊ менингомиелит, пр котором к корешковым симптомам присоединяются признаки поражения спинного мозга: парапарезы, параплегии, парестезии и расстройства функций органов малого таза).

Изменения спинномозговой жидкости аналогичны поражению головного мозга.

- **Поздний сифилитический асимптомный менингит.** Возникает после двух лет заболевания. Характеризуется вялым течением, жалоб больные не предъявляют, неврологические симптомы отсутствуют. Спинномозговая жидкость: лимфоцитоз до 200 клеток в 1 мм³, небольшое увеличение белка, реакция Вассермана положительная.
- **Гуммы головного и спинного мозга.** Встречают относительно редко. Больные предъявляют жалобы на головную боль, тошноту, рвоту, выявляют признаки нарастающего внутричерепного давления. В спинномозговой жидкости выявляют умеренный лимфоцитоз, значительное увеличение белка, реакция Вассермана положительная.
- **Поздний васкулярный сифилис головного и спинного мозга** (встречается редко). Возникает у людей молодого и среднего возраста с появления жалоб

на головокружение, парестезии, эпилептические припадки. Неврологическая симптоматика характеризуется моноплегиями, гемиплегиями или параплегиями, сочетанием общемозговых и очаговых симптомов, повторными инсультами. В спинномозговой жидкости незначительные изменения.

- **Поздний диффузный менинговаскулярный сифилис**. Развивается медленно, проявляясь головными болями, невротическим состоянием с поражением черепных нервов, пирамидными симптомами, расстройствами чувствительности по корешковому типу. В спинномозговой жидкости наблюдают лимфоцитоз 10–30 клеток в 1 мм^3, белок – 0,3–0,6%, реакция Вассермана положительная (у 70% больных). Параметры реакции Ланге соответствуют паралитической кривой.

Паренхиматозный нейросифилис

- **Спинная сухотка**. Поздние проявления органического характера проявляющиеся поражением спинного мозга, определяемым как классические жалобы в виде «стреляющих» болей, парестезии, приступообразных болей во внутренних органах. Неврологическая симптоматика проявляется нарушением чувствительности, сухожильных рефлексов, координации движения. Характерно замедленное восприятие болевых раздражений, понижение чувствительности при давлении на внутренние органы, на ахиллово сухожилие (симптом Абади), на глазные яблоки (симптом Хинеля), температурная гиперестезия. Нарушение глубоких видов чувствительности (вибрационная, дискриминационная, мышечно-суставное чувство) чаще на нижних конечностях. Выпадение коленных, ахилловых рефлексов (иногда только с одной стороны или один из рефлексов), статическая (положительный симптом Ромберга) и двигательная (изменение пальце-носовой, пяточно-коленной пробы, нарушение походки) атаксия, недержание мочи и кала, снижение половой функции, артропатия, остеопатия, прободающие язвы подошв, дистрофия зубов, ногтей. Поражение глазодвигательного, зрительного и слухового нервов. Подчеркиваем наличие симптома Аргайлла Робертсона. Это один из наиболее ранних и постоянных признаков специфического поражения нервной системы. Наблюдают также первичную, прогрессирующую атрофию зрительных нервов. В спинномозговой жидкости выявляют лимфоцитоз до 60–100 в 1 мм^3, белок – до 1,5%. Высокий уровень глобулиновых белков и положительная реакция Вассермана (у 70% больных). Реакция Ланге – кривая по паралитическому типу.
- **Прогрессивный паралич**. Жалобы: падение трудоспособности, раздражительность, забывчивость, плохое настроение, головная боль, плохой сон. Симптомы: больные становятся грубыми, нетактичными, эротичными. Развиваются интеллектуальные расстройства (снижение памяти, счета, способности правильно оценивать обстановку, нелепые поступки). Прогрессивное слабоумие. Возможен бред величия, психомоторная активность. Симптом Аргайлла Робертсона, анизорефлексия, эпилептиформные припадки (возникают внезапно и могут бесследно исчезнуть в течение нескольких часов или 1–2 дней). В начале болезни – повышенный аппетит, ожирение, сменяющиеся затем паралитическим маразмом (похудение, трофические нарушения – отеки, пролежни, ломкость костей, атрофия мышц). Спинномозговая жидкость: лимфоцитоз до 100 в 1 мм^3, увеличение содержания белка до 1,2% и более. Глобулиновые реакции положительные, реакция Вассермана – положительная (в 100%). Реакция Ланге – паралитический тип кривой.
- Табопаралич. Жалобы и симптомы, характерные для прогрессивного паралича и спинной сухотки. Спинномозговая жидкость: изменения см. прогрессивный паралич.

ДИАГНОСТИКА

При установлении диагноза необходимо учитывать изменения в течении нейросифилиса, произошедшие за последние годы. Заболевание у многих больных длительное время протекает малосимптомно. Почти не встречаются нейрорецидивы, острый лихорадочный менингит, ранние сосудистые формы, сифилитический полиневрит.

При раннем поражении нервной системы в основном обнаруживают ранний менингит. В третичном периоде — базальный менингит с вовлечением в процесс ограниченного числа черепных нервов и асимптомный менингит. Самые постоянные неврологические симптомы: анизокория, деформация зрачков, диссоциация реакции зрачков на свет, аккомодация и конвергенция.

При васкулярном сифилисе чаще наблюдают легкий пирамидный симптомокомплекс. Значительно «мягче» стало течение спинной сухотки и прогрессивного паралича. Тем не менее наряду со стертыми формами продолжают регистрировать больных с тяжело протекающим ранним и поздним нейросифилисом, приводящим к инвалидности и летальности.

Все вышесказанное в достаточной степени обусловливает необходимость тщательного неврологического обследования всех больных сифилисом, исследования их спинномозговой жидкости. Ранняя диагностика мезенхимных форм нейросифилиса обеспечивает своевременное и эффективное лечение, профилактику поздних форм нейросифилиса.

Поражение разных органов и систем у больных сифилисом

Изменение органов и систем может произойти у больных разными формами сифилиса, однако в первичном периоде это казуистика, у пациентов с вторичной формой они протекают «доброкачественно», разрешаясь, как правило, без последствий на фоне специфической терапии; у лиц с третичным сифилисом эти изменения поддаются указанной терапии, но при вовлечении жизненно важных органов или нерациональном лечении исход может быть непредсказуемым.

ПЕРВИЧНЫЙ ПЕРИОД

Изменения внутренних органов в первичном периоде сифилиса бывают очень редко. В основном наблюдают изменения кроветворной системы. Спустя 1–1,5 мес после появления твердого шанкра при исследовании формулы крови может быть уменьшение количества эритроцитов и тромбоцитов, лейкоцитоз, моноцитоз, увеличение СОЭ. Редко отмечают боли в области печени, диспепсию, нефропатии.

ВТОРИЧНЫЙ ПЕРИОД

Поражение опорно-двигательной системы

В основном наблюдают поражение костей, суставов, сухожильных влагалищ и мышц. В настоящее время встречают редко.

Поражение костей чаще наблюдают у женщин. В процесс сначала вовлекаются кости черепа, затем берцовые, ребра и грудина. Поражение проявляется в форме воспаления надкостницы, утолщения кости или только болями в костях.

Для воспаления надкостницы характерно образование небольшого плоского возвышения на кости, оно достаточно ограниченно, размер 1,5–2,0 см, тестоватой или более твердой консистенции, при надавливании на возвышение отмечается острой болезненностью.

Утолщения костей образуют возвышение над поверхностью кожи в виде бугристости, бородавчатых образований высотой несколько миллиметров, а ширина у основания составляет несколько сантиметров. Данный выступ характеризуется

плотностью костной ткани и весьма болезнен, особенно при движении, надавливании значительно усиливается боль; обыкновенно боль мучительна под влиянием теплоты постели. Выступы существуют несколько недель, затем уменьшаются, вместе с ними стихает и боль. Оставшиеся возвышения могут быть причиной повторяющихся время от времени болевых приступов.

Костные боли иногда встречаются без объективных симптомов. При надавливании в определенных местах кости боль нарастает. Такие области обычно расположены на костях, лежащих непосредственно под кожей и рядом с сухожилиями. Костные боли костей черепа наблюдают чаще всего, реже бывают боли грудины. Весьма тягостны для пациентов боли в области ребр или хрящей, поскольку они усиливаются при дыхании, особенно при кашле.

Суставы при вторичном сифилисе поражаются реже, чем кости. Проявиться это может в виде водянки, воспаления и болей в суставах.

Водянка суставов протекает обыкновенно без болей. Отмечают чувство стеснения в суставе. Водянку чаще наблюдают в коленном суставе.

Воспаление суставов встречается редко. В этих случаях припухлость коленного или голеностопного суставов немного видна, но сами они не теряют формы. Ткани не изменяются или слегка краснеют. Лихорадка отсутствует. Боль усиливается ночью.

Суставные боли усиливаются в покое и стихают при движении, чаще в больших суставах.

Поражение влагалищ сухожилий встречают редко, проявление — водянка или воспаление.

Мышцы — наблюдают убыль мышечной силы, атрофии, дрожание и боли в мышцах. Чаще в процесс вовлекаются мышцы бедер, голеней. Боли усиливаются ночью.

Поражения пищеварительной системы

Во вторичном периоде сифилиса поражение желудка и кишечника определяют термином «гастросифилис», проявляющийся диспептическими расстройствами, булемией и желтухой.

По данным Н.П. Горбунова, Ю.Э. Русака (2001) поражение желудка у больных со вторичным сифилисом подтверждалось клиническими симптомами, положительными серологическими реакциями на сифилис; гистологическим исследованием пораженной слизистой оболочки желудка, отсутствием или незначительной положительной динамикой репаративного процесса после назначения специфической антибиотикотерапии.

Сифилитический гепатит сопровождается увеличение печени, повышением температуры, развитием желтухи и ухудшением общего состояния. В крови повышается уровень билирубина, в моче — желчные пигменты и уробилин. По мнению Г.Ф. Романенко и др. (1976) уместно выделение раннего диффузного гепатита как специфического поражения сосудов и околососудистой ткани печени, как неспецифическое (токсико-аллергическое) поражение печени.

Поражения сердечно-сосудистой системы

Проявляется в поражении сосудов и изменении клеточного состава крови.

Нарушения системы кровообращения зависят от интоксикации, органной патологии и сопровождаются приступами тахикардии с частотой пульса до 120-150 в минуту, функционального состояния нервной и эндокринной систем. Поражение сосудов может быть в виде эндоваскулитов и периваскулитов, флебитов чаще развивающихся на нижних конечностях.

В крови наблюдают снижение уровня гемоглобина до 30–40%, уменьшение количества эритроцитов, лейкоцитоз.

У отдельных больных развиваются сифилитические миокардиты, проявляющиеся одышкой, утомляемостью, слабостью, головокружением. Появляются аритмии.

Диагностика проявлений основана на клинических признаках, лабораторных и функциональных методах исследования.

Поражения почек

По классификации Е.М. Тареева выделяют три группы поражений.

- Доброкачественная сифилитическая альбуминурия — характерно увеличение белка в моче до 0,1–0,3%, с наличием цилиндров, клеток почечного эпителия, эритроцитов.
- Сифилитический липоидный нефроз — характерно появление отеков, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, наличие белка в моче до 20–30% и более, в осадке мочи — жироперерожденный эпителий, липоидные цилиндры, большое количество лейкоцитов. Эритроциты единичные или отсутствуют, моча мутная.
- Сифилитический нефрит. Обычно сочетается с сифилитическим липоидным нефрозом. Поражаются почечные клубочки и сосуды почек с трансформацией в гломерулонефрит.

Следует отметить, что приведенные висцеральные проявления сифилитической природы носят «доброкачественный» характер и под влиянием специфической терапии, как правило, регрессируют регрессируют.

Поражения эндокринных желез

У мужчин наблюдают тяжесть в паховой области, обусловленную поражением яичек и придатков (последние уплотняются и увеличиваются). В головке придатка появляется безболезненный плотный инфильтрат. Отсутствуют общие явления.

Часто наблюдается поражение щитовидной железы — характерна тахикардия, субфебрильная температура.

Поражение глаз происходит редко. Чаще страдает радужная оболочка, реже соединительная, роговая, сосудистая, сетчатка.

Воспаление радужной оболочки (ирит) развивается медленно, появляется легкая боль в глазу, краснота. При этом зрачок бывает сужен и слабо реагирует на свет. Затем боль усиливается, появляются светобоязнь и слезотечение, завершающиеся расстройством зрения — больному все кажется затемненным.

Дыхательная система

Редко вовлекается при сифилисе в патологический процесс.

Поражение ногтей

Отложение папулезного инфильтрата в подногтевом ложе приводит в начале к просвечиванию через ногтевую пластинку буро-красного пятна с последующей потерей ее прозрачности. Ногтевая пластинка становится белесоватой, ломкой, деформированной.

В ряде случаев наблюдают трофические изменения ногтей с появлением бороздок, выступов. Ногтевые пластинки становятся ломкими у свободного края, а иногда отделяются от ложа. Ноготь может утолщаться, в 3–4 раза превышая нормальный размер, особенно в дистальной части, а в проксимальной — приобретать кратерообразные углубления.

ТРЕТИЧНЫЙ ПЕРИОД

Для третичного периода характерны более четкие проявления, они отличаются глубиной поражения, обширными разрушениями и нередко необратимыми процессами.

Поражения костной системы

В третичном периоде это одно из частых проявлений заболевания, занимающих второе место после поражения кожи и слизистых оболочек. Сифилитическая гумма в начальной стадии развития представляет плотный инфильтрат на внутреннем камбиальном листке надкостницы, затем в центре возникает казеозный распад и некроз, приводящие к деструкции ткани и реактивному остеосклерозу по периферии. В зависимости от пола гуммы у 45–50,4% больных возникают в области голеней, у 20–21,9% — лучевых и локтевых костей, у 20–21% — лобных и носовых костей, у 2,6–4,5% — грудины, ребер, позвонков, у 6,7–7,4% — в твердом небе.

У больных третичной формой сифилиса в процесс вовлекаются и суставы. Они увеличены и деформированы за счет выпота с флюктуацией и баллонированием надколенника. Кожа над суставом не изменена.

Наблюдается развитие остро протекающих синовиитов, полиартритов, остеоартритов без анкилозов в отличие от пиогенных и туберкулезных артритов. При табетических артритах отсутствует безболезненность при пассивных движениях.

Поражения сердечно-сосудистой системы

Одно из серьезных осложнений при позднем течении сифилиса — формирование сифилитического аортита.

Для сифилитического аортита характерно уплотнение стенок аорты и колбообразное расширение ее выходной части (до 5–6 см, норма 3,5 см).

Больные испытывают одышку, сердцебиение, загрудинные боли, боли в области сердца, иррадиирующие в плечевую область. При недостаточности аортальных клапанов прослушивается диастолический и систолический шум, акцент второго тона на аорте с металлическим оттенком. Возникает четкая разница между систолическим и диастолическим давлением.

Патологические изменения возникают в средней оболочке аорты (недостаточность клапанов), суживаются устья коронарных сосудов.

У каждого пятого больного с сифилитическим аортитом возникает аневризма аорты, завершающаяся ее прободением. Возможен разрыв аневризмы на фоне пенициллинотерапии со смертельным исходом.

Поражения пищеварительной системы

В этом периоде заболевания желудка протекают по типу гастрита. Гуммозный диффузный инфильтрат образующий язву желудка, со снижением кислотности или ахилией диагностируется при помощи гастроскопических методов исследования.

С помошью эндоскопии В.С. Савельев (1985) выделил три формы сифилиса желудка.

- Язвенную — обусловлена некрозом гумм с образованием множественных изъязвлений неправильной формы, разного размера, иногда очень глубоких. Возможны осложнения в виде кровотечений или перфораций.
- Инфильтративную — сопровождается поражением подслизистого слоя с участками инфильтрации, ригидности стенки желудка и последующей замены грануляционной ткани на фиброзную с деформацией этой зоны.
- Опухолеподобную — картина инфильтративно-язвенной карциномы с выраженной ригидностью стенки желудка, сужением и деформацией просвета органа.

В кишечнике также могут наблюдаться гуммозные поражения (диффузные или ограниченные), при рубцевании нередко приводящие к стенозу кишечника. Начало заболевания проявляется энтеритом, энтероколитом, кровотечением.

Часто выявляют гепатолиенальный синдром.

А.Л. Мясников выделяет четыре формы сифилитических гепатитов.

- Хронический сифилитический эпителиальный гепатит. Процесс поражает эпителиальную ткань печени, которая замещается соединительной тканью. Печень увеличена, безболезненна. Больных беспокоит кожный зуд и общая слабость, развивается желтуха. Со временем печень уплотняется и уменьшается в размерах вследствие формирования цирроза.
- Хронический сифилитический интерстициальный гепатит. Протекает без признаков желтухи. Печень увеличена, болезненна. Общие явления: тошнота, рвота, понос, повышение температуры тела. Увеличение селезенки, анемия, асцит.
- Ограниченный гуммозный гепатит. Печень болезненна, увеличена, уплотнена, бугриста за счет образования гумм в наружных отделах печени под фиброзной капсулой. При сдавливании гуммой ворот печени возникает асцит, закупорка желчных путей — желтуха. Гуммы инкапсулируются, рубцуются, а на соседних участках появляются новые — склерогуммозный характер поражения.
- Милиарный гуммозный гепатит. В печени образуются милиарные гуммы или диффузный гуммозный инфильтрат. Печеночная ткань стягивается вследствие склеро-гуммозных изменений. Печень увеличена, плотная, болезненная, в дальнейшем уменьшается. Общие явления — приступообразные боли в области печени, повышение температуры.

Поражения почек

Поражение почек протекает по типу амилоидного нефроза, затем развивается хронический склерозирующий нефрит, сопровождаемый сморщиванием почки. Может развиваться гуммозный процесс — изолированные гуммы в корковом слое почки или диффузный гуммозный инфильтрат толщи почечной ткани. Появляются приступообразные боли в области поясницы, в моче — белок, кровь, цилиндры. Повышается артериальное давление, акцент второго тона на аорте, гипертрофия левого желудочка сердца, нарушается водный обмен, увеличивается количество остаточного азота. В моче появляются белок, цилиндры, лейкоциты.

Дыхательная система

Поражение легких — редкое явление. Рентгенологически очаги затемнения в виде гумм либо хронической межуточной сифилитической пневмонии, приводящей к склерозу легкого выявляются в его нижней и средней доле.

Поражения эндокринной системы

Железы внутренней секреции поражаются редко. Тем не менее при поздних формах сифилиса в отдельных случаях встречаются изменения гуммозного характера:

- ✧ щитовидная железа — фиброзные или гуммозные образования, плотной консистенции, сосредоточены преимущественно в головке;
- ✧ надпочечники — диффузные и очаговые поражения, заканчивающиеся склерозом;
- ✧ половые железы — у мужчин выявляют двустороннее поражение яичек в виде локализованной диффузной инфильтрации, приводящее к разрастанию соединительной ткани с последующим ее сморщиванием (олигоспермия и азооспермия); дезорганизация яичников сопровождается расстройством менструального цикла, метроррагиями, бесплодием и ранним климаксом.

Диагностика позднего висцерального сифилиса всегда затруднительна. Это нередко объясняется отсутствием или сокрытием данных о ранее перенесенном сифилисе в анамнезе, наличием у 20–50% пациентов отрицательных стандартных серологических реакций, РМП, РИФ и РИБТ даже при активном висцеральном сифилисе.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

В последние годы увеличилось число пациентов с серорезистентным сифилисом, который встречался чаще у больных во вторичном рецидивном и раннем латентном периоде, леченных бензатин-бензилпенициллином [Скрипкин Ю.К. и др., 1998; Лосева О.К. и др., 2000; Игнатьева И.Г., 2001; Шульгина И.Г. и др., 2001 и др.].

Причины серологической резистентности авторы видят в недооценке давности инфекции, сопутствующей патологии и неправильно выбранным вследствие этого схемам лечения [Юшковский А.В. и др., 2001; Чеботарев В.В. и др., 2001], в наличии в организме больного микроорганизмов, вырабатывающих пенициллиназу, нейтрализующую действие пенициллина, в нарушениях иммунного статуса вследствие ассоциации с другими ИППП, вирусами [Молочков В.А. и др., 2001].

Понятие серологической резистентности и тактика ведения подобной категории больных определены в «Методических указаниях» [М., 1999].

Под серологической резистентностью понимают сохранение стойкой позитивности комплекса серологических реакций после полноценного лечения по поводу ранних стадий сифилиса. Серологическую резистентность устанавливают если в течение года после окончания лечения результаты РСК с трепонемным, или результаты РМП с кардиолипиновым антигеном остаются стойко положительными без тенденции к снижению титра реагинов. В этих случаях назначают дополнительное лечение.

Если через год после полноценного лечения негативация комплекса серологических реакций не наступила, но отмечают снижение титра реагинов по меньшей мере в 4 раза или снижение степени позитивности РСК от резко положительной до слабо положительной, то эти случаи рассматривают как замедленную негативацию серологических реакций, и наблюдение проводят еще 6 мес. Если в течение этого времени продолжается снижение позитивности РСК, то наблюдение можно продолжить еще 6 мес. При отсутствии дальнейшего снижения позитивности РСК проводят дополнительное лечение. Таким образом, последнее осуществляют в сроки от 1 года до 2 лет и, как правило, однократно.

При проведении дополнительного лечения предпочтение отдают растворимому пенициллину и препаратам средней дюрантности, обеспечивающим достаточно высокий уровень концентрации антибиотика в организме.

В 70-х и 80-х годах XX в. на страницах журнала «Вестник дерматологии и венерологии» была проведена дискуссия по поводу раскрытия причин формирования серологической резистентности сифилиса.

Возможные причины серорезистентности:

- ✧ поздно начатое лечение не способно элиминировать все бледные трепонемы;
- ✧ положительные результаты РИБТ при поздно начатом лечении сифилиса, вероятно, обусловлены наличием трепонем в тканях;
- ✧ эти трепонемы при длительном существовании в латентный период частично потеряли свою вирулентность;
- ✧ под действием разных биологических условий трепонемы могут вновь обрести вирулентность и стать патогенными;
- ✧ при поздно начатом лечении формируется своеобразное состояние равновесия между хозяином, мобилизовавшим свои средства защиты, и паразитом, находящимся в тканях. Данное латентное состояние можно определить как «клиническое излечение», не свидетельствующее о бактериологической стерилизации.

U. Boncinelli и соавт. (1966), производя серийные срезы лимфатических узлов у 16 больных сифилисом, обнаружили спириллярные аргентофильные элементы, морфологически идентичные с типичными и атипичными формами бледной трепонемы. Инокуляция кусочков лимфатического узла экспериментальным живот-

ным в 1 из 16 случаев привела к заражению. У большинства больных РИБТ была положительной.

Н.М. Овчинников, В.В. Делекторский (1979) с помощью электронномикроскопических исследований через 8 мес после заражения, когда шанкры рассосались, в кусочках ткани, взятой с места бывшего шанкра, обнаружили наличие бледных трепонем на поверхности клеток и внутриклеточно, например, внутри цистерны плазматических клеток — месте синтеза белка, в том числе специфического.

Весьма важно, что морфологическая структура бледной трепонемы сохранялась, судить о том, живые они или мертвые, невозможно. Даже мертвые трепонемы могут длительное время быть антигенами, вызывать выработку антител. Именно поэтому в последние годы указывают на «иммунологическую память» плазматических клеток, этим и обусловлено сохранение положительных РИБТ после полного излечения сифилиса.

О.Л. Иванов и др. (1998) изучили иммунный статус у 94 больных, лечившихся по поводу ранних форм сифилиса. В последующем у 9 из них сформировалась серорезистентность и замедление негативации серологических реакций. У этих больных и в контрольной группе с той же стадией сифилиса наблюдали достоверные иммунные отклонения, которые характеризовались: снижением количества Т-супрессоров, снижением количества Т-лимфоцитов, снижение пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови, увеличением уровня IgA и IgG, и отсутствие восстановления пролиферативного ответа на экзогенные ИЛ – двух лимфоцитов, обработанных циклоспорином.

Полученные данные свидетельствовали о существенном отличии распределения гаплотипов у больных скрытым сифилисом с негативацией комплекса серологических реакций и без нее. В исследованиях А.Э. Ким (2000) показано, что гаплотип A2B7 с положительной гаметной ассоциацией одинаково часто регистрировали у больных скрытым сифилисом и у лиц с серорезистентностью, что свидетельствует о «заинтересованности» генных маркеров, входящих в гаплотип, каждый из которых мог быть ассоциирован с иммунным ответом на внедрение бледной трепонемы.

П.Г. Назаров и др. (1996), основываясь на данных литературы отечественных и зарубежных ученых [Иоффе В.И., Розенталь К.М., 1975; Nisonoff A., Lamoyi L., 1981, Косицкая Л.С. и др., 1990; Ройт А., 1991; Brossay L. et al., 1993], предложили механизм формирования серорезистентности при сифилисе, связанный с иммунологическими идиотип-антиидиопатическими взаимодействиями. Под идиотипическими детерминантами понимают детерминанты иммуноглобулинов, локализованные в вариабельных участках их молекул. Единичная детерминанта носит название «идиотоп», а вся группа идиотопов отдельно взятого вариабельного домена антитела составляет «идиотип».

Длительное латентное течение заболевания сопровождается активизацией иммунологических реакций, включая синтез аутоантиидиопатических антител, специфических к антителам к антигенам бледной трепонемы. Одно из важных свойств аутоантиидиопатических антител — способность взаимодействовать со структурными компонентами антигенов бледной трепонемы, в частности, вызывать специфический ответ, регистрируемый комплекс серологических реакций (РМП). Таким образом, у большой части больных с серорезистентностью серопозитивность объясняют не присутствием антигенов бледной трепонемы, а сетевыми идиопатическими взаимодействиями. Предполагают, что при манифестном начале сифилитического процесса назначение антибиотиков прерывает развитие инфекции и разворачивание всего каскада иммунологических реакций, это приводит в конечном итоге к выздоровлению и серологической негативации крови больных.

Подобная теория весьма заманчива, однако не объясняет возникновения серорезистентности у больных первичным серопозитивным и вторичным свежим сифилисом.

В.И. Прохоренков и др. (2002) исследовали биофизические характеристики лимфоцитов с помощью флюоресцентных зондов у больных ранним скрытым сифилисом и с серологической резистентностью. В качестве одного из возможных механизмов формирования серорезистентности предложили гипотезу о патологии мембранно-рецепторного комплекса, в частности, устойчивости пространственно-ориентационного положения рецепторных белков и их взаимодействие с антигеном.

Существует мнение, трактующее формирование серорезистентности с наличием трепонем ассоциированных с вирусом гепатита В и С [Афонин А.В. и др., 2002; Жулимова и др., 2002].

Механизм серорезистентности сложен и зависит от состояния иммунной системы, продолжительности персистенции возбудителя в организме больного и степени его патогенности, адекватности лечения (подбор антибиотика и определение его концентрации в крови в течение необходимого времени). Применение препаратов бензатина бензилпенициллина при рецидивном и скрытом сифилисе значительно чаще приводит к формированию серорезистентности, чем при лечении водорастворимым пенициллином. Одна из причин этого — неспособность бензатина бензилпенициллина проникать в спинномозговую жидкость и поддердивать концентрацию пенициллина в сыворотке крови превышающую минимальную подавляющую для бледной трепонемы в 5–20 раз, а не в 2,8 раза, как мы имеем в настоящее время.

Врожденный сифилис

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СИФИЛИСОМ СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ, ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

До 1994 г. случаи раннего врожденного сифилиса были редкостью. В настоящее время детей с врожденным сифилисом регистрируют значительно чаще; заболеваемость по стране возросла с 1992 г. в 20 раз. При этом число больных ранним врожденным сифилисом с симптомами увеличилось с 5 до 301 (в 60 раз), а ранним врожденным скрытым — с 19 до 409 (в 21,5 раза) [Шапаренко М.В., Антоньев А.А., 1993; Шувалова Т.М., Борисенко К.К., 1999].

Причины, обусловливающие рост заболеваемости врожденным сифилисом.

- Позднее обращение в женские консультации по поводу беременности. Анализ случаев врожденного сифилиса свидетельствует, что от 40 до 60% женщин или не обращаются в женские консультации или становятся там на учет в поздние сроки — 20 нед и более. Данный контингент женщин, ведущих асоциальный образ жизни, как правило, планируют отказ от ребенка.
- Отсутствие настороженности акушеров-гинекологов в отношении возможности возникновения сифилисома у беременных с последующим инфицированием плода и возникновением врожденного сифилиса (не всегда проводят тщательный осмотр беременных в женских консультациях, не анализируют данные анамнеза, не проводят необходимые исследования.
- Высокий уровень заболеваемости сифилисом среди беременных обусловлен ростом инфекции у разных категорий населения и высокой миграцией (семьи разобщены — мужчина на заработках, жена дома и т.д.).
- Свернута в последние годы санитарно-просветительская работа и, как следствие этого, недостаточная осведомленность населения, в том числе беременных, о путях заражения, клинической картине и тяжелых последствиях нелеченого сифилиса.

К росту частоты врожденного сифилиса также приводит несвоевременное выявление сифилиса у беременных в связи с уклонением некоторых из них от наблюдения в женской консультации и, следовательно, «вассерманизации» во время беременности [Скрипкин Ю.К. и др., 1996], прием трепонемоцидных препаратов по поводу интеркуррентных заболеваний, самолечение сифилиса в условиях широкой доступности антибиотиков.

Распознавание врожденного сифилиса при наличии выраженных клинических проявлений не представляет трудностей, однако проблема его выявления в раннем скрытом периоде до конца не решена. К запоздалой диагностике скрытого врожденного сифилиса приводит, в частности, несвоевременное обследование плаценты [Иванова М.А. и др., 2000].

Детей, родившихся от больных сифилисом и нелеченых матерей, не имеющих клинических симптомов проявления болезни, считают «проблемными» в отношении установления диагноза раннего врожденного сифилиса [Борисенко К.К. и др., 1995; Nakashina A. et al., 1996]. У них, как правило, положительные результаты серологических реакций, титр должен быть выше титра матери.

Известно, что не диагностированный, а значит, нелеченый сифилис приводит к инфицированию плода и его гибели на 16–28 нед, выкидышем или мертворождением, преждевременными родами или рождением больного ребенка [Зверькова Ф.А., Миргинова Л.Н., 1977; Чеботарев В.В., Земцов М.А., 1996]. Изредка больная сифилисом женщина, даже не лечившаяся, может родить внешне здорового ребенка, но это не исключает последующего возникновения у него признаков позднего врожденного сифилиса [Родионов А.Н., 1997].

В отношении прогноза лечения беременных большинство авторов полагают, что только адекватная специфическая терапия больной матери, проведенная в первые 4 мес беременности, предотвращает поражение плода [Романенко Г.Ф. и др., 1982; Шапошников О.К., 1991; Родионов А.Н., 1997; Рассказов Н.И., 1999 и др.].

Таким образом, чем в более ранние сроки установлен диагноз у матери, позволяющий своевременно провести полноценное лечение, тем более оптимистичен прогноз у ребенка.

ИНФИЦИРОВАНИЕ ПЛОДА

Врожденный сифилис — инфекция, проникающая в организм ребенка трансплацентарно.

Передача через плаценту плоду инфекции от больной сифилисом матери происходит тремя путями:

- ✧ занос бледной трепонемы в организм ребенка через пупочную вену;
- ✧ проникновение возбудителя через лифатические щели пупочных сосудов;
- ✧ внедрение в плод бледной трепонемы с материнской кровью через поврежденную плаценту.

Возникновение врожденного сифилиса зависит от длительности и стадии заболевания у беременной. Самый опасный первый год и вторичный период. Редко рождаются дети с признаками врожденного сифилиса от матерей с первичным периодом сифилиса. Инфицирование в фазе раннего скрытого сифилиса — это зависит от его продолжительности (от 1 года или до 2-х лет).

Механизм передачи возбудителя через плаценту — сначала осуществляется под влиянием бледной трепонемы, влияющей на клеточные структуры матки, что приводит к гистологическим изменениям последа, прежде всего сосудов ворсинок, это создавая условия для проникновения возбудителя в организм плода. Специфическая септицемия развивается даже при умеренном количестве бледных трепонем, и они проникают в разные органы плода. При гибели плода именно в них, практически в 100%, и в пуповине обнаруживают бледных трепонем. Наиболее выраженные изменения у плода наблюдают в печени и селезенке. Они

возникают на 5–6 лунных месяцах беременности с функционированием плацентарного кровообращения.

Известное правило «нет врожденного сифилиса ребенка без сифилиса матери» остается незыблемым. При этом можно наблюдать:

- ◇ выкидыш и мертворождения между 4–5-м лунными месяцами, чаще 6–7-м лунными месяцами беременности, плод выталкивается мацерированным;
- ◇ рождение недоношенного или доношенного ребенка с признаками врожденного сифилиса;
- ◇ рождение ребенка без проявлений сифилиса, но сквомозным появлением их в течение первого года жизни, чаще в первые 3 мес;
- ◇ рождение ребенка без клинических проявлений, но с развитием в дальнейшем сифилиса раннего детского возраста или позднего врожденного.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА

Классификация сифилиса по МКБ-10 представлена выше, а мы представляем отечественную классификацию.

- Сифилис плода.
- Ранний врожденный сифилис (в возрасте до 2 лет):
  - ◊ активный грудного возраста (от 0 до 1 года);
  - ◊ активный раннего детского возраста (от 1 года до 2 лет);
  - ◊ скрытый ранний врожденный сифилис.
- Поздний врожденный сифилис (старше 2 лет):
  - ◊ сифилис детей от 2 до 5 лет с признаками вторичного сифилиса;
  - ◊ сифилис детей старше 5 лет и взрослых с признаками третичного сифилиса;
  - ◊ скрытый поздний врожденный сифилис.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА

Сифилис плода

Гибель плода внутриутробно, в результате поражения его бледной трепонемой, чаще наступает между 6–7-м лунными месяцами.

Специфические поражения внутренних органов плода носят диффузно-воспалительный характер и сводятся к мелкоклеточной инфильтрации из лимфоцитов и плазматических клеток с последующим разрастанием соединительной ткани.

При выкидыше начиная с 5 мес гестации и мертворождениях выявляют характерные для сифилиса признаки: плод небольшого размера и небольшой массой тела, с поражением всех жизненно важных органов и систем (характерно содержание в них большого количества бледных трепонем).

Особенно часто в процесс вовлекается печень и селезенка. Они плотные на ощупь, резко увеличены, их масса значительно превосходит норму. Так, если в норме соотношение массы печени к массе тела плода составляет 1:21–22, то при сифилисе плода это соотношение равно 1:14–15.

Селезенка соответственно 1:320–325 и 1:190–200. Значительно реже наблюдают сморщивание печени, в таких случаях бледных трепонем обычно выявить не удается.

Непосредственная причина смерти плода (а иногда и новорожденного) — поражение легких в виде так называемой «белой пневмонии», проявляющейся гнездной или разлитой мелкоклеточной интерстициальной инфильтрацией, обильной десквамацией эпителия, его жировым перерождением и заполнением им альвеол, разрастанием клеток в межальвеолярных пространствах. Пораженная «белой пневмонией» легочная ткань безвоздушная, тяжелая (тонет в воде), на разрезе серовато-белого цвета.

Специфическое поражение плаценты у больной сифилисом матери обусловливает разрастание грануляций, сморщивание ворсинок, а затем последовательно закрытие просвета сосудов, это, в свою очередь, приводит к нарушению питания плода, затрудняет обмен веществ и, наконец, становится причиной смерти плода.

Если смерть не наступила, то у ребенка диагностируют следующую стадию врожденного сифилиса: сифилис детей грудного возраста (до 1 года). Следует отметить, сифилис в 7,8–19% становится причиной рождения недоношенных детей с небольшой массой тела. У детей грудного возраста сифилитическая инфекция проявляется поражением кожи и слизистых оболочек, что служит признаком крайне тяжелого течения заболевания. Чаще всего внешние признаки болезни появляются через несколько недель после рождения или в первые 2 мес жизни в виде розеолезной, папулезно-пустулезной сыпи в первую очередь на подошвах, боковых поверхностях туловища и конечностей Нередко выявляют затрудненное дыхание и выделения из носовых ходов.

В случае поражения почек страдает кора, под капсулой формируются зоны с неразвитыми клубочками, кистами. Задерживается развитие органа.

Реже отмечают специфические поражения сердца. При этом образуются очаги клеточной инфильтрации с некрозом и набуханием клеток вокруг сосудов.

В поджелудочной железе обнаруживают диффузное интерстициональное воспаление и замедление дифференциации паренхимы.

Могут быть плоские инфильтраты в слизистой и подслизистой оболочке желудка и кишечника. Инфильтраты — грануляционная ткань, местами изъязвившаяся, местами покрытая сальным налетом.

Из желез внутренней секреции чаще всего процесс поражает надпочечники. При этом возникает расширение сосудов с небольшим разрастанием соединительной ткани или значительной диффузной инфильтрашей с очагами некроза. Такого же характера изменения встречают в гипофизе и половых железах, оказывающих через гормональную систему общее влияние на организм.

Перечисленные выше изменения внутренних органов и желез внутренней секреции при поражении паренхимы и сосудов, нарушении питания органов, снижении их функции делают плод нежизнеспособным. Если же специфические изменения носят более легкий характер, ребенок может родиться живым. Однако эти дети часто погибают в первые недели и месяцы жизни.

Выявляют изменения со стороны ЦНС — продуктивный менингит, менингоэнцефалит, сопровождающиеся склерозированием сосудов, впоследствии (если плод не погибает в утробе матери) это сказывается на умственном и физическом развитии ребенка.

Сифилис плода может также проявиться специфическими поражениями трубчатых костей — остеохондритами, локализованными на границе между хрящем и костью, в зоне обызвествления. Чаще такие изменения обнаруживают к 6-му месяцу внутриутробной жизни.

Сифилис детей грудного возраста

Специфичные признаки врожденного сифилиса детей грудного возраста (их не бывает при сифилисе приобретенном).

- Сифилитическая пузырчатка.
- Диффузная инфильтрация кожи Гохзингера.
- Сифилитический ринит.
- Сифилитический остеохондрит.
- Специфический менингит с гидроцефалией.
- Хориоретинит.

Самой ранней сыпью у детей с сифилисом грудного возраста может быть сифилитическая пузырчатка, возникающая в первые дни и недели жизни ребенка, а

чаще ее наблюдают уже при рождении. Высыпания локализуются обязательно на ладонях и подошвах, но могут быть на сгибательных поверхностях предплечий и голеней, реже — на туловище. Пузыри расположены на инфильтрированном основании медно-красного цвета, диаметр от 0,5 до 1,0 см, они дряблые, содержат прозрачную жидкость, позднее она может стать мутной, иногда геморрагической. Пузыри сливаются между собой, подсыхают или лопаются, обнажая кровоточащую поверхность, затем покрывающуюся корками. В содержимом пузырей сосредоточено большое количество бледных трепонем.

Диффузная инфильтрация кожи Гохзингера при рождении обычно отсутствует, она формируется в конце первого месяца или чаще всего на 8–10-й неделе жизни. Самая частая локализация — в области ладонно-подошвенных поверхностей, вокруг рта и подбородка. Реже диффузная инфильтрация локализуется на ягодицах, бедрах, мошонке и половых губах.

Сначала развивается диффузная эритема, затем уплотнение кожи. Кожа на ладонях и подошвах становится гладкой, блестящей, как бы покрытой лаком, особенно на пятках («зеркальные подошвы»). В последствии на пораженных участках возникает пластинчатое шелушение. Вследствие плотности инфильтрата кожа теряет эластичность и появляются трещины. При сосании, плаче и крике у ребенка образуются поверхностные и глубокие разрывы тканей в местах диффузной инфильтрации. Кожа в этих местах мацерируется, образуются эрозии и изъязвления. Вокруг заднего прохода — трещины. Глубокие трещины вокруг рта эпителизируются с формированием характерных линейных рубцов, располагающихся радиарно (феномер Фурнье–Робинсона).

Сифилитический ринит нередко возникает уже при рождении ребенка или в первые 4 нед жизни. Выделяют три стадии сифилитического насморка:

- сухая — проявляется свистящим дыханием в связи с набуханием слизистой оболочки полости носа;
- катаральная — при нажатии характерно выделение из носовой полости слизистого, гнойного или кровянистого секрета;
- язвенная — появляются обильные гнойно-кровянистые выделения, покраснение и опухание носовой полости, трещины, изъязвления вокруг носовых отверстий.

Сужение просвета носовых ходов приводит к затруднению дыхания, ребенок вынужден дышать через рот, в связи, с этим сосание груди иногда невозможно. В дальнейшем возникает глубокий язвенный процесс с переходом на хрящ и кости. Эти изменения могут приводить к некрозу носовой перегородки с перфорацией и последующей деформацией.

Сифилитический остеохондрит

Остеохондриты возникают часто в первые 3 мес жизни ребенка, они расположены в хрящевой зоне роста между диафизом и эпифизарным хрящом длинных трубчатых костей. Сущность остеохондрита заключается в задержке обратного развития хряща, в повышенном обызвествлении в хрящевых клетках, а также в уменьшении и частичном исчезновении костных перекладин с последующим образованием некротических участков.

Различают три степени сифилитического остеохондрита. В норме на рентгенограмме на границе между хрящом эпифиза и диафизом кости можно видеть белую тонкую, узкую (шириной 0,5 мм) почти ровную линию обызвествления хряща. При остеохондрите I степени эта линия становится шириной до 2 мм, принимает серовато-желтый оттенок, а на поверхности, обращенной к хрящу эпифиза, появляются отростки неправильной формы, от этого ее ровный в норме край становится зубчатым, зазубренным. Изолированный остеохондрит I степени не может служить доказательством наличия у ребенка сифилиса.

Для II степени остеохондрита вследствие недостаточного образования костной ткани характерно расширение полоски до 3–4 мм, еще более выраженная неровность ее краев.

При III степени остеохондрита, развивается и распадается грануляционная ткань, связь между хрящом и диафизом ослабляется до полного отделения. В этом случае возникает ложный паралич (болезнь Парро). При поражении верхних конечностей ребенок обездвижен, любое прикосновение к ним вызывает болезненность, а при пассивном движении сопровождается резким криком и плачем ребенка. Если ребенка приподнять, то пораженные верхние конечности «висят как плети», при сидячем положении ручка отведена кзади. Болевая чувствительность и подвижность пальцев сохранены, пораженные нижние конечности притянуты к животу, это создает впечатление контрактуры.

Кроме остеохондритов при врожденном сифилисе трудного возраста могут встречаться периоститы — наслоения по диафизу длинных трубчатых костей, особенно большеберцовых. Могут быть явления остеосклероза — утолщения коркового слоя.

Специфический менингит с гидроцефалией

Характерный признак раздражения оболочек мозга — «беспричинный» крик ребенка днем и ночью, независимо от приема пищи — симптом Систо как ранний признак гидроцефалии. Могут отмечаться судороги, косоглазие, парезы с последующим возникновением гидроцефалии. Остро протекающая водянка сопровождается раздражением оболочек мозга с последующем увеличением головы. При хроническом течении водянки происходит постепенное нарастание объема черепа, явления со стороны нервной системы могут отсутствовать или появляться одновременно с нарастанием гидроцефалии.

Череп ребенка при сифилитической водянке довольно характерного вида: в результате преждевременного окостенения, обусловливающего малую податливость теменных костей, голова принимает удлиненную форму, родничок выпячен, его края уплотнены. Лобные бугры выступают («олимпийский лоб»), глазные яблоки смещаются книзу, мозговая часть черепа заметно превалирует над лицевой частью.

В основе водянки лежит специфический воспалительный процесс мягкой мозговой оболочки, сопровождающийся образованием экссудата в полости желудочков. Появлению водянки в значительной степени способствуют формирующиеся внутримозговые поражения сосудов, ведущие к повышенному отделению лимфатической жидкости в полость мозга.

Хориоретинит

Относительно редкая патология, выявляемая при сифилисе детей грудного возраста, характеризующаяся изменением сетчатки и сосудистой оболочки глаза. Для сифилитического хориоретинита патогномонично наличие по периферии глазного дна точечных желтоватых пигментаций в виде «соли и перца». Зрение при этом страдает мало.

Следует отметить, указанные проявления сифилиса детей грудного возраста редко встречают вместе. Чаще всего отмечают сочетание двух симптомов или моносимптомное течение.

Из внутренних органов чаще всего процесс поражает печень и селезенку. Печень увеличена, плотная. Такие дети плохо поддаются лечению и часто погибают. Чем раньше у ребенка появляется увеличение и уплотнение печени, тем тяжелее общее состояние и хуже прогноз.

Реже наблюдают водянку живота и желтуху в результате специфического поражения печени. Желтуха развивается, если прогрессирующее сморщивание приводит к затруднению оттока желчи.

Увеличение и плотность селезенки один из ранних признаков врожденного сифилиса у детей первых месяцев жизни. Обычно острый нижний край селезенки выходит из подреберья на 3–4 см. В более тяжелых случаях орган доходит до пупка, а иногда определяется в малом тазу. В результате гепатоспленомегалии развивается «симптом паучка» — просвечивающиеся вены на коже живота вокруг пупка.

Со стороны сердца специфические поражения могут быть в сердечной мышце, в эндокардии, в области клапанов и перикарда.

Дети со специфическими пневмониями редко доживают до 3 мес. Клинические симптомы болезни — одышка и цианоз не совпадают с данными перкуссии и аускультации. Отсутствует измененное дыхание и признаки воспаления бронхов.

Поражение почек у детей с врожденным сифилисом протекает в виде нефрозонефрита. В моче обнаруживают кровь, большое количество белка (доходит до 12–14%), цилиндры. В клинической картине отмечают отеки, бледность кожных покровов, иногда уремию.

Заболевания поджелудочной железы, желудка и кишечника при сифилисе детей грудного возраста представляют только патологоанатомический интерес, так как клинически ничем не проявляются или имеют неспецифические симптомы.

Достаточно рано и часто процесс поражает яичко. При этом отмечают его безболезненное увеличение и плотность, гладкую поверхность. Иногда данный процесс сопровождает водянка.

У грудных детей с врожденным сифилисом в щитовидной железе можно обнаружить разрастание соединительной ткани, сдавление пузырьков и десквамацию эпителия.

Кожа бывает морщинистой, дряблой, грязно-желтой окраски — «старческий вид». Иногда резко выражены явления дистрофии, приводящие к отсутствию подкожной жировой клетчатки и развитию на ягодицах и больших вертелах пролежней.

Сифилис раннего детского возраста (от 1 года до 2 лет)

По клинической картине высыпаний на коже и слизистых оболочках данный период сифилиса у детей очень похож на приобретенный вторичный рецидивный сифилис взрослых. У детей чаще возникают крупные папулы розового или красноватого оттенка, немногочисленные, локализующиеся на половых органах, ягодицах, конечностях и реже на лице. Они не имеют склонности к распространению, в складках обычно мацерируются и эрозируются. Иногда можно обнаружить мокнущие папулы за ушными раковинами, в межпальцевых складках стоп.

Самый характерный признак врожденного сифилиса раннего детского возраста — широкие в области кондиломы заднего прохода, достигающие, как правило, значительных размеров. Они могут быть единственным симптомом заболевания.

Выявляют высыпания на слизистой оболочке полости рта в виде эрозивных папул и бляшек. Бляшки немного возвышаются над поверхностью, покрыты беловатым или сероватым налетом, безболезненные. Обычно расположены на слизистой оболочке щек, миндалинах, языке, губах. На языке слившиеся бляшки могут образовывать широкие кондиломы. Розеолезную сыпь выявляют очень редко.

Процесс может поражать также и слизистую оболочку гортани в виде папул в области голосовых связок, что приводит к осиплости голоса, а в ряде случаев — и к развитию стеноза.

У детей в этом периоде наблюдают увеличение плотных паховых, подмышечных и кубитальных лимфатических узлов.

Костные изменения проявляются в виде периоститов длинных трубчатых костей, преимущественно на большеберцовых. Иногда процесс поражает кости предплечья и черепа. Может быть остеосклероз.

Изменения со стороны внутренних органов выражены меньше, чем у больных сифилисом детей грудного возраста. В тоже время может определяться гепатоспленомегалия.

У некоторых детей отмечают умственную отсталость, эпилептоидные припадки, гемиплегии. Иногда наблюдают специфические менингиты, атрофию зрительного нерва.

Скрытый ранний врожденный сифилис

Подобный диагноз можно установить при наличии сифилитической инфекции у матери и стойких положительных реакциях на сифилис (комплекс серологических реакций, РМП, РИФ, РИБТ или ИФА, РПГА) у ребенка (от 0 до 2 лет) при отсутствии у него каких-либо проявлений сифилиса.

Поздний врожденный сифилис

К позднему врожденному сифилису относят поражения, проявляющиеся у ребенка в возрасте старше 2 лет со дня рождения. Поздний врожденный сифилис от 2 до 4–5 лет протекает практически так же, как у детей с сифилисом раннего детского возраста (от 1 до 2 лет). При этом наблюдают немногочисленные папулезные высыпания, сгруппированные чаще в аногенитальной области (широкие кондиломы), крупных складках, в углах рта; встречают те же формы поражения внутренних органов, костей, ЦНС.

Поздний врожденный сифилис в возрасте от 5 лет проявляется клиническими симптомами, соответствующими третичному периоду приобретенного сифилиса: бугорками и гуммами на коже и слизистых оболочках, гуммозными поражения внутренних органов, опорно-двигательной системы и ЦНС.

Кроме указанных поражений у больных поздним врожденным сифилисом выявляют 2 группы клинических симптомов, называемые достоверными (безусловными) и вероятными (относительными) признаками, доказывающими врожденный, а не приобретеный характер сифилитической инфекции. Достоверные признаки включают триаду Гетчинсона.

- Дистрофия зубов.
- Паренхиматозный кератит.
- Лабиринтная глухота.

Зубы Гетчинсона наблюдают у 15–20% больных поздним врожденным сифилисом. Оба передних верхних резца (постоянные зубы) имеют бочкообразную форму или форму отвертки. Зубы при этом шире на уровне шейки (в пределах 2 мм), чем на режущем крае. Оси зубов конвергированы к средней линии. Оба резца сужены в направлении режущей поверхности. На свободном крае зуба видны полулунные выемки. Также на режущем крае, особенно в средней части, могут быть расположены маленькие острые, легко обламывающиеся шипики. Края выемки и шипики, как правило, лишены эмали.

Полулунная выемка на типичном бочкообразном верхнем резце может быть обнаружена при рентгенологическом исследовании еще в раннем детском возрасте. С возрастом края зубов стачиваются и к 20–22 годам зубы становятся короткими, с широким, ровным и кариозным краем.

Паренхиматозный кератит наблюдают у 50% больных поздним врожденным сифилисом. Кератит проявляется двусторонним помутнением роговицы, светобоязнью, слезотечением, блефароспазмом. При васкулярной форме кератита возникает помутнение роговицы без покраснения глаза и светобоязни. Отмечают прорастание в роговицу новообразованных сосудов из цилиарных сосудов склеры в виде «метелочек» или «эполеток».

Помутнение роговицы может быть выражено в разной степени. При диффузном поражении оно захватывает всю роговицу в виде молочного или серовато-

красного «облака», особенно интенсивное в центре глаза. При очаговом процессе существуют лишь небольшие облаковидные пятнышки. Значительно выражена инъекция прикорнеальных сосудов и сосудов коньюнктивы. Заболевание обычно начинается с одного глаза, а затем переходит на другой. Данный период может длиться от нескольких недель до нескольких лет. Исход зависит от выраженности процесса. Если помутнение небольшое, то после лечения зрение восстанавливается. В тяжелых случаях может наступить полная потеря зрения.

Диагноз паренхиматозного кератита можно поставить ретроспективно, так как помутнение роговицы и запустевшие сосуды остаются пожизненно.

Лабиринтную глухоту наблюдают всего у 3–4% больных поздним врожденным сифилисом. Глухота развивается между 8 и 15 годами жизни, чаще у девочек. Сначала выявляют головокружение, шум и звон в ушах, нарушается костная проводимость, а позднее развивается глухота на одно или оба уха. Глухота связана с поражением лабиринта, нередко в сочетании с дистрофическими изменениями слухового нерва. При раннем возникновении, до развития у ребенка речи, может сформироваться глухонемота. Сифилитический лабиринтит характеризуется торпидным течением.

Для диагностики врожденного сифилиса достаточно наличия хотя бы одного из достоверных признаков, подтвержденного положительными серологическими реакциями.

Вероятными (относительными) считают признаки, способные подтвердить врожденный характер заболевания при наличии других дополнительных данных (сведения о сифилисе у матери или перенесенном раннем врожденном сифилисе, наличие положительных серологических реакций на сифилис).

К вероятным признакам относят саблевидные голени, рубцы Робинзона–Фурнье, деформацию носа (седловидный, лорнетовидный, бараний), ягодицеобразный череп. Эта группа признаков связана со специфическими процессами, возникающими в тканях под непосредственным влиянием бледной трепонемы.

Саблевидные голени — следствие перенесенного в грудном возрасте остеохондрита, вместе с ранними периоститами в области метафиза, исчезающими бесследно, стимулирующего более быстрый, опережающий рост большеберцовой кости по сравнению с малоберцовой. Вследствие этого возникает своеобразное искривление кпереди голени в виде серпа, клиническая картина сабли.

Значительно реже встречают саблевидные предплечья. Этот признак относят к «вероятным», так как подобные изменения костей можно встретить у детей с приобретенным сифилисом.

Для позднего врожденного сифилиса характерно симметричное поражение многих костей, гипертрофические изменения на большом протяжении с обширными деформациями.

На костях черепа могут быть периоститы, гиперостозы и гуммы. Как видим, при позднем врожденном сифилисе вместе с новообразовательными процессами происходит разрушение костного вещества.

Рубцы Робинзона–Фурнье — радиарные рубцы вокруг углов рта и на подбородке, свидетельствующие о перенесенной диффузной инфильтрации Гохзингера. Особенно данный признак характерен, если его выявляют в детском и юношеском возрасте. Могут быть округлые рубчики с поверхностью в виде «наперстка», расположенные в углах рта. Это следы папул с глубоким инфильтратом, расположенных в этом месте ранее.

Деформации носа формируются после перенесенного сифилитического ринита, в результате разрушения носовой перегородки диффузным мелкоклеточным инфильтратом, а также атрофии слизистой оболочки и хряща. Данную форму называют седловидной или лорнетовидной. Однако такая деформация может

произойти и при третичном сифилисе вследствие гуммозного процесса. Именно поэтому признак относят к «вероятным».

Ягодицеобразный череп — результат перенесенной сифилитической гидроцефалии с остеопериститом костей черепа. Обращают внимание выступающие лобные бугры с расположенной между ними бороздкой.

Наконец, у больных поздним врожденным сифилисом нередко встречают признаки, возникновение которых связано не с непосредственным воздействием возбудителя сифилиса, а с нарушением трофики, или с другими тяжелыми инфекциями и интоксикациями. Поскольку эти признаки не специфичны только для сифилиса, их называют дистрофиями.

- Разные дистрофии зубов:
  - ◊ диастема Гаше — широко расставленные верхние резцы;
  - ◊ бугорок Карабелли — пятый добавочный бугорок на жевательной поверхности 1-го моляра верхней челюсти;
  - ◊ кисетообразные первые моляры.
- Олимпийский лоб — несимметричное увеличение лобных и теменных бугров.
- Готическое небо — высокое твердое небо.
- Отсутствие мечевидного отростка грудины (аксифоидия).
- Признак Авситидийского — утолщение грудинного конца ключицы рабочей руки.
- Инфантильный мизинец — укорочен, несколько искривлен и повернут кнутри.
- Паукообразные пальцы (арахнодактилия).
- Дистрофия ушной раковины.

При врожденном сифилисе наблюдают также сифилитические гониты. Это хронические синовиты коленных суставов, не затрагивающие хрящи и эпифизы костей. При этом функции суставов не нарушаются. Не отмечают болей и повышения температуры.

При позднем врожденном сифилисе процесс часто поражает нервную систему. Проявления очень разнообразные, сочетаются с другими признаками заболевания или могут быть в виде моносимптомов. Начинаются с упорных головных болей и судорог по типу джексоновской эпилепсии одной конечности, реже — половины лица. Наблюдают расстройства речи, слабоумие, гемиплегии, параплегии и гемипарезы. Заболевание может протекать в виде детского церебрального паралича, это может сопровождаться рефлекторной неподвижностью зрачков и косоглазием.

Умственная отсталость при позднем врожденном сифилисе проявляется от легких форм до идиотии. Особенно трудны для диагностики легкие формы слабоумия, протекающие изолировано с отрицательными серологическими реакциями. В связи с этим необходимо обращать особое внимание на детей с поздним развитием двигательных функций и речи, а также с поздними навыками к чистоте.

Иногда при позднем врожденном сифилисе встречают ювенильную форму прогрессивного паралича, выявляемую к 8–10 годам. Такие дети, сначала хорошо успевающие в школе, постепенно теряют память, появляются расстройства речи, мания величия, изменения со стороны глаз (неподвижность зрачка, атрофия зрительного нерва). Позже отмечают судороги и параличи, способные привести к летальному исходу.

Кожа при позднем врожденном сифилисе страдает реже. Наблюдают бугорковый и гуммозный сифилиды. Бугорки обычно занимают обширные поверхности, располагаются на лице, туловище и конечностях, быстро распадаются и разрастаются вширь. Гуммы обнаруживают в виде твердых многочисленных опухолей размером от горошины до вишни, расположены преимущественно на лице и конечностях. Кожа над ними истончается, приобретает синюшный оттенок, появляется флюктуация. После разрешения процесса, особенно при локализации на лице, остаются значительные обезображивания. На слизистой оболочке носа

обычно обнаруживают диффузные гуммозные процессы, реже — в виде отдельных узелков. Гуммозные язвы на слизистой оболочке гортани приводят к охриплости голоса и стойкому стенозу.

Встречают также изменения со стороны лимфатической системы.

Поражение внутренних органов при позднем врожденном сифилисе встречают гораздо реже, чем в грудном возрасте, его течение обычно в виде моносимптомов. Чаще других органов страдает печень. Процесс представлен гуммами или изменениями по типу цирроза с увеличением всего органа. Часто одновременно с печенью процесс поражает и селезенку.

Специфические изменения в почках проявляются в виде нефроза или нефрозонефрита, симптомы ничем не отличаются от банального воспаления. Для врожденного сифилиса характерно частое обострение почечного процесса под влиянием присоединившихся вторичных инфекций.

При позднем врожденном сифилисе легкие страдают редко, однако описаны специфические пневмонические инфильтраты, сопровождающиеся кровохарканием и образованием полостей, а также плевриты, пневмосклерозы и бронхоэктазы. Так как сифилис приводит к значительному снижению защитных сил организма, у таких детей может присоединиться туберкулезный процесс, это значительно осложняет диагностику.

Роль позднего врожденного сифилиса в этиологии заболеваний сердца до конца не ясна. Отмечают редкие поражения сердца у детей в виде миокардита, эндокардита, недостаточности клапанов.

Поражение желез внутренней секреции часто остается нераспознанным в грудном возрасте и клиническими симптомами проявляется позднее (поражение надпочечников, половых желез, поджелудочной и щитовидной железы).

24.2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИФИЛИСА

Одно из значимых мест в контроле над распространением сифилитической инфекции занимает диагностика, осуществляемая лабораторными методами. Она особенно важна при скрытых формах заболевания, при необходимости раннего установления диагноза, предупреждения развития врожденного сифилиса, а также поздних форм инфекции [Овчинников Н.М. и др., 1987].

Диагностика сифилиса, осуществляемая лабораторными методами, является комплексной и включает как применение прямых методов исследования, связанных с необходимостью выявления самого возбудителя или его генетического материала, так и непрямых — как правило, серологических методов исследования, направленных на выявление гуморальных иммунных антител к возбудителю сифилиса или его отдельным антигенным детерминантам. При этом комплексность диагностики обусловлена не только возможностью прямого либо непрямого выявления возбудителя, но и стадийностью течения инфекции и связанным с этим изменением гуморального иммунного ответа.

Абсолютный приоритет в диагностике сифилиса, как и за рубежом, так и в России, занимают серологические методы исследования. При этом количество примененных методов исследования и число обследованных исчисляется миллионами случаев и в течение последних лет остается на относительно стабильном уровне (рис. 24-31).

Вместе с тем, несмотря на популярность серологического обследования среди врачей и пациентов, назначение тех или иных серологических методов исследования не всегда оправданно, так как нередко такое обследование осуществляют без учета специфики тестов (нетрепонемные–трепонемные), их чувствительности и специфичности, а также целесообразности назначения в зависимости от стадии и формы сифилитической инфекции. При назначении обследования нередко не

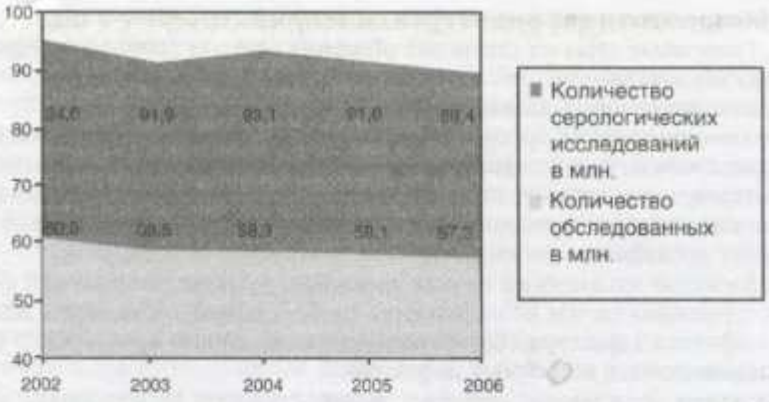

Рис. 24-31. Количество серологических исследований на сифилис в Российской Федерации (2002-2006 г.).

учитывают необходимость комплексности диагностики с выбором различных комбинаций прямых и непрямых методов исследования. Именно поэтому для успешного проведения серологического исследования и получения корректных результатов важно и необходимо использовать существующий мировой опыт и опыт выдающихся отечественных исследователей.

Лабораторные методы диагностики сифилиса

Несмотря на то что окончательный диагноз сифилиса устанавливает врач-клиницист, лабораторные исследования имеют важное значение в практике. Диагноз заразной формы сифилиса, поставленный на основании клинической картины, какой бы типичной — «классической» — она ни была, должен быть обязательно подтвержден данными лабораторных исследований — обнаружением бледной трепонемы в райц-серуме сифилидов или положительными серологическими реакциями крови.

Патогенные *T. pallidum* не культивируются на питательных средах *in vitro* и окраска их простыми лабораторными методами затруднена. В связи с этим были разработаны методы для идентификации сифилитической инфекции на разных стадиях, а также для контроля излеченности пациента.

Применяемые в настоящее время методы лабораторной диагностики сифилиса можно разделить на:

- прямые тесты, основанные на непосредственном выявлении возбудителя из очагов поражения, к ним относят темнопольную микроскопию, и молекулярно-биологические методы детекции ДНК *T. pallidum*, а также заражение кроликов материалом от больных сифилисом людей (rabbit infectivity test);
- непрямые тесты для выявления антител к возбудителю сифилиса в сыворотке крови — серологическая диагностика. К непрямым тестам относят также выявление антител в спинномозговой жидкости, лимфатических узлах, а также редко используемые гистологические исследования [Дмитриев Г.А., Фриго Н.В., 2004].

Многообразие клинических форм сифилиса во многих случаях вызывает необходимость сочетанного применения диагностических тестов. Прямое определение патогенных *T. pallidum* в очагах поражения позволяет достоверно установить диагноз при манифестных формах инфекции. Непрямые (серологические) методы диагностики являются определяющими при скрытых формах инфекции.

Прямые методы диагностики сифилитической инфекции

Первым прямым тестом, подтверждавшим факт инфицирования человека сифилисом, стал тест интратестикулярного заражения кролика материалом, полученным от больного сифилисом человека, выполненный в 1907 г. [Parodi U., 1907].

Его основные недостатки: опасность инфицирования персонала; технические трудности (наличие специальной лаборатории и вивария, специально обученных врачей-лаборантов).

В 1909 г. Coles впервые описал применение темнопольной микроскопии для исследования бледной трепонемы, отметив при этом особенности движений микроорганизма. Метод темнопольной микроскопии до сих пор с успехом применяют для диагностики сифилиса. Позднее, в шестидесятые годы XX в., была предложена методология прямого выявления антител с использованием флюоресценции — *direct fluorescent-antibody* (DFA), в том числе с применением моноклональных антител и возможностью применять этот тест для изучения бледной трепонемы в тканях — прямой иммунофлуоресцентный тест на *T. pallidum* (DFAT-TP) [Woznicova V., Heroidova M., 2004].

Непосредственное выявление возбудителя заболевания — *T. pallidum*, является абсолютным критерием для установления диагноза [Sandra A. Larsen et al., 1995]

T. pallidum и ее генетический материал в образцах, полученных из поражений или инфицированных лимфатических узлов при раннем сифилисе, можно обнаружить с помощью следующих методов:

- ✧ микроскопия в темном поле микроскопа;
- ✧ прямая иммунофлюоресценция (для образцов из высыпаний в полости рта или из других очагов, где возможна контаминация трепонемами-комменсалами);
- ✧ молекулярно-биологические методы: ПЦР и гибридизация нуклеиновых кислот.

Микроскопическую диагностику проводят методом темнопольной микроскопии и методом прямой иммунофлюоресенции с использованием антител к *T. pallidum*.

ТЕМНОПОЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ

Наиболее убедительное доказательство инфицирования сифилисом — прямая визуализация *T. pallidum* в темном поле зрения. Исследование в темном поле микроскопа позволяет изучать бледную трепонему в живом виде, а также дифференцировать ее от других трепонем как по морфологическим признакам, так и по характерным особенностям движения, и позволяет поставить диагноз даже без учета данных серологических тестов.

Материал для темнопольной микроскопии или прямой иммунофлуоресценции — серозное отделяемое с поверхности эрозии, язвы, мацерированной или экскориированной, эрозированной папулы или бляшки.

Взятие материала необходимо проводить после тщательной и осторожной, нетравмирующей очистки поверхности клинических проявлений с помощью марлевого тампона, смоченного 0,9% раствором натрия хлорида. Очистку проводят для механического удаления трепонем — комменсалов и другой флоры, способной затруднить исследование. Важно не травмировать поверхность и не получить кровотечения. Наличие в препарате лейкоцитов или клеточного детрита, эритроцитов значительно усложняет исследование.

Исследование на бледную трепонему в темном поле проводят с помощью стандартного микроскопа, снабженного конденсором темного поля. Метод темнопольной микроскопии основан на известном феномене Тиндаля: наблюдение светящихся пылинок в косом луче солнца, проникающем в темную комнату через узкую щель.

При исследовании в темном поле *T. pallidum* выглядит очень нежной подвижной спиралью, слабо светящейся серебристым блеском, или возникает в виде пунктира благодаря более яркому освещению выпуклой части завитков. В препарате все поле зрения усеяно массой мельчайших светящихся точек, находящихся в беспрерывном движении. Это – броуновское молекулярное движение твердых частиц, по наличию которого судят о правильности установки препарата и о количестве набранного материала. На этом фоне в виде округлых, ярко светящихся зернистых образований видны: нейтрофильные лейкоциты; темные, тускло светящиеся клетки округлой формы – лимфоциты; круглые или неправильной формы клетки, значительно крупнее лейкоцитов и ярко светящиеся – клетки эпителия. Эритроциты имеют вид темных элементов круглой формы, окаймленных светящейся полоской, размер – чуть меньше лейкоцитов. Если эритроцитов много, поле становится слишком светлым, трепонемы видны хуже, могут скрываться под эритроцитами. В этом случае материал лучше взять повторно.

Необходим определенный опыт для распознавания в препарате *T. pallidum*, которая выглядит как очень тонкая спираль длиной 6–20 мкм и толщиной 0,13–0,15 мкм, с равномерными завитками (примерно 10–13) глубиной до 0,5–0,7 мкм. Так как морфологические различия не всегда могут быть четко установлены, при проведении микроскопии необходимо выявить наличие движений, характерных для *T. pallidum* и отличающих ее от трепонем-комменсалов [Sandra A. Larsen et al., 1995]. *T. pallidum* совершает следующие виды движений: поступательное (медленное, свободное), вращательное (от медленного к быстрому, может вращаться на месте), волнообразное (мягкое, равномерное), сгибательное, маятникообразное.

Темнопольную микроскопию можно использовать во всех случаях, когда имеются клинические проявления на коже или слизистых оболочках, с поверхности которых можно получить отделяемое для исследования, т.е. этот метод может применяться для диагностики первичного и вторичного сифилиса, раннего врожденного сифилиса, третичного сифилиса (если взять материал из глубины инфильтрата). Кроме этого, приготовить препарат для микроскопии можно из пунктата региональных лимфатических узлов (в случае местного использования антисептиков, антибиотиков или эпителизации эрозированных поверхностей), спинномозговой жидкости, амниотической жидкости. Присутствие непатогенных трепонем-комменсалов [*T. refringers, T. phagedenis (reiteri)*] в урогенитальном тракте, *T. denticola* в полости рта, делает трудным и малодостоверным проведение исследования с материалом, полученным с проявлений на слизистой оболочке полости рта или прямой кишки, так как морфологически эти трепонемы сходны с *T. pallidum*. Чувствительность и специфичность темнопольной микроскопии на ранних стадиях сифилитической инфекции составляет 79–97% и 77–100% [Woznicová V., Heroldová M., 2004].

ПРЯМАЯ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИЯ

При необходимости микроскопия возбудителя в темном поле может быть дополнена реакцией прямой иммунофлюоресценции: на запарафинированные мазки или биопсийный материал наносят меченные флюоресцирующим красителем противотрепонемные антитела. Образовавшиеся комплексы «антиген–антитело» исследуют под люминесцентным микроскопом.

Данный тест позволяет осуществлять дифференциацию патогенных и непатогенных трепонем за счет происходящей при этом реакции «антиген–антитело», однако подвижность микроорганизма при этом не оценивают. Прямой иммунофлуоресцентный тест на *T. pallidum* удобен в применении при необходимости идентификации трепонем в полости рта и прямой кишке. Вместе с тем ввиду использования конъюгата, специфичного в отношении патогенных трепонем, данный тест не позволяет дифференцировать их подвиды.

В России данный метод пока широко не используют ввиду отсутствия промышленного производства и сертификации соответствующих ингредиентов, в частности, моноклональных антител к патогенной бледной трепонеме, меченных флуоресцеин изотиоционатом (FITC).

Темнопольная микроскопия — прямой лабораторный тест, доказывающий наличие сифилитической инфекции, дающий возможность дифференцировать патогенные трепонемы от непатогенных при исследовании материала со слизистых оболочек полости рта и прямой кишки, а также использовать материал, полученный при биопсии или аутопсии.

К недостаткам данного метода относят его относительно низкую чувствительность (предел детекции 105 клеток/мл), необходимость наличия подвижных микроорганизмов, опасность заражения сотрудников лаборатории при работе с клиническим материалом и зависимость результатов от квалификации врача-лаборанта.

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ

Создание диагностических средств на основе анализа генетических структур, т.е. ДНК и РНК, в последние годы активно развивается. Почти все они основаны на принципе комплементарности нуклеотидных оснований в двух противоположных (комплементарных) цепях (ДНК–ДНК, ДНК–РНК и РНК–РНК). Среди ДНК-тестов, несомненно, на первое место вышла ПЦР, которая до последнего времени является самой чувствительной в этой группе и позволяет определить специфический фрагмент молекулы ДНК.

Первая работа, посвященная описанию ПЦР, была опубликована в 1985 г. В ней автор метода — американский исследователь Kary Mullis, работавший в то время в компании *Cetus Corporation* (Сан-Диего, США), описал основополагающие принципы метода. За эту работу в 1993 г. ему была присуждена Нобелевская премия по химии [Mullis K.B. and Faloona F.A., 1987].

ПЦР обладает максимальной чувствительностью при сохранении специфичности. Специфичность метода определяется нуклеотидной последовательностью праймеров и специально отработанными жесткими условиями их присоединения. Соответственно, амплификационные тесты в отличие от иммунологических позволяют избежать проблем, связанных с перекрестным связыванием антител.

Метод ПЦР основан на принципе естественной репликации ДНК. Каждый цикл амплификации состоит из 3-х этапов [Мошкалов А.В., 1996; Saiki R.K., 1988]. Денатурацию ДНК (расплетение двойной спирали ДНК) достигают нагреванием до 93–95 °С. Присоединение (отжиг) праймеров происходит комплементарно к соответствующим последовательностям специфического фрагмента на противоположных нитях ДНК.

Поскольку праймеры входят в состав исследуемого фрагмента, их размер определяют количеством пар нуклеотидов между 3'- и 5'-концами праймеров. Обычно размер фрагмента составляет несколько сотен нуклетидных пар, а размер праймеров — 20 нуклеотидных пар. Точно рассчитанные и экспериментально проверенные значения температуры отжига праймеров — одна из характеристик, определяющих специфичность реакции и исключающих присоединение праймеров к не полностью комплементарным последовательностям [Дмитриев Г.А., Фриго Н.В., 2004].

Температура отжига — специфическая для каждой пары праймеров и, как правило, располагается в интервале 50–65 °С. Присоединившиеся праймеры формируют стартовые блоки, с которых начинается синтез ДНК. Процесс амплификации идет в присутствии предшественников синтеза ДНК-нуклеотидов, содержащих 4 типа оснований — аденин, тимин, гуанин и цитозин, а также термостабильной *Taq* полимеразы — фермента, получаемого из штамма бактерий *Thermus aquaticus*,

выделенных из горячих источников Йеллоустонского национального парка (при получении больших количеств фермента использовали методы генной инженерии). Термостабильная *Taq* полимераза впервые обнаружена отечественными исследователями В. Калединым и др. в 1980 г., она послужила, по признанию К. Мюллиса, основой его метода.

Образовавшиеся в первом цикле амплификации продукты синтеза служат матрицами для второго цикла амплификации, в результате которого, собственно и происходит образование искомого специфического фрагмента ДНК. Вновь синтезированные фрагменты ДНК, начиная с третьего цикла амплификации, служат матрицами для синтеза новых нитей в следующем цикле амплификации.

Чувствительность амплификационных тест-систем позволяет выявить 10 клеток в пробе клинического материала, в то время как чувствительность других диагностических тестов не менее 103–105 клеток [Stephen F., 2001].

Первые сообщения об использовали ПЦР для определения последовательности ДНК, специфической для патогенных трепонем, появились в начале 90-х годов. Проводилось определение последовательности генов Tmp A (519 пар оснований) и гена 4D (428 пар оснований). При разведении суспензии штамма Никольс методом ПЦР оказалось возможным определить 65 трепонем в 0,5 мл спинномозговой жидкости. Специфичность реакции при изучении 30 образцов спинномозговой жидкости от пациентов без сифилиса и ВИЧ составила 96,7% [Hay H.E., 1990].

Для повышения специфичности ПЦР при диагностике сифилитической инфекции исследовали различные участки генетического материала *T. pallidum*: 16S ген рибосомальной РНК *T. pallidum* [Петухова И.И., 2002], 39 кДа ген, [Noordhoek G.T., 1991], 47 кДа ген [Liu H., 2001], *pol A* (polymerase 1 gene) [Liu H., 2001]. При использовании *pol A* в качестве мишени, чувствительность и специфичность ПЦР в мазках с эрозий гениталий больных сифилисом составила 93–95,8% и 95,7% соответственно [Liu H., 2001; Sutton M.Y., 2001].

В середине 90-х годов XX в. появились первые публикации о новой модификации ПЦР – ПЦР в реальном времени (RT-PCR). Преимущество данной модификации – снижение временных затрат на проведение теста и риска контаминации, так как при постановке реакции учет полученных результатов происходит автоматически по уровню свечения флюорохромных меток, появляется возможность качественной и количественной оценки результатов теста. Koek A.G. (2006) рекомендовал ПЦР в реальном времени как быстрый высокочувствительный и высокочувствительный метод (94–100%) для рутинной диагностики первичного сифилиса.

Приведенные данные показывают: ПЦР – широко используемый метод, имеющий благодаря своим преимуществам широкую перспективу внедрения в диагностику ИППП вообще и сифилиса в частности. Чувствительность метода во многом зависит от клинического материала (кровь, спинномозговая жидкость, райц-серум сифилидов и другие), наибольшей чувствительности удается достич при исследовании отделяемого сифилидов ввиду большей концентрации возбудителя в материале для исследования. Чувствительность и специфичность метода ПЦР при исследовании райц-серума сифилидов при первичном сифилисе достигает 94,7–98,6%, при вторичном 80–98,6%. Корреляция результатов серологических тестов и ПЦР при ранних формах сифилиса достигает 95% [Palmer H.M., 2003; Leslie D.E., 2007].

Специфичность метода во многом обусловлена правильным выбором мишени для амплификации, при этом наиболее специфичными, по данным литературы, считают 47kDa, *pol A* гены ДНК и 16s рибосомальный ген РНК *T. pallidum*. Выявляя в исследуемом материале фрагмент ДНК или РНК, характерный только для данно-

го возбудителя, ПЦР-диагностикумы, в отличие от иммунологических тест-систем, исключают проблемы, связанные с перекрестно-реагирующими антигенами, тем самым обеспечивая абсолютную специфичность исследования.

При сифилитической инфекции перспективность ПЦР определяют недостатком чувствительности традиционно применяемых методов прямой диагностики (темнопольная микроскопия), наличием ложноположительных результатов серологических реакций, необходимостью проводить дифференциальную диагностику между специфическими (сифилис) и неспецифическими (другие заболевания) клиническими проявлениями.

Однако в России пока не проводили достаточно крупных исследований по оценке клинической эффективности метода ПЦР при сифилисе; к тому же на отечественном рынке на настоящий момент присутствует пока лишь один официально зарегистрированный набор для ПЦР-диагностики сифилиса (производства ЦНИИ эпидемиологии). Все это позволяет отнести метод ПЦР к числу перспективных методов исследования при сифилисе, имеющих пока лишь исследовательский статус.

Непрямые методы диагностики сифилитической инфекции

Иммунный ответ на внедрение *T. pallidum* приводит к синтезу антител, направленных против антигенов возбудителя.

Серологическая диагностика сифилиса основана на выявлении этих антител в сыворотке, плазме крови, спинномозговой жидкости и зависит от особенностей иммунного ответа организма продив возбудителя у данного индивидуума как по кинетике и силе иммунного ответа, так и по спектру антител, выявляемых на разных стадиях развития инфекции.

Первым проявлением гуморальной иммунной реакции организма на внедрение бледной трепонемы является образование IgM с константой седиментации 19S [Luger A.F., 2000]. Уже через 10–14 сут после инфицирования в крови пациента появляются IgM-антитела, направленные против основных видоспецифических белковых антигенов *T. pallidum* и не выявляемые в неспецифических реакциях. Наличие трепонемоспецифических IgM-антител позволяет диагностировать приобретенный сифилис в наиболее ранние сроки – в инкубационном периоде. Несколько позже начинают вырабатываться IgM-антитела против группо- и типоспецифических белковых детерминант, а при первичном сифилисе – против липидных антигенов трепонемы. Трепонемоспецифические антитела на ранних стадиях инфекции можно выявить в реакции иммунофлюоресценции, ИФА, направленном на выявление IgM к бледной трепонеме, IgM-иммуноблоттинге. Антилипоидные антитела можно выявить в нетрепонемных серологических тестах на сифилис.

С конца 4-й недели после заражения можно зафиксировать появление специфических IgG-антител с константой седиментации 7S, которым принадлежит основная роль в осуществлении защитной реакции организма. Максимально высокий уровень IgM при нелеченом приобретенном сифилисе приходится на 6–9-ю неделю заболевания – период массовой гематогенной диссеминации *T. Pallidum* и максимальной выраженности клинических проявлений. В течение последующих 6 месяцев количество IgM-антител снижается, но они могут сохраняться в низких титрах в сыворотках нелеченных больных в течение нескольких лет и даже десятилетий.

Количество IgG-антител при сифилисе достигает максимума через 1–2 года после заражения, а затем, медленно снижаясь, сохраняется на довольно высоком уровне годы и десятки лет. Интенсивное образование специфических IgG-антител, не обеспечивает полной санации организма, однако способствует разрешению внешних проявлений заболевания, обусловливая переход инфекции в латентное состояние. Трепонемоспецифические IgG-антитела можно выявить в реакциях:

ИФА, реакции РПГА, РИБТ, РИФ; антилипоидные IgG — в нетрепонемных тестах на сифилис.

Смена клинических рецидивов периодами скрытого течения раннего сифилиса коррелирует с уровнем специфической иммуноглобулинемии. Манифестация сопровождается повышением, а латентное состояние инфекции — снижением уровней IgM и IgG. Циклические колебания напряженности инфекционного иммунитета зависят от влияния ряда экзогенных и эндогенных причин, но главными разрешающими факторами, по всей вероятности, являются уровень персистенции бледных трепонем и степень антигенной стимуляции.

Традиционно серологические тесты, применяемые для диагностики сифилиса, подразделяют на две большие группы: нетрепонемные и трепонемные.

НЕТРЕПОНЕМНЫЕ ТЕСТЫ

Первым нетрепонемным тестом на сифилис стала реакция Вассермана. В 1906 году Вассерман адаптировал для диагностики сифилиса РСК, предложенную Борде и Жангу. Примененный Вассерманом антиген представлял из себя экстракт печени новорожденного, умершего от врожденного сифилиса. Вначале существовало мнение, что этот антиген — специфический, но позднее Ландштейнер продемонстрировал возможность использовать в данной реакции и другие ткани, в частности экстракт бычьего сердца. Холестерол и лецитин были добавлены в антиген позднее, для повышения чувствительности теста [Eagle H., 1937]. Позднее на основе использования этого антигена были предложены другие модификации реакции [Kahn R.L., 1922]. После того как в 1941 году Пангборн удалось выделить из бычьего сердца активный антигенный компонент, кардиолипин, и стандартизовать антиген, состоящий из кардиолипина, холестерола и лецитина [Schmitz J. L. et al., 1994.], реакция стала более воспроизводимой и были созданы такие ее модификации, как тест VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) [Harris A.A. et al., 1946) и другие модификации, в частности тест быстрых плазменных реагинов [Portnoy J. et al., 1957], который может использоваться в полевых условиях.

В России в качестве нетрепонемных тестов наиболее часто используется РМП с кардиолипиновым антигеном и РСК с кардиолипиновым антигеном, или собственно реакция Вассермана.

Следует отметить, что открытие в 1906 году Вассерманом, Нейсером и Бруком РСК для серодиагностики сифилиса явилось, несомненно, важной вехой развития диагностики сифилиса. В 2006 году этому открытию исполнилось 100 лет. Внедрение реакции Вассермана в практику способствовало созданию современной сифилидологии, т.к. данная реакция: помогала в установлении диагноза и длительности заражения – при манифестных, скрытых формах инфекции, висцеральном сифилисе, определяла необходимость назначения превентивного лечении; способствовала установлению эффективности терапии (по снижению титров в реакции) [Аковбян В.А., 2003]. Вместе с тем следует отметить, что данная реакция имеет ряд отрицательных свойств, не позволяющих рекомендовать ее применение в современных условиях. Реакция Вассермана — метод длительно выполняемый, дорогостоящий, субъективно интерпретируемый, часто дающий ложноотрицательные и ложноположительные результаты, не подлежащий стандартизации, автоматизации и протоколированию результатов и поэтому не подлежащий внешнему контролю качества. За рубежом данную реакцию не применяют для диагностики сифилиса уже больше 25 лет. Таким образом, отдавая должное исторической роли реакции, предложенной Вассерманом, Нейссером и Бруком, следует признать, что в настоящее время она представляет морально устаревший метод.

К числу нетрепонемных тестов, наиболее часто используемых за рубежом, относят: тест VDRL (Veneral Diseases Research Laboratory: антиген и инактивированную

сыворотку смешивают в стеклянной лунке механическим вращением: комплексы антиген–антитело в виде коротких стержневидных структур выявляют под микроскопом), тест быстрых плазменных реагинов (к антигену добавлены частицы угля, что обеспечивает хорошую визуализацию результатов реакции на пластиковых картах) и их варианты — непрогретые сывороточные реагины (Unheated Serum Reagins: антиген стабилизирован добавлением холинхлорида и этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), не нуждается в ежедневном приготовлении; используют непрогретую сыворотку) и тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой [Larsen S.A., 1990; Pettit D.E. et al., 1983]. Стандартные частицы азокрасителя толуидинового красного добавляют к основному стабилизированному антигену. Визуализация лучше, чем в тесте быстрых плазменных реагинов.

Оценка диагностической значимости нетрепонемных тестов

Все современные нетрепонемные методы диагностики сифилиса представляют флоккуляционные тесты, в качестве антигена в них используют кардиолипин-лецитин-холестероловый комплекс, представляющий антиген нетрепонемного происхождения.

Такие тесты применяют в качестве отборочных для скрининга на сифилис, оценки эффективности лечения, а также для подтверждения реинфекции.

Все нетрепонемные тесты выполняют одинаковым способом: сыворотку или плазму крови человека смешивают с антигеном, перемешивают в течение нескольких минут и при образовании комплексов антиген–антитело визуально наблюдают флоккуляцию.

Нетрепонемные (реагиновые) тесты выявляют IgM и IgG, реагирующие с липидными антигенами, образующимися при разрушении инфицированных клеток хозяина и/или выделяющимися из клеточной стенки трепонем при их гибели.

Положительная реакция в нетрепонемном тесте может свидетельствовать о наличии трепонемной инфекции, степени излеченности от сифилитической инфекции (при сравнении титров парных сывороток, полученных до и после лечения), говорить о ложноположительном результате.

При сифилисе нетрепонемные тесты становятся положительными через 2–4 нед после появления твердого шанкра.

Чувствительность РМП колеблется в зависимости от стадии заболевания: при первичном сифилисе — 81%, при вторичном — 91%, при скрытых формах — 94% [Кунгуров Н.В., 2002]. По данным ЦНИКВИ, чувствительность РМП при диагностике сифилиса составляет 95,8% (Приказ № 87 МЗ РФ). Большинство исследователей отмечают специфичность РМП на уровне 98%.

Содержание антител к возбудителю сифилиса, выявляемое в нетрепонемных тестах в крови после адекватного специфического лечения сифилиса постепенно понижается, что находит отражение сначала в снижении титров, а затем и степени их позитивности, которая становится слабоположительной, а затем — отрицательной. В связи с этим нетрепонемные тесты используют для оценки эффективности лечения и как один из критериев установления излеченности или при дифференциальной диагностике реинфекции.

Показатель успешности проведенного лечения раннего сифилиса — снижение титров антител в нетрепонемных тестах в течение года минимум на два разведения (четырехкратно). Согласно «Европейским стандартам диагностики и лечения ИППП» — в течение 6 мес (в течение 1 года — для ВИЧ-инфицированных пациентов).

Стойкое сохранение положительных результатов нетрепонемных тестов без тенденции к снижению титров антител в течение 12 мес после окончания специфического лечения ранних форм сифилиса служит основанием для выявления серологической резистентности.

Вопрос о развитии серологической резистентности после перенесенного позднего сифилиса вообще не ставят: положительные серологические реакции в низком титре могут регистрироваться у таких пациентов длительное время.

Методика исследования в нетрепонемных тестах проста в исполнении, недорога, не требует специального оборудования и не занимает длительного времени. При этом реакция демонстрирует высокую чувствительность и специфичность.

Нетрепонемные тесты могут быть использованы в качественном и полуколичественном вариантах. В качественном варианте в нетрепонемных тестах исследуют неразведенные сыворотки пациентов для определения в них антител. В полуколичественном варианте проводят серийные двукратные разведения сыворотки и определяют конечное разведение, при котором фиксируется положительная реакция. Полуколичественный метод более трудоемкий, однако он информативнее качественного.

Характеристики полуколичественного метода:

- позволяет избегать эффекта «прозоны», появляющегося при избытке антилипоидных антител;
- недавнее инфицирование проявляет себя в 4-кратном увеличении титра антител;
- позволяет выявлять как реинфекцию, так и обострение заболевания;
- 4–8-кратные уменьшенние титра антител в нетрепонемном тесте свидетельствуют об эффективном лечении заболевания.

По оценкам отечественных и зарубежных специалистов, нетрепонемные тесты не являются строго специфическими реакциями на сифилис. В сыворотке крови людей реагиновые антитела нередко обнаруживают при системных поражениях паренхиматозных органов (печени, почек, легких), при инфаркте миокарда, пневмонии, сотрясении мозга, атеросклерозе, при коллагенозах, онкологических заболеваниях, ряде инфекций (туберкулезе, сыпном тифе, малярии, лепре), при ревматизме, некоторых патологических и физиологических состояниях (тиреотоксикозе, беременности, менструации).

Положительные результаты нетрепонемных тестов наблюдают после злоупотребления алкоголем, приема жирной пищи, на фоне медикаментозной терапии. Количество ложноположительных результатов увеличивается при исследовании образцов крови пожилых людей.

Для определения специфического характера позитивных результатов исследования крови в нетрепонемных тестах проводят дополнительные исследования в подтверждающих трепонемных реакциях, основанных на применении антигенов бледной трепонемы (ИФА, РПГА, РИФ, РИБТ, иммуноблоттинг).

Нетрепонемные тесты не применяют на ранних стадиях сифилиса (период инкубации, начало первичного периода), поскольку данные реакции становятся позитивными лишь спустя 2 нед после появления твердого шанкра, и на поздних стадиях (поздний скрытый и третичный сифилис), так как лабильные преципитины первыми элиминируются из организма при длительном течении сифилитической инфекции. К числу недостатков нетрепонемных следует отнести также субъективный визуальный учет и относительно большое количество биологических ложноположительных результатов.

ТРЕПОНЕМНЫЕ ТЕСТЫ

Первым трепонемным тестом стала РИБТ, разработанная Нельсоном и Майером в 1949 году [Nelson R.A. et al., 1949]. Принцип метода основан на феномене потери бледными трепонемами подвижности в присутствии иммобилизирующих противотрепонемных антител исследуемой сыворотки крови и комплемента в условиях анаэробиоза. Поскольку этот тест сложен в исполнении, требует наличия высоко-

квалифицированного персонала, является дорогостоящим и становится позитивным на поздних стадиях сифилиса, начали разрабатывать другие методы.

В 1957 году был предложен трепонемный флуоресцентный тест РИФ (Fluorescent treponemal antibody, FTA) [Deacon W.E. et al., 1957; Hunter E.F., Deacon W.E., Meyer P.E., 1964]. Антигеном при выполнении РИФ служат цельные клетки патогенных бледных трепонем, прикрепленные к стеклу и фиксированные ацетоном. Для выявления комплексов антиген-антитело применяют люминесцирующую сыворотку, представляющую конъюгированные с ФИТЦ антивидовые (противочеловеческие) иммуноглобулины. Наличие в сыворотке антител к трепонемам определяют по наличию свечения трепонем при исследовании в люминесцентном микроскопе. Тест проводят в качественном и полуколичественном вариантах [Беднова В.Н. и др., 1992].

В 1965 году для диагностики сифилиса была предложена реакция непрямой гемагглютинации [Rathlev T., 1965]. В этом тесте при взаимодействии антитрепонемных антител, содержащихся в сыворотке крови больных сифилисом, с антигенами бледной трепонемы, сенсибилизированными эритроцитами животных (носитель антигена), наступает видимая невооруженным глазом агглютинация эритроцитов. В настоящее время для диагностики сифилиса применяют также модификацию этого метода — РПГА, в которой антиген (бледная трепонема) фиксирован на желатиновых частицах [Treponema pallidum particle agglutination — TPPA].

Метод ИФА (The enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) используют в диагностике инфекционных заболеваний, благодаря широкому спектру определяемых антител, антигенов или гаптенов, а также возможности автоматизации при постановке реакции и учете результатов [Иванов А.М., 2005; Корогодин Д.В., 2005; Schmidt B.L., 2000].

Впервые ИФА был применен для диагностики сифилиса в 1975 году, после чего было опубликовано несколько работ, в которых описывалось использование в качестве антигена детергентного экстракта, или сониката, патогенных трепонем штамма Никольс [Codd A.A., 1988; Clyne B., Jerrard D.A., 2000]. Принцип наиболее часто применяемого непрямого варианта реакции состоит в фиксации на поверхности лунок полистиролового планшета иммунных комплексов, образующихся при взаимодействии антител больного сифилисом с антигенами бледной трепонемы, с последующим выявлением их в цветной реакции с помощью специфических конъюгатов и соответствующих субстратно-хромогенных добавок.

Специфические антигены, применяемые для ИФА, могут иметь различное происхождение:

- обработанные ультразвуком — получают при разрушении бактериальной клетки *T. pallidum* ультразвуком или иным методом;
- рекомбинантные — получают генно-инженерным путем, внедряя в геном бактериальной клетки (например, *E. coli*) гена, ответственного за синтез определенного антигена *T. pallidum*, с последующим наращиванием бактериальной массы продуцирующего микроорганизма, разрушением этих клеток, выделением антигена и его очисткой;
- пептидные — получают в результате последовательного химического синтеза антигенных эпитопов белков *T. pallidum*.

Наибольшую информативность в ИФА показали иммунодоминантные участки белков бледной трепонемы с молекулярной массой 15 кД, 17 кД и 47 кД.

В последние годы появились методы исследования, направленные на обнаружение и анализ содержания антител к каждому антигену бледной трепонемы раздельно — методы иммунного блота, или блоттинга. Иммуноблоттинг (Western blot) используют для определения IgG- [Ebel A. et al., 1998] либо IgM-антител к бледной трепонеме [Herremans M. et al., 2007]. Принцип метода заключается

в следующем: при взаимодействии антител, содержащихся в испытуемой сыворотке, с дискретными антигенами *T. pallidum*, полученными генно-инженерными способами и помещенными на нейлоновую мембрану с пластиковой основой, образуется комплекс антиген–антитело в виде визуально определяемых цветных полос. Выявление антител к рекомбинантным антигенам бледной трепонемы проводят иммуноферментным методом. В качестве антигенов *T. pallidum*, к которым определяют антитела, наиболее часто используют рекомбинантные белки TpN15, TpN17, TpN41, TpN47.

Относительно недавно в серодиагностике сифилиса начало развиваться направление по разработке так называемых простых быстрых тестов, или тестов у постели больного (Point-of-care — POC). Эти тесты основаны на иммунохроматографическом определении антител к трепонемным антигенам бледной трепонемы и выполняются на стрипах; при этом можно использовать как цельную кровь, так и сыворотку [Herring A., Ballard R. et al., 2006]. Это относительно недорогие тесты. При их конструировании антигены бледной трепонемы помещают на нитроцеллюлозную мембрану. Выполнение простых быстрых тестов занимает несколько минут. Результат считают положительным при окрашивании индикаторной линии в красный цвет. При выполнении этих тестов диагноз сифилиса устанавливают в день обращения пациента и сразу же назначают ему лечение [Pang T., Peeling R.W., 2007]. Формат тестов позволяет проводить исследованиz при отсутствии специального оборудования и без использования электричества [Pang T., Peeling R.W., 2007, Mabey D. et al., 2006]. На настоящий момент разработаны тесты, основанные только на определении антител к трепонемным (специфическим) антигенам. Поэтому положительный результат такого теста свидетельствует о контакте пациента с сифилитической инфекцией (в том числе когда-либо перенесенной) и не всегда помогает распознать текущее заболевание. Простые быстрые тесты, которые позволяли бы одновременно выявлять специфические (противотрепонемные) и неспецифические (реагиновые) антитела, в настоящее время находятся в стадии разработки.

Оценка диагностической значимости трепонемных тестов

Трепонемные тесты появились в результате необходимости исключить неспецифические результаты нетрепонемных тестов, возникающие в результате реакции организма человека на инфекцию, иммунизацию или аутоиммунные процессы. В трепонемных тестах применяют антиген трепонемного происхождения — патогенную бледную трепонему (в реакциях РИФ, РИБТ), рекомбинантные белки или искусственно синтезированные пептиды (реакции – ИФА, РПГА).

Трепонемные тесты применяют для распознавания ложноположительных результатов нетрепонемных тестов, при клиническом, эпидемиологическом и анамнестическом подозрении на сифилис, для диагностики скрытых и поздних форм заболевания, для установления ретроспективного диагноза пациента.

Трепонемные методы хорошо выявляют вторичный и скрытый сифилис (чувствительность 98–100%). Однако, чувствительность этих тестов недостаточна при первичном сифилисе (76–86%). Наилучшие показатели в этом отношении имеет РИФ с абсорбцией (70–100%).

Несомненные достоинства трепонемных тестов — высокая чувствительность и в особенности специфичность, возможность использования для подтверждения (верификации) результатов нетрепонемных тестов. Трепонемные тесты можно использовать для подтверждения клинического диагноза сифилиса, когда нетрепонемные тесты реагируют отрицательно, но есть клинические, эпидемиологические или анамнестические подозрения на сифилитическую инфекцию.

Для части трепонемных тестов (ИФА и РПГА) существует возможность получения объективного автоматического результата и отчета в электронном виде. ИФА и РПГА могут быть роботизированы.

К числу недостатков трепонемных тестов относят невозможность их использования для контроля эффективности лечения, поскольку они длительно остаются положительными (в особенности – РИБТ, РПГА) и могут давать позитивный результат при невенерических трепонематозах. Они более сложны в техническом отношении по сравнению с нетрепонемными тестами. Более высокая стоимость (по сравнению с нетрепонемными) также ограничивает их применение трепонемных тестов.

Оценка диагностической значимости реакции прямой гемагглютинации

РПГА проста в выполнении, не требует специального оборудования и не занимает длительного времени, высокочувствительна и специфична.

Реакция становится положительной спустя 3–4 недели после появления твердого шанкра. В зависимости от стадии заболевания чувствительность РПГА колеблется: от 76% (при первичном сифилисе), до 100% (при вторичном сифилисе) и составляет 94–97% при скрытых формах течения сифилитической инфекции. По данным ЦНИКВИ, чувствительность РПГА при диагностике сифилиса составила 99,4% (Приказ № 87 МЗ РФ). Большинство исследователей отмечают 98–99% специфичность РПГА.

Антитела-агглютинины выявляют в крови переболевших сифилисом людей в течение длительного времени, поэтому РПГА не рекомендуют для дифференциальной диагностики реинфекции или определения остроты инфекционного процесса. Вместе с тем ее можно использовать как дополнительный (к РМП) метод при контроле эффективности проведенного лечения, исследуя динамику снижения титров антител. Обязательным условием при этом является использование той же РПГА тест-системы, что и при первом (до лечения) обследовании пациента, проведение исследования в той же лаборатории. Положительные значения РПГА, наблюдаемые у пациентов после окончания специфического лечения при установлении у пациента серорезистентности во внимание не принимают.

Преимуществами РПГА в сравнении с классическими трепонемными тестами (РИБТ, РИФ): использование промышленных тест-систем, отсутствие потребности в живой патогенной бледной трепонеме, возможность автоматизации реакции. К недостаткам можно отнести наличие (как и в других методах) ложноположительных результатов.

Таким образом, гемагглютинационные трепонемные тесты могут применяться как в качестве скрининговых, так и подтверждающих. Они позволяют производить полуколичественные измерения титра специфических антител в сыворотке пациента. Кроме того, имеется возможность автоматизации и объективизации учета результатов с помощью количественной оценки визуального изображения или с применением специальных анализаторов. Использование тест-систем для постановки РПГА удобно в кожно-венерическом диспансере или в кожно-венерологической службе, поскольку позволяет работать даже с небольшими объемами исследуемых клинических образцов.

Оценка диагностической значимости иммуноферментного анализа

К преимуществам ИФА относят высокую специфичность (96–100%) и чувствительность (98–100%), отмечаемые большинством исследователей. По данным ЦНИКВИ, чувствительность ИФА при сифилисе составляет 99,1% (Приказ № 87 МЗ РФ). Наличие автоматизации ряда этапов или всего процесса в целом позволяет одновременно исследовать большое количество образцов биологического материала при высокой степени стандартизации исследования, минимизации субъективного элемента в оценке результатов, возможности хранения фиксированных протоколов исследования, что позволяет архивировать данные исследования и обращаться к ним повторно для ретроспективного анализа. Таким

образом, ИФА можно использовать для проведения скрининговых исследований на сифилис.

Специфические антитрепонемные антитела выявляют в крови переболевших сифилисом людей в течение длительного времени (часто в течение всей последующей жизни), поэтому ИФА не может служить для дифференциальной диагностики реинфекции или определения остроты инфекционного процесса, однако результаты исследования позволяют предположить давно перенесенный сифилис.

Определение в ИФА содержания суммарных антител к возбудителю сифилиса является более предпочтительным для проведения скрининга: выявление IgG – для скрининга и подтверждения инфекции; определение IgM – для ранней диагностики сифилиса (период инкубации, первичный, ранний врожденный сифилис). Одновременное определение содержания IgG и IgM методом ИФА может оказаться полезным при установлении фазы инфекции (ранняя, поздняя) и ретроспективного диагноза.

Оценка диагностической значимости реакции иммунофлуоресценции

Трепонемные флюоресцентные тесты до сих пор считаются одними из лучших тестов на сифилис, «золотым стандартом» серодиагностики. РИФ в сравнении с РИБТ более проста в постановке, чувствительна на всех стадиях инфекции, начиная от периода инкубации и заканчивая поздним сифилисом. По данным ВОЗ, ее чувствительность составляет: при первичном сифилисе – 70–100%, при вторичном и позднем сифилисе – 96–100%; специфичность – 94–100%. По данным ЦНИКВИ, чувствительность РИФ при всех формах сифилиса составляет 99,1%.

РИФ достаточно широко используют в качеств подтверждающего теста, но она не предназначена для рутинного использования или скрининга, поскольку в техническом отношении (по сравнению с РПГА и ИФА) трудна для постановки. Для выполнения РИФ необходимо наличие вивария или приобретение взвеси патогенных бледных трепонем, что ограничивает возможности в постановке реакции. Однако в последние годы на отечественном рынке начали появляться тест-системы, позволяющие проводить реакцию при отсутствии вивария и собственного лабораторного штамма патогенных бледных трепонем. Выполнение теста и учет результатов реакции весьма трудоемки. Стандартизация чтения результатов, высокое качество конъюгата и точность его разведения важны для надежности теста.

Оценка диагностической значимости реакции иммобилизации бледных трепонем

РИБТ долгое время признавалась самым специфичным тестом на сифилис. Вместе с тем РИБТ малопригодна для диагностики ранних стадий сифилиса, сокольку антилела (иммобилизины) появляются только через 3–6 нед после заражения. По данным ЦНИКВИ, чувствительность РИБТ (суммарно по стадиям сифилиса) составляет 87,7%.

РИБТ – достаточно сложный, трудоемкий и дорогостоящий анализ, требующий высокой квалификации персонала и наличия вивария, в связи с чем применение данного метода в последние годы существенно сократилось. В США этот тест в настоящее время применяется только в исследовательских лабораториях.

Оценка диагностической значимости метода иммуноблоттинга

Согласно данным зарубежной литературы и результатам изучения в ЦНИКВИ, метод иммуноблоттинга обладает при диагностике сифилиса высокой чувствительностью (98,8–100%) и специфичностью (97,1–100%).

Метод легко воспроизводим, относительно прост в исполнении и интерпретации результатов, дает возможность определять спектр антител сразу к нескольким антигенам *T. pallidum* и оценивать вклад в общую реакцию антител различной

специфичности. Применение высокоочищенных рекомбинантных и пептидных антигенов снижает до минимума неспецифическую реактивность сывороток. Использование метода дает возможность отказа от трудоемких и субъективных методов, представляющих опасность для исследователя (перевивка штаммов *T. pallidum*, работа с патогенной *T. pallidum* при постановке реакции). Это определяет предпочтение метода иммуноблоттинга перед другими трепонемными тестами (РИФ и в особенности РИБТ) для диагностики сифилиса.

Иммуноблоттинг — удобный метод для ранней и ретроспективной диагностики сифилиса, дифференциальной диагностики различных стадий заболевания, оценки результатов лечения. Он также может служить основой для разработки новых тестов на сифилис, позволяя работать с разными антигенами *T. pallidum* на разных этапах сифилитической инфекции.

В настоящее время существуют технические возможности для инструментальной оценки интенсивности окрашивания антигенных полос на стрипах (сканирование) с автоматизацией аналитического процесса и последующим архивированием данных в базе персонального компьютера. Кроме того, допускается длительное сохранение оригиналов стрипов для последующего сравнительного анализа результатов при динамическом наблюдении пациента.

Таким образом, представляется целесообразным внедрение метода линейного ИФА в практику лабораторий, занимающихся экспертной диагностикой сифилиса, в качестве дополнительного или альтернативного РИБТ и РИФ подтверждающего теста на на сифилис.

Исследование спинномозговой жидкости

Исследование спинномозговой жидкости для исключения у пациента нейросифилиса проводят при наличии показаний к обследованию:

- ✧ наличии неврологических симптомов на любой стадии сифилиса;
- ✧ сифилитическом поражении глаз, сердечно-сосудистой системы;
- ✧ наличии третичного или врожденного сифилиса;
- ✧ отсутствии негативации серологических тестов у ранее получавших лечение пациентов.

Важное значение имеет изучение количественного и качественного состава клеточных элементов спинномозговой жидкости — цитоза. Подсчет лейкоцитов проводят в свежей, только что полученной спинномозговой жидкости (до оседания тяжелых клеточных элементов на дно пробирки). Для подсчета клеток используют сухую систему микроскопа и камеру Фукс–Розенталя, сетка которой состоит из 256 малых квадратов. Подсчитывают лейкоциты во всех квадратах камеры и полученное число делят на 3 (объем камеры в мм^3). Результат деления соответствует количеству клеток в 1 мм^3 спинномозговой жидкости.

Количество клеток от 0 до 5 в 1 мм^3 считают нормальным, физиологическим. Наличие от 5 до 10 клеток в 1 мм^3 указывает на функциональные сдвиги в реактивных элементах нервной системы, но не обязательно связанные с патологическими изменениями в ней. Наличие в 1 мм^3 больше 10 клеток всегда свидетельствует о патологическом состоянии нервной системы.

В детском возрасте цитоз в норме несколько выше:

- ✧ в возрасте от 7 сут до 3 мес цитоз колеблется в пределах 20–25 клеток в 1 мм^3;
- ✧ в возрасте от 3 мес до 1 года — 14–15 клеток в 1 мм^3;
- ✧ в возрасте от 1 до 5 лет — 10–15 клеток в 1 мм^3;
- ✧ в возрасте от 5 до 7 лет — 8–10 клеток в 1 мм^3;
- ✧ в возрасте от 7 до 10 лет — 6–7 клеток в 1 мм^3;
- ✧ у детей старше 10 лет, как и у взрослого человека, содержится 4–6 клеток в 1 мм^3.

В нормальной спинномозговой жидкости обнаруживают преимущественно лимфоциты. Патологические изменения цитоза характеризуются увеличенным числом клеток в спинномозговой жидкости (плеоцитоз) и появлением помимо лимфоцитов других клетк.

Биохимическое исследование спинномозговой жидкости. Из предложенных методов определения общего количества белка в спинномозговой жидкости наибольшее распространение получил метод Робертс–Стольникова–Брандберга. При применении этого метода границы нормального содержания белка в спинномозговой жидкости соответствуют 0,16–0,33‰. Количество белка различно на разных уровнях спинномозговой системы. В желудочковой жидкости его почти в два раза меньше –0,06–0,16‰. В жидкости задней цистерны белка содержится несколько меньше, чем в люмбальной жидкости: верхней границей считается 0,2‰.

Белок спинномозговой жидкости состоит из двух фракций: альбуминов и глобулинов. Отношение глобулинов к альбуминам (белковый коэффициент) в норме составляет 1:5 или 0,2.

В патологических условиях изменяется как содержание общего белка, так и соотношение его основных фракций.

Показатели нормальной спинномозговой жидкости:

- ✧ прозрачная, бесцветная;
- ✧ относительная плотность 1006–1008;
- ✧ pH 7,4–7,6;
- ✧ содержит не более 5 клеток в 1 мм³ (лимфоциты);
- ✧ содержит не более 0,33‰ белка;
- ✧ серологические реакции на сифилис отрицательные.

Серологическое исследование спинномозговой жидкости

Тесты для диагностики нейросифилиса, рекомендуемые к использованию в России.

- Нетрепонемные тесты.
- ◊ РМП с кардиолипиновым антигеном.
- Трепонемные тесты.
- ◊ ИФА.
- ◊ Реакция иммунофлюоресценции с цельной спинномозговой жидкостью.
- ◊ РИБТ с увеличенным объемом спинномозговой жидкости.

Проводят работу по изучению возможности использования и разработке методики применения для диагностики нейросифилиса реакции пассивной (непрямой) гемагглютинации, используемой для диагностики нейросифилиса за рубежом.

В настоящее время не существует рутинного метода исследования спинномозговой жидкости, позволившего бы однозначно подтвердить или отвергнуть диагноз нейросифилиса, а также отличить антитрепонемные антитела, пассивно проникающие в ЦНС из сыворотки крови, от синтезируемых местно (в ЦНС).

Оптимальный с современной точки зрения способ решения проблемы диагностики специфических поражений нервной системы при сифилисе состоит в обнаружении антитрепонемных IgM и IgG в спинномозговой жидкости и в доказательстве их локальной продукции в ЦНС. При этом в качестве дополнительных методов при диагностике нейросифилиса применяют определение тест-индексов: IgG-индекса – параметра внутрисиновиального синтеза IgG (в норме <0,7), IgM-индекса – параметра внутрисиновиального синтеза IgM (в норме <0,07), коэффициента альбумина – параметра нарушения гематоэнцефалического барьера (в норме <7,8), РПГА-индекса по Люгеру – параметра внутрисиновиального синтеза специфических противотрепонемных IgG. Для их подсчета определяют соотношение концентраций соответствующих иммуноглобулинов и альбуминов в спинномозговой жидкости.

ВНУТРЕННИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Получение достоверных результатов исследования с помощью серологических тестов для диагностики сифилиса возможно при соблюдении процедур внутреннего контроля качества, их необходимо выполнять на всех этапах исследования.

Мероприятия преаналитического этапа

Необходимо контролировать правильность получения, хранения и доставки в лабораторию биологического материала и его маркировки, подготовки проб и аккуратность ведения медицинской документации.

Мероприятия аналитического этапа

Перед проведением исследования еще раз необходимо оценить качество доставленного материала и исключить из исследования хилезные, гемолизированные сыворотки, а также материал с признаками бактериального роста; проверить соответствие маркировки и направлений на исследование.

Необходимо осуществить «входной контроль» всех реактивов и диагностикумов, применяемых в исследовании, особенно применяемых в первый раз (новых серий): установить срок их годности, внешнее состояние и годность к использованию, наличие инструкций по применению и регистрационного удостоверения, правильность хранения. Весьма желательно требовать от производителей (и поставщиков) паспорта серий диагностикумов, присылаемых в лабораторию.

Перед началом работы необходимо удостовериться в исправности оборудования: контрольно-измерительных и других приборов, используемых в исследовании.

Кроме этого, необходимо убедиться в соответствии показателей внешней среды: температуры воздуха, влажности, освещенности рабочего места, то есть условиям, необходимым для проведения исследования.

В каждое исследование должны быть включены официально зарегистрированные контрольные материалы с разным уровнем активности (отрицательные, положительные, слабоположительные сыворотки). Если тест-система предусматривает свой внутренний контроль, он также должен быть использован в соответствии с инструкцией по его применению. При этом о правильности выполнения исследования будет свидетельствовать соответствие результатов постановки теста с контрольными сыворотками ожидаемым характеристикам для данного контрольного материала, то есть «положительная» сыворотка должна давать положительный результат, «слабоположительная» — слабоположительный, а «отрицательная» — отрицательный.

При учете результатов с каждым контрольным материалом следует придерживаться официально признанных критериев учета результатов (см. данное руководство). Если они расходятся с алгоритмом учета результатов, заложенным в тест-системе, следует ориентироваться на тест-систему, если она официально зарегистрирована в России (имеет номер государственной регистрации).

Мероприятия постаналитического этапа

В период после проведения исследования следует убедиться в правильности внесения результатов в бланк исследования и своевременно довести информацию до врача, назначившего исследование.

Ложноположительные результаты серологических реакций

Биологические ложноположительные реакции, регистрируемые при диагностике сифилиса с помощью нетрепонемных тестов, можно разделить на острые (обнаруживают в пределах 6 мес исследования) и хронические (более 6 мес).

Острые биологические ложноположительные реакции можно наблюдать при беременности, острых инфекциях вирусной и бактериальной природы, после вакцинации, недавно перенесенного инфаркта миокарда.

Хронические биологические ложноположительные реакции можно наблюдать при инъекционном применении наркотических препаратов, аутоиммунных заболеваниях, лепре, хронической патологии печени и старческом возрасте.

В трепонемных тестах биологические ложноположительные реакции можно наблюдать при аутоиммунных заболеваниях, ВИЧ-инфекции и во время беременности (РИФ с абсорбцией чаще, чем РПГА/микро-РПГА).

Основные причины биологических ложноположительных реакций.

- Одна из вероятных причин ложноположительных тестов на сифилис — технические погрешности, сопровождающие сбор, доставку, хранение образцов сыворотки крови и постановку серологических реакций на сифилис; нарушения, связанные с хранением ингредиентов реакций, несоблюдением инструкций при выполнении исследований и работе на соответствующем оборудовании.
- Ложноположительные серологические реакции обнаруживают при эндемичных трепонематозах и боррелиозе. Трепонематозы вызывают бактерии, относящиеся к группе спирохет, включающей *Borrelia, Spirochaeta, Leptospira, Cristispira* и *Treponema: T. pallidum* (венерический сифилис и эндемичный сифилис); *T. pertenue* (фрамбезия/фрамбезия тропическая); *T. carateum* (пинта). Антитела при таких эндемичных трепонематозах, как эндемичный сифилис, фрамбезия и пинта, нельзя отличить от антител, вырабатываемых к *T. pallidum*. Пациент с положительными серологическими реакциями на сифилис из страны с эндемичными трепонематозами должен быть обследован на сифилис и получить противосифилитическое лечение в качестве профилактической меры, если он ранее не получал адекватной терапии против сифилиса.
- Ложноположительные серологические реакции возможны при беременности, менструации, пожилом возрасте пациентов, тяжелой соматической патологии (в том числе эндокринной, онкологической, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, дыхательной системы). Для дифференциации ложного и истинного характера серологической позитивности применяют трепонемные тесты.
- Ложноположительные результаты могут получать и при постановке трепонемных тестов на сифилис. Так, положительные результаты ИФА и РПГА отмечают у пациентов с инфекционным мононуклеозом, в особенности на фоне высокого уровня гетерофильных антител; в образцах от наркоманов, пациентов с коллагенозами, злокачественными новообразованиями, эндокринной патологией. В таких случаях отличить истинные реакции от ложных бывает затруднительно, поскольку сифилитическая инфекция может сосуществовать с вышеперечисленными заболеваниями.
- Ложноположительные результаты в трепонемных тестах часто бывают временными, и их причина неизвестна, вместе с тем существует определенная взаимосвязь между ложноположительными реакциями в РИФс абсорбцией и подтвержденным диагнозом системной, дискоидной и лекарственной красной волчанки. В этих случаях можно наблюдать атипичную, «бисерную», флюоресценцию. Для устранения данных типов ложноположительных реакций производят абсорбцию сыворотки на тимусной ДНК теленка для удаления анти-ДНК антител;
- Необъяснимые положительные результаты РИФ с абсорбцией могут быть у пациентов пожилого возраста;

- Ложноположительные результаты РИФ с абсорбцией могут возникать из-за технических погрешностей при выполнении реакции, ошибок в выборе сорбента, используемого в данном тесте для удаления перекрестно реагирующих групповых, родовых или семейственных антител (например, при лаймской болезни); при этом абсорбция сыворотки рейтеровской трепонемой и/или параллельное использование гемагглютинационного теста могут помочь отличить сифилис от ложноположительной реакции.

Ложноотрицательные результаты серологических реакций

Недостаточная чувствительность серологических реакций на сифилис может быть обусловлена ложноотрицательными результатами тестирования.

Основные причины возникновения ложноотрицательных серологических реакций при диагностике сифилиса.

- Эффект «прозоны». Нетрепонемные или трепонемные агглютинационные тесты при вторичном сифилисе могут давать слабоположительную или отрицательную реакцию, обусловленную избытком антител, если нормальная реакция антиген–антитело не завершается или блокируется.
- Временно отрицательный результат серологических реакций на сифилис. В нетрепонемных тестах у ВИЧ-инфицированных пациентов или пациентов с признаками иммунодефицита другого происхождения иногда регистрируют отрицательные серологические реакции.
- Эффект диагностического «окна». Такая ситуация обусловлена отрицательными результатами серологических реакций на сифилис, наблюдаемых, как правило, в период первичного серонегативного (по старой классификации) сифилиса и обусловлена более поздней выработкой антител, регистрируемых в нетрепонемных тестах на сифилис.
- Конкуренция между трепонемоспецифическими IgM- и IgG-антителами за сайты связывания с имммунодетерминантами бледной трепонемы. Данную ситуацию можно наблюдать при вторичном сифилисе, она и обусловливает ложноотрицательные результаты определения трепонемоспецифических IgM-антител.
- Центрифугирование или другие манипуляции с сывороткой крови «на холоду».

Алгоритмы диагностики сифилитической инфекции в России и за рубежом

За рубежом существуют сложившиеся традиции применения обследования пациентов при подозрении на сифилис, в значительной степени помогающие клиницистам при установлении диагноза. Один из общепризнанных алгоритмов диагностики — классический алгоритм, предложенный Сандрой Ларсен (Sandra A. Larsen et al., 1999). Согласно этому алгоритму диагностики (рис. 24-32), пациента с подозрением на сифилитическую инфекцию, при наличии клинических проявлений, направляют на исследование на бледную трепонему методом темнопольной микроскопии.

В случае обнаружения бледной трепонемы проводят дополнительное обследование методом прямой иммунофлуоресценции. Позитивный результат обеих реакций (темнопольной микроскопии и прямой иммунофлуоресценции) свидетельствует в пользу сифилиса, пациенту устанавливают диагноз сифилиса и назначают специфическое лечение. При отсутствии клинических проявлений сифилиса или отрицательном результате темнопольной микроскопии пациенту назначают серологическое исследование с помощью нетрепонемных тестов. При этом, если результат обследования в нетрепонемном тесте отрицательный,



Рис. 24-32. Алгоритм диагностики сифилиса (Sandra A. Larsen et al., 1999).

делают вывод об отсутствии антител к бледной трепонеме. В случае высокого риска инфицирования диагностику с помощью нетрепонемных тестов проводят повторно. При положительном результате, полученном в нетрепонемных тестах, проводят диагностику с помощью трепонемных тестов. Положительный результат тестирования свидетельствует в пользу наличия сифилиса и необходимости проведения лечения. Отрицательный результат говорит в пользу ложной позитивности нетрепонемного теста.

Один из классических алгоритмов диагностики сифилиса – алгоритм (рис. 24-33), предложенный исследователями из Великобритании Эгглстоуном и Тернером при разработке рекомендаций ВОЗ по серологической диагностике сифилиса [Egglestone S.I., Turner A.J.L. Commun Dis Public Health, 2000].

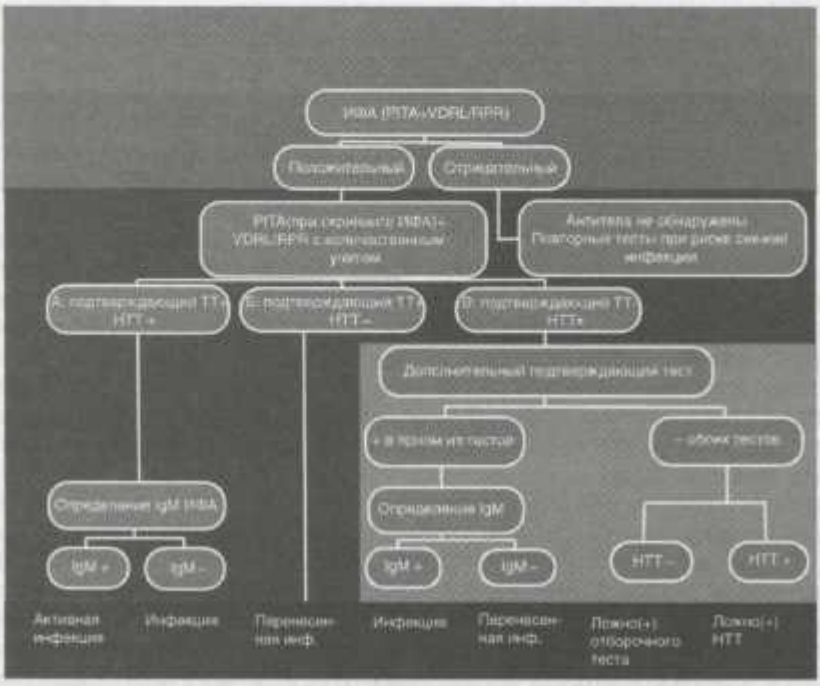

Рис. 24-33. Алгоритм скрининга на антитрепонемные антитела и проведение подтверждающих исследований (Эгглстоун–Тернер).

Ключевое звено данного алгоритма — использование в качестве скрининговых методов при диагностике сифилиса трепонемных тестов (ИФА и РПГА) в сочетании с нетрепонемным методом (тестом быстрых плазменных реагинов).

В соответствии с алгоритмом обследование пациента на сифилис начинают с применения одного из трепонемных методов — ИФА или сочетания РПГА с тестом быстрых плазменных реагинов. В случае отрицательного результата скринингового обследования делают вывод об отсутствии у пациента антител к возбудителю сифилиса. Повторное обследование скрининговым методом проводят в случае высокого риска инфицирования.

При «положительном» результате скринингового исследования проводят обследование с применением подтверждающего теста: РПГА в сочетании с нетрепонемным методом — тестом быстрых плазменных реагинов, если при скрининге был использован ИФА — и ИФА, если при скрининге было использовано сочетание РПГА с тестом быстрых плазменных реагинов.

По результатам обследования пациента с помощью подтверждающего теста возможно развитие трех серологических ситуаций.

- Результат подтверждающего теста положительный для трепонемной и нетрепонемной составляющей — делают вывод о наличии сифилитической инфекции и назначается специфическое лечение.
- Результат подтверждающего трепонемного теста положительный, нетрепонемного — отрицательный, в этом случае делают вывод о наличии перенесенной в прошлом инфекции, а вывод о ее активности делают на основании дополнительного обследования по выявлению антител к возбудителю сифилиса класса IgM.
- Результат подтверждающего теста сомнительный (трепонемные и нетрепонемные тесты ±) — проводят исследование в дополнительном подтверждающем тесте, для этого используют РИФ. При этом, если РИФ дает положительный результат, делают вывод о наличии сифилитической инфекции, если же результат РИФ отрицательный, то делают вывод о ложноположительном характере нетрепонемного или трепонемного теста, применявшегося для подтверждения диагноза.

Для сравнения существующих алгоритмов диагностики сифилиса можно привести также методологии диагностики сифилиса, изложенные в «Европейских рекомендациях по диагностике сифилиса» и рекомендациях Центра контроля заболеваний в США (CDC).

Согласно Европейским рекомендациям, скрининговую диагностику сифилиса проводят с применением тестов РПГА (вместе с VDRL и тестом быстрых плазменных реагинов), или ИФА IgG, или РИФ с абсорбцией. В США для этого используют: VDRL/ тест быстрых плазменных реагинов в комбинации с РИФ с абсорбцией или РПГА.

Для подтверждения диагноза в странах Европы применяют любой трепонемный тест, не используемый в скрининге, или IgG иммуноблотинг. В США для этого используют тесты, применявшиеся для скрининга (VDRL и тест быстрых плазменных реагинов в комбинации с РИФ с абсорбцией или РПГА), сделанные в той же лаборатории.

Оценку эффективности лечения сифилитической инфекции проводят с помощью нетрепонемных тестов. При этом в соответствии с Европейскими рекомендациями и рекомендациями Центра контроля заболеваний для контроля эффективности лечения используют нетрепонемные тесты VDRL и тест быстрых плазменных реагинов.

В соответствии с принятым в настоящее время в России алгоритмом обследования пациентов на сифилис (Приказ № 87 Министерства здравоохранения Российской Федерации) обследование проводят с помощью серологических реакций.

• Нетрепонемные.

РМП с кардиолипиновым антигеном (РМП, тест быстрых плазменных реагинов) в качественном и количественном варианте, а также зарубежные тесты (тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой, VDRL и другие аналоги).

• Трепонемные.

◊ ИФА.

◊ РПГА.

◊ Реакция иммунофлюоресценции (РИФ) в модификациях: РИФ с абсорбцией, РИФ-200, РИФ-ц.

◊ РИБТ.

◊ комплекс серологических реакций, куда входят: РМП и РСК с кардиолипиновым и трепонемным антигенами.

Первичное обследование пациентов с подозрением на сифилис проводят с помощью отборочной (скрининговой) реакции — РМП или ее модификации (качественная, полуколичественная); при положительном результате ставят любой подтверждающий тест. Контрольное обследование после лечения проводят с помощью РМП или ее модификации в полуколичественном варианте. По снижению ее титра судят об эффективности терапии. Заключительное обследование проводят не ранее чем через 1 год. Ставят специфическую реакцию, аналогичную реакции при первичном обследовании. Наличие положительных результатов не считают препятствием для снятия пациента с учета.

Заслуживают внимания также стандарты диагностики нейросифилиса, принятые в странах Европы [Европейские стандарты, 2003 г.] и США [Sandra A Larsen, 1998, A Manual of tests for Syphilis, 9 Edition, Ed. by Larsen S., Pope V., Johnson R.E., Kennedy E.J., APHA, Washington, DC 20005-2605]. Так, в Европе для диагностики нейросифилиса в качестве основных тестов используют варианты РПГА в качественном исполнении (РПГА/МНА-ТР/ТР-РА), VDRL количественная и РИФ с абсорбцией (FTA-abs) в качественном варианте. Кроме этого, применяют также ряд несерологических тестов (определение общего белка, уровня альбуминов и мононуклеарных клеток). В качестве дополнительных методов применяют определение тест-индексов: IgG-индекса, IgM-индекса, коэффициента альбумина и РПГА-индекса по Люгеру.

Для диагностики нейросифилиса в США в качестве основного используют тест VDRL — высокоспецифичный, но слабочувствительный тест; в качестве дополнительного применяют тест: РИФ с абсорбцией — высокочувствительная реакция, определение лейкоцитоза и белков спинномозговой жидкости.

В России диагностику нейросифилиса осуществляют в соответствии с Приказом № 87 Министерства здравоохранения Российской Федерации: при этом для диагностики используют РСК, ИФА, РИФ и РИБТ, а также определение содержания белка и количества клеток в спинномозговой жидкости.

Алгоритм диагностики раннего врожденного сифилиса в Европе, США и России несколько различается. Так, согласно Европейским рекомендациям по диагностике раннего врожденного сифилиса в Европе используют достаточно большой набор методик — прямые тесты: темнопольная микроскопия, прямая иммунофлуоресценция, ПЦР, серологические исследования: VDRL, РПГА/МНА-ТР; IgM-ИФА, IgM-иммуноблоттинг, в спинномозговой жидкости проводят тестирование методами VDRL, РПГА, определяют цитоз, содержание альбумина, IgM. В США для этих целей применяют прямые методы исследования на *T. pallidum* в очагах поражения, пуповине, плаценте (метод темнопольной микроскопии, прямая иммунофлуоресценция, ПЦР), а также серологические методы: нетрепонемный тест VDRL, тест быстрых плазменных реагинов в количественном варианте. В России диагностику раннего врожденного сифилиса осуществляют на основании Приказов № 291, № 327; предпочтение отдают прямым методам исследования

(темнопольная микроскопия, прямая иммунофлуоресценция), кроме этого, проводят серологическое тестирование (РСК, РМП в количественном варианте, РИФ с абсорбцией, IgM; проводят исследование спинномозговой жидкости на содержание клеток и белка, серологические исследования – РСК, РМП, РИФ-ц).

Общее для всех стратегий тестирования – приоритет прямых методов исследования, признаваемых главными в подтверждении диагноза, использование количественных вариантов трепонемных тестов и нетрепонемных тестов, сопоставление результатов обследования матери и ребенка.

Перечень серологических реакций, рекомендуемых к применению в Российской Федерации

С учетом современного уровня серодиагностики сифилиса и данных о характере иммунного ответа при сифилисе для сероодиагностики сифилиса в России могут быть рекомендованы к применению следующие методы.

- Нетрепонемные.

РМП с кардиолипиновым антигеном (РМП, тест быстрых плазменных реагинов) в качественном и количественном варианте, а также зарубежные тесты: (тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой, VDRL и другие аналоги).

- Трепонемные.
  - ◊ ИФА.
  - ◊ РПГА.
  - ◊ Реакция иммунофлюоресценции (РИФ) в модификациях: РИФс абсорбцией, РИФ-200, РИФ-ц.
  - ◊ РИБТ.
  - ◊ Иммуноблоттинг.

ПОКАЗАНИЯ К ОБСЛЕДОВАНИЮ И ПРИМЕНЕНИЮ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ввиду неодинаковой чувствительности и специфичности при разных формах сифилиса, сложности постановки и требований к наличию соответствующего оборудования и реагентов у каждой из указанных реакций свое предназначение.

Профилактическое обследование на сифилис населения рекомендуют проводить с помощью одного из тестов: РМП, ИФА или РПГА в зависимости от условий и возможностей органов здравоохранения на местах.

При этом в популяциях с низким уровнем превалентности инфекции (соматические стационары, поликлиники, кабинеты медицинских осмотров) обследование предпочтительнее проводить с помощью трепонемного теста, поскольку при этом можно сразу выделить группу больных или пациентов, в прошлом перенесших сифилис.

Скрининговое исследование на сифилис группы лиц с высоким уровнем превалентности инфекции в популяции (работники коммерческого секса, заключенные) целесообразно начинать с нетрепонемного теста в количественном варианте, так как это позволит выделить лиц, перенесших сифилис в прошлом (у них нетрепонемный тест, скорее всего, будет отрицательным, а трепонемный – будет давать положительный результат) от больных с активной инфекцией (у них нетрепонемный тест будет положительным).

Поскольку существует возможность выявления поздних форм сифилиса среди больных глазных, психоневрологических, кардиологических стационаров следует использовать РМП (качественный и количественный вариант) в сочетании с ИФА, РПГА, РИФ или иммуноблоттингом (любая из реакций на выбор) в зависимости от возможностей клинико-диагностических лабораторий ЛПУ.

Ввиду высокой ответственности профилактического обследования на сифилис беременных и доноров при их скрининговом обследовании следует использовать:

РМП (качественный и количественный вариант) в сочетании с ИФА, РПГА, РИФ или иммуноблоттингом (в зависимости от возможностей лаборатории — любая из реакций на выбор). При получении неоднозначных, разноречивых, труднотрактуемых результатов исследование должно быть дополнено постановкой РИБТ, проводимой в специализированных лабораториях кожно-венерологических диспансеров.

В связи с высоким уровнем заболеваемости сифилисом в РФ беременные должны быть подвергнуты профилактическому обследованию на сифилис трижды: при постановке на учет, при сроке 18–20 и 32 нед беременности.

Лица с клиническими проявлениями, подозрительными на наличие первичного сифилиса должны быть обследованы с помощью РМП (качественный и количественный вариант), РИФ или иммуноблоттинга; при возможности — ИФА-IgM (если тест-система зарегистрирована) или 19S IgM-РИФ с абсорбцией.

Лица с клиническими проявлениями, подозрительные на наличие вторичного сифилиса, должны быть обследованы с помощью РМП (качественный и количественный вариант) в сочетании с РПГА, ИФА или РИФ (любой из трепонемных тестов на выбор).

Лица с клиническими проявлениями, подозрительные на наличие позднего сифилиса (третичный, висцеральный, особенно с поражением сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и других систем), должны быть обследованы с помощью РМП (качественный и количественный вариант), а также (желательно) двух трепонемных тестов (один — «ранний»: ИФА, РИФ, второй — «поздний»: РПГА, РИБТ).

Лица без клинических проявлений заболевания, бывшие в половом или тесном бытовом контакте с больными заразными формами сифилиса, если с момента контакта прошло не более 2 мес, должны быть обследованы как больные с подозрением на первичный сифилис: с помощью РМП (качественный и количественный вариант), РИФ или иммуноблоттинга; при возможности — ИФА-IgM (если тест-система разрешена к применению) или 19S IgM-РИФ с абсорбцией.

Лица без клинических проявлений заболевания с подозрением на скрытый сифилис (ранний, поздний, неуточненный) должны быть обследованы с помощью РМП (качественный и количественный вариант), а также (желательно) двух трепонемных тестов (один — «ранний»: ИФА, РИФ, иммуноблоттинг, второй — «поздний»: РИБТ, РПГА); при этом возможны следующие сочетания: ИФА или РИФ+РИБТ; ИФА или РИФ+РПГА; иммуноблоттинг+РПГА.

Новорожденных от матерей, перенесших сифилис и не получивших адекватную терапию или проходивших лечение по поводу сифилиса во время беременности, необходимо обследовать с помощью РМП (качественный и количественный вариант), а также тестов на выявление ранней инфекции — РИФ или иммуноблоттинга; при возможности 19S IgM- РИФ с абсорбцией или ИФА-IgM (если тест-система зарегистрирована). Ввиду простоты постановки и информативности возможно дополнение исследования методом РПГА в количественном варианте.

Новорожденных от матерей, перенесших сифилис и пролеченных в полном объеме, необходимо обследовать с помощью РМП (качественный и количественный вариант). При позитивном результате — с помощью ИФА на суммарные антитела или ИФА-IgG, РИФ или иммуноблоттинга (любая из реакций — на выбор) и при возможности — 19S IgM-РИФ с абсорбцией или ИФА-IgM (если тест-система разрешена к медицинскому применению).

Дети при подозрении на поздний врожденный сифилис должны быть обследованы с помощью РМП (качественный и количественный вариант) и двух трепонемных тестов — «раннего» (ИФА, РИФ или иммуноблоттинг) и «позднего»: (РПГА или РИБТ).

Рекомендуемые алгоритмы и критерии диагностики сифилиса

Важно помнить, единственный достоверный лабораторный критерий диагноза сифилиса — обнаружение патогенной бледной трепонемы методом прямой микроскопии или прямой иммунофлюоресценции при наличии клинических симптомов сифилиса.

Серологические методы при наличии клинических симптомов сифилиса также достоверно подтверждают диагноз.

С осторожностью следует относиться к результатам серологического исследования, если клинические симптомы заболевания отсутствуют. При этом необходимо учитывать все дополнительные сведения, способствующие установлению диагноза (анамнез, данные конфронтации, результаты обследования трепонемными тестами).

Алгоритм обследования пациента с предположительным, впервые установленным диагнозом сифилиса (на основании жалоб и объективных симптомов, свидетельствующих о возможном сифилисе, либо у лица, обследуемого по контакту с больным сифилисом)

Если у пациента есть клинические проявления сифилиса, производят обследование на бледную трепонему в темном поле или методом прямой иммунофлюоресценции. При положительном результате устанавливают диагноз сифилис, при отрицательном — исследование повторяют: больному назначают местно примочки с 0,9% раствором натрия хлорида. Пациенту проводят серологическое исследование по одной из предложенных выше схем. Если при этом скрининговый метод (РМП или трепонемный тест) дает положительный результат, пациента направляют к дерматовенерологу. Серологическое исследование повторяют через 1 нед с новой порцией крови. При повторном исследовании повторяют тест, назначенный при скрининге, а также проводят подтверждающее тестирование. При этом, если в качестве скринингового метода была назначена РМП, подтверждающим может быть любой из трепонемных тестов. Если же в качестве скринингового метода применяли трепонемный тест (например, РПГА), подтверждающим методом должен быть другой трепонемный тест с иным принципом постановки реакции (например, ИФА, РИФ или иммуноблоттинг).

Если пациент выявлен во время профилактического серологического скрининга на сифилис, исследование повторяют через 1 нед, используя новую порцию крови, с помощью теста и тест-системы, примененной для первого обследования. При положительном результате пациента направляют к дерматовенерологу и проводят тестирование подтверждающим тестом и полное клиническое обследование. При отрицательном результате делают вывод о ложном характере серопозитивности серологической реакции.

Если у пациента есть сифилис в анамнезе, то при серологическом скрининге он может быть выявлен на основании положительных результатов какого-либо из скрининговых тестов: РМП, ИФА, РПГА. При этом речь может идти о следах или рецидиве «старой», либо о появлении «новой» инфекции — реинфекции. Такому пациенту должно быть проведено подтверждающее обследование с использованием трепонемного теста, не использованного для скрининга. РМП должна быть поставлена в количественном варианте.

О наличии «следовой» реакции в случае хорошо пролеченного сифилиса будет говорить позитивность трепонемных тестов при отрицательной РМП и отрицательном результате определения IgM-антител (перенесенная в прошлом инфекция), невысокой степени позитивности ИФА (G или суммарные антитела или РПГА).

О наличии рецидива будет свидетельствовать появление высыпаний (обычно в перианальной области), а также повышение титров РМП и коэффициента позитивности ИФА, титра РПГА. В анамнезе таких пациентов обычно есть указания на неполноценно проведенное лечение.

При реинфекции отмечают значительное (четырехкратное) повышение титров РМП, если она не успела стать негативной после проведенного лечения или ее позитивацию (в случае, если реакция успела стать негативной. Отмечают появление в крови трепонемоспецифических IgM-антител. Больной указывает на полноценно проведенное лечение по поводу сифилиса и половую связь с больным сифилисом в недавнем прошлом (конфронтация). Существуют клинические проявления более ранней стадии сифилиса, чем при предыдущем заболевании.

При подозрении на ранний врожденный сифилис у новорожденного обследуют и мать, и ребенка. Критерий подтвержденного раннего врожденного сифилиса — обнаружение бледной трепонемы при темнопольной микроскопии образцов, взятых у ребенка (кожные проявления, со слизистой оболочки носа, из пупка), а также из плаценты.

При отрицательных результатах темнопольной микроскопии о предполагаемой врожденной инфекции свидетельствуют положительные результаты трепонемных тестов на сифилис в крови ребенка (РПГА полуколичественная, 19S IgM-РИФ с абсорбцией, ИФА-IgM, РИФ или иммуноблоттинг) и значительное (в 4 раза и более) превышение количества антител, определяемых в РМП и РПГА, у ребенка в сравнении с матерью.

В период клинико-серологического контроля, проводимого минимум в течение года после окончания лечения больного по поводу сифилиса, проводят серологическое наблюдение (обычно через 3, 6, 9 и 12 мес) с постановкой РМП в количественном варианте. Критерий успешно проведенного лечения — наступающая в течение этого времени негативация нетрепонемного теста или снижение его титров не менее чем в 4 раза в сравнении с исходными. Дополнительное подтверждение успешности проведенного лечения — снижение титров количественной РПГА и исчезновение IgM.

По окончании лечения сифилиса пациент должен быть обследован с помощью РМП (качественный и количественный вариант) или ее аналогов. При этом показателем эффективности лечения считают снижение титра в 4 раза и более в течение 1 года наблюдения. Для оценки эффективности лечения применяют разрешенную к медицинскому применению тест-систему одного и того же производителя.

Стойкое сохранение положительных результатов нетрепонемных тестов без тенденции к снижению титров антител в течение 12 мес после окончания специфической терапии по поводу ранних форм сифилиса — основание для диагностики серологической резистентности.

Вопрос о развитии серологической резистентности после перенесенного позднего сифилиса вообще не ставят: положительные серологические реакции в низком титре могут регистрировать у таких пациентов длительное время.

По окончании лечения исфилиса врач, наблюдавший пациента, может провести исследование методом РПГА в количественном варианте или ИФА с определением коэффициента позитивности для оценки динамики снижения титра трепонемоспецифических антител. При этом должны быть применены те же метод исследования и тест-система, что использовались при установлении диагноза.

Приведенные данные свидетельствуют, что спектр методов, применяемых для диагностики сифилиса, достаточно большой и включает методы, отличающиеся по принципу постановки реакции, предназначению, по чувствительности и специфичности.

Россия в настоящее время успешно интегрируется в мировое сообщество, и применяемые в РФ алгоритмы диагностики сифилитической инфекции во многом совпадают с алгоритмами, применяемыми в развитых странах Европы и США.

Важное условие успешного проведения диагностики сифилиса — рациональный подбор простых, доступных и эффективных методов, в короткий срок способствующих установлению диагноза.

24.3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СИФИЛИСА

Лечение сифилиса в течение многих столетий оставалось для человечества драматичным, поскольку до внедрения в лечебную практику препаратов пенициллина было малоэффективным, чрезвычайно травматичным и сопровождалось частым развитием уродующих и инвалидизирующих форм заболевания (нейросифилис, висцеральный сифилис и др.).

Лишь с начала 50-х годов XX в. для лечения больных сифилисом основными средствами стали препараты пенициллина и другие антибиотики.

В настоящее время накопился значительный материал по ближайшим и отдаленным результатам лечения больных разными формами сифилиса. Подтверждение эффективности применяемых в нашей стране методов лечения больных сифилисом — редкая регистрация среди пролеченных больных случаев поздних форм нейросифилиса, висцерального сифилиса.

Научно-практический материал по применению новых методов лечения сифилиса нашел отражение в методических рекомендациях по лечению и профилактике сифилиса (1993 г.), информационном письме Министерства здравоохранения России от 01.12.1995 г., а также методических материалах по диагностике и лечению наиболее распространенных ИППП и заболеваний кожи (ГУ «ЦНИКВИ Министерства здравохранения РФ», М., 2003 г.), являющихся регламентирующим указанием.

В качестве основного средства лечения сифилиса используют разные препараты пенициллина, он остается препаратом выбора.

В амбулаторных условиях применяют зарубежные дюрантные препараты пенициллина — бензатина бензилпенициллин (экстенциллин*, ретарпен*), а также их отечественный аналог — бициллин-1*. Это однокомпонентные препараты, представляющие дибензилэтилендиаминовую соль пенициллина. Их однократное введение в дозе 2,4 млн ЕД обеспечивает сохранение в сыворотке крови трепонемоцидной концентрации пенициллина в течение 2–3 нед; инъекции экстенциллина или ретарпена проводят 1 раз в неделю, бициллина-1* — 1 раз в 5 дней. В амбулаторном лечении можно использовать бициллин-3* и бициллин-5*. Трехкомпонентный отечественный бициллин-3* состоит из дибензилэтилендиамоновой, новокаиновой и натриевой соли пенициллина в соотношении 1:1:1. Инъекции этого препарата в дозе 1,8 млн ЕД делают 2 раза в нед. Двухкомпонентный бициллин-5* состоит из дибензилэтилендиамоновой и новокаиновой соли пенициллина в соотношении 4:1. Инъекции этого препарата в дозе 1,5 млн ЕД производят 1 раз в 4 дня.

Препараты «средней» дюрантности — отечественная новокаиновая соль пенициллина* и зарубежный бензилпенициллин — после их введения в дозе 0,6–1,2 млн ЕД обеспечивают пребывание пенициллина в организме на протяжении 12–24 ч. Эти препараты применяют внутримышечно 1–2 раза в сутки. Дюрантные и средней дюрантности препараты вводят внутримышечно в верхненаружный квадрант ягодицы, двухмоментно.

В стационарных условиях используют натриевую соль пенициллина, обеспечивающую высокую концентрацию антибиотика в организме, но довольно быстро выводящуюся. Оптимально в отношении удобства применения и высокой эффективности — введение натриевой соли пенициллина* в дозе 1 млн ЕД 4 раза в сутки.

До лечения необходимо выяснить вопрос о переносимости препаратов пенициллина в прошлом и зафиксировать это в медицинской документации. Если есть анамнестические указания на непереносимость пенициллина, следует подобрать для пациента альтернативный (резервный) метод лечения.

На случай возникновения шоковой аллергической реакции на пенициллин в процедурном кабинете должна быть противошоковая аптечка.

Многообразное клиническое течение сифилиса обусловило выработку основных принципов терапии с учетом патогенеза заболевания. Так, выделяют следующие виды лечения: превентивное, специфическое, профилактическое и пробное.

Превентивное лечение проводят для предупреждения развития сифилиса у лиц, находившихся в половом и тесном бытовом контакте с больными ранними стадиями сифилиса.

Специфическое лечение проводят больному сифилисом после установления диагноза. Диагноз устанавливают на основании обнаружения возбудителя заболевания и результатов серологического обследования (РСК, МРП, РПГА, ИФА, РИФ, РИБТ).

Профилактическое лечение проводят по показаниям беременным, болеющим и болевшим сифилисом; детям, рожденным такими женщинами.

Пробное лечение назначают при подозрении на специфическое поражение внутренних органов, нервной системы, органов чувств, опорно-двигательного аппарата и других систем, если диагноз невозможно подтвердить убедительными лабораторными данными, а клиническая картина не позволяет исключить наличие сифилитической инфекции.

Лечение сифилиса

ПРЕВЕНТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИФИЛИСА

Превентивному лечению подлежат лица, имевшие половой или тесный бытовой контакт с больными ранними стадиями сифилиса, если с момента контакта прошло не более 2-х мес.

Методика № 1 — экстенциллин* (ретарпен*) или бициллин-1* 2,4 млн ЕД внутримышечно, на курс 1 инъекция.

Методика № 2 — бициллин-3* 1,8 млн ЕД внутримышечно или бициллин-5* 1,5 млн ЕД внутримышечно 2 раза в неделю, всего 2 инъекции.

Методика № 3 — лечение проводят бензилпенициллином 1,2 млн ЕД внутримышечно ежедневно, всего 7 инъекций, курс лечения 7 дней или 600 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день в течение 7 дней.

Методика № 4 — лечение проводится в стационаре — бензилпенициллина натриевая соль* 1 млн ЕД внутримышечно через каждые 6 ч (4 раза в сутки) в течение 7 дней.

Альтернативные схемы

Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Ампициллин или оксациллин 1,0 г внутримышечно 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Цефтриаксон 250 мг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Лицам, у которых с момента контакта с больным сифилисом прошло от 2 до 4 мес, проводят двукратное клинико-серологическое обследование с интервалом в 2 мес. Если с момента контакта прошло более 4 мес, проводят 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 мес. Если этот срок составил от 3 до 6 мес, то реципиент подлежит клинико-серологическому контролю дважды с интервалом в 2 мес. Если после переливания крови прошло более 6 мес, то проводят однократное клинико-серологическое обследование.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО СИФИЛИСА

Методика № 1 — экстенциллин* (ретарпен*) 2,4 млн ЕД внутримышечно, на курс 2 инъекции с интервалом в 1 нед, курс лечения 8 дней или бициллин-1* 2,4 млн ЕД внутримышечно 1 раз в 5 дней, на курс 3 инъекции, курс лечения 12 дней.

Методика № 2 — бициллин-3* 1,8 млн ЕД внутримышечно, 2 раза в неделю, на курс 5 инъекций или бициллин-5* 1,5 млн ЕД внутримышечно 2 раза в неделю, всего 5 инъекций, курс лечения 15 дней.

Методика № 3 — бензилпенициллин 1,2 млн ЕД внутримышечно ежедневно всего 10 инъекций, в течение 10 дней или бензилпенициллиновая новокаиновая соль* 600 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день в течение 10 дней.

Методика № 4 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина натриевая соль* 1 млн ЕД внутримышечно через каждые 6 ч (4 раза в сутки) в течение 10 дней.

Альтернативные схемы

Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней.

Тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки в течение 15 дней.

Ампициллин или оксациллин 1,0 г внутримышечно 4 раза в сутки в течение 14 дней.

Цефтриаксон 500 мг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 15 дней.

При лечении доксициклином и тетрациклином в летнее время больным следует избегать длительного облучения прямыми солнечными лучами ввиду возможного проявления фотосенсибилизирующего побочного действия. Не рекомендуют назначать препараты тетрациклиновой группы при лечении детей до 8 лет, так как эти препараты взаимодействуют с костной тканью.

Требования к результатам лечения

Добиться клинического выздоровления и негативации комплекса серологических реакций (РМП). Кратность обследования — 1 раз в 3 мес. Серологический контроль продолжают до наступления стойких отрицательных результатов комплекса серологических реакций (РМП), сохраняющихся в течение 6 мес.

Отсутствие эффекта от лечения

Отсутствие уменьшения титра антител в РСК или микрореакции в 4 раза и более в течение года после окончания лечения следует расценивать как серорезистентность и назначить больному дополнительный курс лечения (один из вышеперечисленных методов основного или альтернативного лечения на усмотрение врача). При соответствующем снижении титра антител, на фоне отсутствия полной негативации, серологический контроль продолжают до 1,5 лет, затем решают вопрос о назначении дополнительного лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО И РАННЕГО СКРЫТОГО СИФИЛИСА

Методика № 1 — экстенциллин* (ретарпен*) 2,4 млн ЕД внутримышечно, на курс 3 инъекции с интервалом в 1 нед, курс лечения 15 дней или бициллин-1* 2,4 млн ЕД внутримышечно 1 раз в 5 дней, на курс 6 инъекций, курс лечения 26 дней.

Методика № 2 — бициллин-3* 1,8 млн ЕД внутримышечно, 2 раза в неделю, на курс 10 инъекций или бициллин-5* 1,5 млн ЕД внутримышечно 2 раза в неделю, всего 10 инъекций, курс лечения 32 дня.

Методика № 3 — бензилпенициллин 1,2 млн ЕД внутримышечно ежедневно в течение 20 дней или бензилпенициллина новокаиновая соль* 600 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день в течение 20 дней.

Методика № 4 — лечение проводится стационарно: бензилпенициллина натриевая соль* 1 млн ЕД внутримышечно через каждые 6 ч (4 раза в сутки) в течение 20 дней.

При длительности заболевания более 6 мес и злокачественном течении сифилиса применяют методики лечения №3 и 4.

Альтернативные схемы

Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней.

Тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки в течение 30 дней.

Ампициллин или оксациллин 1,0 г внутримышечно 4 раза в сутки в течение 28 дней.

Цефтриаксон 1,0 г внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 30 дней.

Требования к результатам лечения

Регресс клинических проявлений, негативация комплекса серологических реакций (РМП). Кратность обследования: 1 раз в 3 мес в течение 1 года, затем 1 раз в 6 мес. Серологический контроль продолжают до наступления стойких отрицательных результатов комплекса серологических реакций (РМП), сохраняющихся в течение 6 мес.

Отсутствие эффекта от лечения

Об эффективности лечения вторичного сифилиса свидетельствует снижение титра антител на два разведения через 6 мес, на три — через 12 мес, на четыре — через 24 мес. Дополнительное лечение показано в случаях клинического или серологического (увеличение титра в 4 раза и более) рецидивов, а также если титр антител в течение года не меняется или снижается меньше, чем указано выше. Выбор дополнительных методов лечения предложен на усмотрение врача, при этом рекомендуют методики № 3 и 4 основных, № 3 и 4 альтернативных методов лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНОГО СИФИЛИСА

Соответствующее специфическое лечение больных с ранними висцеральными поражениями (на фоне ранних стадий сифилиса) следует проводить в стационаре под наблюдением терапевта. Кроме того, во всех случаях необходимо назначение симптоматической терапии, в том числе по показаниям гормональной, витаминотерапии и др.

ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА

Госпитализацию больных ранним нейросифилисом определяют при совместной консультации невропатолога и дерматовенеролога на основании тяжести и локализации поражения.

Методика № 1 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина натриевая соль* 10–12 млн ЕД внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 14 дней. Разовую дозу антибиотика разводят в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно в течение 1,5–2 ч. Растворы используют сразу после приготовления.

Методика № 2 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина натриевая соль* 2–4 млн ЕД внутривенно струйно 6 раз в сутки в течение 14 дней (суточная доза 12–24 млн ЕД в зависимости от тяжести поражения). Разовую дозу бензилпенициллина разводят в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят медленно (в течение 3–5 мин) в локтевую вену.

Альтернативная схема

Цефтриаксон 1,0–4,0 г в сутки внутримышечно или внутривенно (дозу и путь введения определяют по тяжести состояния). Длительность терапии составляет 14 дней, кратность инъекций — 1–2 раза в сутки.

Подготовительное и симптоматическое лечение нейросифилиса назначают после консультации дерматовенеролога, невропатолога и окулиста. Через 6 мес после окончания лечения проводят контрольное исследование спинномозговой жидкости и при необходимости курс лечения повторяют.

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕТИЧНОГО И СКРЫТОГО ПОЗДНЕГО СИФИЛИСА

Лечение больных третичным сифилисом при наличии сопутствующих специфических поражений внутренних органов проводят по методике, рекомендованной для висцерального сифилиса. При отсутствии сопутствующих висцеральных поражений и при позднем скрытом сифилисе лечение проводят по следующим методикам.

Методика № 1 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина натриевая соль* 1 млн ЕД внутримышечно через каждые 6 ч (4 раза в сутки) в течение 28 дней. Затем после двухнедельного перерыва проводят повторный курс лечения растворимым пенициллином в аналогичных дозах или одним из препаратов средней дюрантности. Длительность второго курса — 14 дней.

Методика № 2 — лечение проводят амбулаторно или в стационаре: бензилпенициллина новокаиновая соль* 600 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день в течение 28 дней. После двухнедельного перерыва назначают повторный курс лечения, в тех же дозах, длительностью 2 нед; или бензилпенициллин 1,2 млн ЕД внутримышечно ежедневно в течение 28 дней. После двухнедельного перерыва проводят повторный курс, длительностью 14 дней.

ЛЕЧЕНИЕ ПОЗДНЕГО ВИСЦЕРАЛЬНОГО СИФИЛИСА

Лечение проводит дерматовенеролог совместно с терапевтом, назначающим сопутствующую терапию.

Методика № 1 — лечение проводят в стационаре. Подготовка: назначают антибиотик широкого спектра действия (тетрациклин, эритромицин) по 500 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней.

1-й курс: бензилпенициллина натриевая соль* 400 000 ЕД внутримышечно 8 раз в сутки в течение 28 дней. По окончании курса следует двухнедельный перерыв.

2-й курс: бензилпенициллина натриевая соль* 400 000 ЕД внутримышечно 8 раз в сутки в течение 14 дней.

Методика № 2 — лечение проводят в стационаре: Подготовка: назначают антибиотик широкого спектра действия (тетрациклин, эритромицин) по 500 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней.

1-й курс: бензилпенициллина новокаиновая соль* 600 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день в течение 28 дней. По окончании курса следует двухнедельный перерыв.

2-й курс: бензилпенициллина новокаиновая соль* 600 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день в течение 14 дней.

Методика №3 — лечение проводят в стационаре. Подготовка: назначают антибиотик широкого спектра действия (тетрациклин, эритромицин) по 500 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней.

1-й курс: бензилпенициллин 1,2 млн ЕД внутримышечно ежедневно в течение 28 дней. По окончании курса следует двухнедельный перерыв.

2-й курс: бензилпенициллин 1,2 млн ЕД внутримышечно ежедневно в течение 14 дней.

ЛЕЧЕНИЕ ПОЗДНЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА

Лечение больных поздним нейросифилисом (прогрессивный паралич, спинная сухотка, гумма головного или спинного мозга) проводят по методикам, рекомендованным для лечения больных ранним нейросифилисом. Различие состоит в проведении 2 курсов лечения вместо одного, с последующим контролем спинномозго-

вой жидкости через 6 мес, при отсутствии его санации проводят дополнительный курс лечения.

Использование преднизолона в начале терапии показано у больных прогрессивным параличом, у которых может возникнуть обострение психотической симптоматики на фоне лечения.

В случае гуммозного поражения мозга для повышения эффективности лечения показано применение преднизолона параллельно с пенициллинотерапией в течение всего первого курса лечения (2 нед). Для достижения регресса клинических симптомов заболевания лечение преднизолоном может предшествовать началу пенициллинотерапии.

Своевременное выявление и адекватное лечение гумм головного и спинного мозга нередко приводит к клиническому выздоровлению (необходим контроль спинномозговой жидкости и магнитная резонансная томография). Прогрессивный паралич и спинная сухотка наиболее резистентны к терапии. Как правило, наилучший эффект при этом состоит в отсутствии прогрессирования заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ СИФИЛИСА У БЕРЕМЕННЫХ И ДЕТЕЙ

Согласно существующему положению, обследование и лечение больных сифилисом проводит специалист-дерматовенеролог. Методики лечения, представленные в настоящем разделе, могут быть использованы другими специалистами в качестве справочной информации для оценки полноценности лечения, проведенного пациенткам в связи с возможностью передачи инфекции от матери плоду; или для руководства к раннему назначению (по эпидемическим соображениям) лечения детям, родившимся от болевших сифилисом матерей.

В целях раннего выявления заболевания и при необходимости своевременного назначения специфической терапии, а также получения дальнейших рекомендаций на 2–3-й день жизни ребенок должен быть проконсультирован дерматовенерологом.

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

Специфическое лечение беременных на сроке до 18 нед включительно

Лечение на сроке беременности до 18 нед включительно проводят аналогично лечению вне беременности, по одной из вышеприведенных схем, в соответствии с диагнозом.

Специфическое лечение беременных на сроке более 18 нед

Первичный сифилис

Методика № 1 — лечение проводят амбулаторно или стационарно: бензилпенициллин 1,2 млн ЕД внутримышечно ежедневно, всего 10 инъекций, курс лечения 10 дней или бензилпенициллина новокаиновая соль* 600 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день в течение 10 дней.

Методика № 2 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина натриевая соль* 1 млн ЕД внутримышечно через каждые 6 ч (4 раза в сутки) в течение 10 дней.

Вторичный и ранний скрытый сифилис

Методика № 1 — лечение проводят амбулаторно или стационарно: бензилпенициллин 1,2 млн ЕД внутримышечно ежедневно в течение 20 дней или бензилпени-

циллина новокаиновая соль* 600 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день в течение 20 дней.

Методика № 2 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина натриевая соль* 1 млн ЕД внутримышечно через каждые 6 ч (4 раза в сутки) в течение 20 дней.

Профилактическое лечение беременных

Профилактическое лечение показано женщинам, получившим специфическое лечение до беременности, у которых к началу беременности не произошла негативация комплекса серологических реакций (РМП), а также всем женщинам, начавшим лечение во время беременности, независимо от срока. Профилактическое лечение обычно проводят начиная с 20 нед беременности, однако при поздно начатом специфическом лечении — непосредственно вслед за ним.

Методика № 1 — лечение проводят амбулаторно или стационарно: бензилпенициллин 1,2 млн ЕД внутримышечно ежедневно в течение 10 дней или бензилпенициллина новокаиновая соль* 600 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день в течение 10 дней.

Методика № 2 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина натриевая соль* 1 млн ЕД внутримышечно через каждые 6 ч (4 раза 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

Проводят по показаниям и методикам, аналогичным лечению вне беременности.

Профилактическое лечение детей

Условия проведения профилактического лечения ребенку:

- если ребенок рожден без проявлений заболевания от матери, больной сифилисом, не получавшей специфического лечения;
- если специфическое лечение матери начато поздно (с 32 нед беременности);
- если лечение было показано, однако не проводилось. Профилактическое лечение ребенка, рожденного от матери, больной сифилисом, не получавшей специфического лечения, проводят по любой из методик, предназначенных для лечения врожденного сифилиса.

Профилактическое лечение ребенка в связи с недостаточным или поздно начатым лечением матери, проводят по одной из следующих методик.

Методика № 1 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина натриевая соль* 100 000 ЕД на 1 кг массы тела внутримышечно, суточную дозу делят на 6 инъекций, курс лечения 10 дней.

Методика № 2 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина новокаиновая соль* 50 000 ЕД на 1 кг массы тела внутримышечно, суточную дозу делят на 2 инъекции с интервалом в 12 ч в течение 10 дней или бензилпенициллин 50 000 ЕД на 1 кг массы тела внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Методика № 3 — лечение проводят в стационаре: экстенциллин* (ретарпен*) 50 000 ЕД на 1 кг массы тела внутримышечно 2 инъекции с интервалом 7 дней.

Детям с непереносимостью бензилпенициллина нередко проводят лечение полусинтетическими пенициллинами, сохраняя дозировку и продолжительность терапии, аналогичную при использовании бензилпенициллина с профилактической целью.

Профилактическое лечение цефтриаксоном проводят в течение 10 дней в суточной дозе 50–80 мг на 1 кг массы тела, вводимой внутримышечно 1 раз в сутки.

Специфическое лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом, манифестным и скрытым

Лечение при отсутствии патологии в спинномозговой жидкости

Методика № 1 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина натриевая соль* 100 000 ЕД на 1 кг массы тела внутримышечно — суточную дозу делят на 6 инъекций с интервалом 4 ч в течение 14 дней.

Методика № 2 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина новокаиновая соль* 50 000 ЕД на 1 кг массы тела внутримышечно — суточную дозу делят на 2 инъекции с интервалом 12 ч в течение 14 дней; или бензилпенициллин 50 000 ЕД на 1 кг массы тела внутримышечно 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Методика № 3 — лечение проводят в стационаре. У доношенных детей при отсутствии выраженной гипотрофии (при массе тела не менее 2 кг) специфическое лечение проводят экстенциллин* (ретарпен*) 50 000 ЕД на 1 кг массы тела — разовую дозу делят пополам и вводят в обе ягодицы. Курс лечения — 3 инъекции с интервалом 7 дней.

Лечение при выявлении патологических изменений в спинномозговой жидкости или без исследования спинномозговой жидкости

Лечение проводят натриевой*, прокаиновой солью пенициллина* или бензилпенициллином по вышеуказанным методикам (см. «Лечение при отсутствии патологии в спинномозговой жидкости», методики № 1 и 2). Не рекомендуют применение дюрантных препаратов пенициллина.

При непереносимости бензилпенициллина используют полусинтетические пенициллины — оксациллин, ампициллин, сохраняя длительность лечения и суточную дозировку, которую делят на 4 внутримышечных инъекции, аналогично применению бензилпенициллина.

Специфическое и профилактическое лечение детей проводят в родильных домах, отделениях патологии новорожденных и детских ЛПУ.

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 3 мес после лечения.

Больные первичным серонегативным сифилисом находятся под клинико-серологическим контролем также в течение 3 мес.

Больные ранними формами сифилиса, имевшие до лечения положительные результаты комплекса серологических реакций (РМП), состоят на клинико-серологическом контроле до полной негативации этих тестов и затем еще 6 мес с двукратным обследованием. Длительность клинико-серологического контроля определяют индивидуально в зависимости от результатов лечения.

Для больных поздними формами сифилиса с положительным комплексом серологических реакций после проведенного лечения предусмотрен обязательный клинико-серологический контроль в течение 3 лет. Решение о снятии с учета или продлении контроля принимают индивидуально. В процессе контрольного наблюдения комплекса серологических реакций (РМП) исследуют 1 раз в 6 мес в течение второго и третьего года. Специфические серологические реакции (РИБТ, ИФА, РПГА, РИБТ) проводят 1 раз в год.

Больные нейросифилисом независимо от стадии находятся под наблюдением в течение 3 лет. Результаты лечения контролируют с помощью серологических исследований сыворотки крови, на сроках, указанных выше, а также обязательного исследования спинномозговой жидкости в динамике. Первый контроль

спинномозговой жидкости проводят через 6 мес после лечения, при отсутствии санации спинномозговой жидкости по уровню цитоза и серологическим показателям назначают дополнительный курс лечения (лечение антибиотиками проводят при сохранении патологических изменений в спинномозговой жидкости). Уровень белка в спинномозговой жидкости нормализуется в течение 2 лет. Сохранение повышенного с тенденцией к снижению уровня белка при нормальных показателях цитоза и отрицательных серологических тестах — показание для проведения дополнительного курса лечения.

Дальнейший контроль состояния спинномозговой жидкости проводят 1 раз в 6 мес в течение 3 лет после установления диагноза. Стойкая нормализация показателей спинномозговой жидкости, даже при сохранении резидуального клинического дефекта, — показание к снятию с учета.

Лица с серорезистентностью находятся на клинико-серологическом контроле в течение 3 лет.

Дети, не страдающие врожденным сифилисом, рожденные от больных матерей, независимо от получения профилактического лечение подлежат клинико-серологическому контролю в течение 1 года. Первое клинико-серологическое обследование проводят в возрасте 3 мес: клинический осмотр педиатра, консультации невропатолога, окулиста, отоларинголога, серологические тесты — комплекс серологических реакций (РМП), РИБТ, РИФ, (РПГА, ИФА). Если к этому моменту результаты указанных реакций отрицательны и клинические исследования не выявили патологии, то обследование повторяют в возрасте 1 года, перед снятием с учета. Если в трехмесячном возрасте отмечена позитивность каких-либо серологических тестов, то повторное обследование проводят в возрасте 6 мес, а затем в 12 мес.

Дети, получившие специфическое лечение по поводу раннего врожденного сифилиса не менее 1 года проходят клинико-серологический контроль по тому же принципу, что и взрослые, получившие лечение по поводу ранней формы приобретенного сифилиса.

Детям, получившим лечение по поводу приобретенного сифилиса, клинико-серологический контроль проводят аналогично взрослым.

При возникновении клинического или серологического рецидива больные подлежат обследованию терапевтом, невропатологом, окулистом, отоларингологом с проведением спинномозговой пункции. Лечение проводят по методикам, предусмотренным для вторичного и скрытого сифилиса водорастворимым пенициллином, бензилпенициллином.

Серологическая резистентность и дополнительное лечение

Серологическая резистентность — сохранение стойкой позитивности комплекса серологических реакций (РМП) после проведенного полноценного лечения по поводу ранних стадий сифилиса. Серологическую резистентность устанавливают, если в течение года после окончания лечения результаты РСК с трепонемным и кардиолипиновым антигенами или результаты РМП остаются стойко положительными без тенденции к снижению титра реагинов. В этих случаях назначают дополнительное лечение.

Если через год после полноценного лечения негативация РСК (РМП) не наступает, но происходит снижение титра реагинов (по меньшей мере в 4 раза) или снижение степени позитивности РСК от резко положительной до слабо положительной, это рассматривают как замедленную негативацию серологических реакций и наблюдение продолжают еще 6 мес. Если в течение этого времени продолжается снижение позитивности РСК, то наблюдение продлевают еще на 6 мес. При отсутствии дальнейшего снижения позитивности РСК проводят дополнительное лечение.

Таким образом, дополнительное лечение, как правило, однократное, проводят с учетом динамики комплекса серологических реакций в сроки от 1 года до 2 лет после первого лечения.

Дополнительное лечение проводят по методикам, обеспечивающим достаточно высокий уровень концентрации антибиотика в организме. Именно поэтому предпочтительно использование растворимого пенициллина или препаратов средней дюрантности.

Методика № 1 — лечение проводят в стационаре: бензилпенициллина натриевая соль* 1 млн ЕД внутримышечно через каждые 6 ч (4 раза в сутки) в течение 20 дней.

Методика № 2 — лечение проводят амбулаторно или стационарно: бензилпенициллин 1,2 млн ЕД внутримышечно ежедневно в течение 20 дней или бензилпенициллина новокаиновая соль* 600 000 ЕД внутримышечно 2 раза в день в течение 20 дней.

Методика № 3 — лечение проводят амбулаторно: цефтриаксон 1,0 г внутримышечно ежедневно, № 14.

Лечение по поводу серологической резистентности у детей проводят аналогично, учитывая при расчете дозы возраст и массу тела ребенка.

Клинико-серологический контроль после окончания лечения

После превентивного лечения лица подлежат клинико-серологическому обследованию спустя 3 мес однократно.

Больные первичным серонегативным сифилисом подлежат клинико-серологическому обследованию также спустя 3 мес.

Пациенты с ранними формами сифилиса — до полной негативации комплекса серологических реакций с последующим двукратным обследованием с интервалом в 3 мес.

Снятие с учета

После окончания клинико-серологического наблюдения проводят полное серологическое исследование: РСК (РМП), РИБТ, РИФ, (РПГА, ИФА) и, по показаниям, клиническое обследование пациентов специалистами (терапевтом, невропатологом, окулистом, отоларингологом).

Исследование спинномозговой жидкости при снятии с учета показано пациентам, получавшим лечение по поводу нейросифилиса.

При снятии с учета детей, пролеченных по поводу врожденного сифилиса, рекомендуют консультацию педиатра, невропатолога, окулиста, отоларинголога и постановку РСК (РМП), РИБТ, РИФ (РПГА, ИФА). Дети с патологическими изменениями в спинномозговой жидкости, должны пройти исследование спинномозговой жидкости.

В качестве критериев излеченности можно учитывать:

- ✧ полноценность проведенного лечения и его соответствие инструкциям;
- ✧ данные клинического обследования (осмотр кожных покровов слизистых оболочек, при показаниях — состояние внутренних органов и нервной системы);
- ✧ результаты лабораторного исследования (серологического, при показании — исследования спинномозговой жидкости).

Больных сифилисом к работе в детских учреждениях, предприятиях общественного питания допускают после окончания лечения.

Дети, получающие амбулаторное лечение по поводу приобретенного сифилиса, могут посещать детские учреждения после окончания лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Беднова В.Н. Серологическая диагностика сифилиса методом иммунофлюоресценции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1969. – 28 с.

Беднова В.Н., Дмитриев Г.А., Милонова Т.И. Реакция иммобилизации бледных трепонем и иммунофлюоресценция в серодиагностике сифилиса // Кожн. и вен. болезни. Сб. науч. работ сотрудн. ЦКВИ, посвящ. 75-летию ин-та. – М., 1996. – 176–180 с.

Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. – М.: Мед. книга, 2004. – 264 с.

Петухова И.И. Возможности полимеразной цепной реакции в детекции бледной трепонемы у больных сифилисом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 18 с.

Augenbraun M. Treponemal specific tests for the serodiagnosis of syphilis. Syphilis and HIV Study Group / Rolfs R., Johnson R. et al. // SUNY-Helth Scince Center at Brooklyn. – 1998. – Vol. 25. – P. 549–552.

Buffet M., Grange P.A., Gerhardt P. et al. Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry // J. Invest. Dermatol. – 2007. – Vol. 127. – P. 2345–2350.

Clyne B. Syphilis testing // J. Emerg. Med. – 2000. – Vol. 18. – N 3. – P. 361–367.

Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. // MMWR. – 2006. – Vol. 55. – P. 94 p.

Diaz T., Almeida M. Bonecini G., Ingebourg G. et al. Evaluation of the Determine Rapid Syphilis TP Assay Using Sera // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2004. – Vol. 11. – P. 98–101.

Goh B.T, Van Voorst Vader P.C. European guideline for the management of syphilis / Ed. K. Radcliffe. European STD guidelines // Int. J. STD AIDS. – 2001. – Vol. 12. – P. 14–22.

Hay H.E. Detection of treponemal DNA in the CSF of patients with syphilis and HIV infection using the polimerase chain reaction // Genitourin. Med. – 1990. –Vol. 66. – P. 428–432.

Hay H.E. Use of the polymerase chain reaction to detect DNA sequences specific to pathogenic treponemes in cerebrospinal fluid // Microbiol. Lett. – 1990. – Vol. 68. – P. 233–238.

Herremans M., Notermans Daan W., Mommers M et al. Comparison of a *Treponema pallidum* IgM immunoblot with a 19S fluorescent treponemal antibody absorption test for the diagnosis of congenital syphilis Diagnostic // Microbiol. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 59. – P. 61–66.

Herring A., Ballard R., Mabey D., Peeling R.W. WHO/TDR Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative. Evaluation of rapid diagnostic tests: syphilis // Nat. Rev. Microbiol. – 2006. – Vol. 4. – P. 33–40.

Hunter E.F., Deacon W.E., Meyer P.E. An improved FTA test for syphilis, the absorption procedure (FTA-ABS) // Public Health Rep. – 1964. – Vol. 79. – P. 410–412.

Koek A.G. Specific and sensitive diagnosis of syphilis using a real-time PCR for *Treponema pallidum* // Clin. Microbiol. Infect. – 2006. – Vol. 12. – N 12. – P. 1233–1236.

Larsen S.A., Steiner B.M., Rudolph A.H. Laboratory Diagnosis and interpretation of tests for syphilis // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – Vol. 8. – P. 1–21.

Leslie D.E. Development of a real-time PCR assay to detect *Treponema pallidum* in clinical specimens and assessment of the assay's performance by comparison with serological testing // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45. – N 1. – P. 93–96.

Liu H. New tests for syphilis: rational design of PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical snecimens usins unique regions of the DNA polymerase I gene // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39. – N 5. – P. 1941–1946.

Luger A. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis // Ludwig Boltzmann Institute for Dermato-Venerolological Serodiagnosis, Wolkersbergenstrabe. – 2000. – Vol. 11. – P. 224–234.

Luger A.F. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis // Int. J. STD AIDS. – 2000. – Vol. 11. – N 4. – P. 224–234.

Mabey D., Peeling R.W., Ballard R. et al. Prospective, multicentre clinic-based valuation of four rapid diagnostic tests for syphilis // Sex. Transm. Infect. – 2006. – Vol. 82. – P. 13–16.

Mullis K.B. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase catalysed chain reaction // Methods Enzymol. – 1987. – Vol. 155. – P. 335.

Noordhoek G.T. Detection by polymerase chain reaction of *Treponema pallidum* DNA in cerebrospinal fluid from neuosyphilis patients before and after antibiotic treatment // J. Clin. Microbiol. – 1991. – Vol. 29. – N 9. – P. 1976–1984.

Palmer H.M. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom // Sex. Transm. Infect. – 2003. – Vol. 79. – P. 479–483.

Rathlev T. Haemaaglutination test utilizing pathogenic *Treponema pallidum* for the serodiagnosis of syphilis // Br. J. Veneral. Dis. – 1967. – Vol. 147. – P. 181–185.

Schmidt B.L. Comparative evaluation of nine different enzyme-linked immimosorbent assays for determination of antibodies against *Treponema pallidum* in patients with primary syphilis // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – N 3. – P. 1279–1282.

Stephen F. Borrelia burgdorferi and *Treponema pallidum*: a comparison of functional genomics, environmental adaptations, and pathogenic mechanisms // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 107. – N 6. – P. 651–656.

Tsang R.S., Martin I.E., Lau A, Sawatzky P. Serological diagnosis of syphilis: comparison of the Trep-Chek IgG enzyme immunoassay with other screening and confirmatory tests // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2007. – Vol. 51. – P. 118–124.

Veldkamp J., Visser A.M. Application of Enzyme – linked Immunosorbent Assay (ELISA) in the serodiagnosis of syphilis // Br. J. Veneral. Dis. – 1975. – Vol. 51. – P. 227–231.

Wiwanitkit V. Screening for syphilis in pregnancy: which is the proper method? // Arch. Gynecol. Obstet. – 2007. – Vol. 276. – P. 629–631.

Woznicová V., Heroldová M. Direct detection of *Treponema pallidum* in diagnosis of syphilis // Epidemiol. Microbiol. Immunol. – 2004. – Vol. 53. – P. 121–125.

Young H. Quidelines for serological testing syphilis / Department of Medical Microbiology, Edinburgh University Medical School, Teviot Place. Edinburgh, EH89AG, UK // Sex. Transm. Inf. – 2000. – Vol. 76. – P. 403–405.

Глава 25

Поражения кожи и слизистых оболочек, обусловленные вирусом иммунодефицита человека

Определение ВИЧ-инфекции отражено в ее названии. ВИЧ-инфекция относится к медленным вирусным инфекциям, для которых характерны многолетнее вялое течение с медленным, но неуклонным прогрессированием, бурный финиш и неизбежный летальный исход. Особенность ВИЧ-инфекции – нарастающий дефицит иммунитета. Это определяет яркое своеобразие ее эволюции и клинических проявлений в результате присоединения вторичных заболеваний. Иммунный дефицит достигает наибольшей глубины в последней, финальной стадии заболевания. Поэтому в этой стадии клинические проявления и лабораторные изменения ВИЧ-инфекции представлены в полном объеме, что делает ее наиболее отличимой от других патологических состояний. Вот почему учение о ВИЧ-инфекции началось с изучения ее финала.

КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

В 1981 г. Центр по контролю и профилактике болезней США сообщил о пневмоцистной пневмонии и саркоме Капоши у двух молодых гомосексуалистов. Оба заболевания отличались злокачественным течением и вскоре привели больных к гибели. Ранее пневмоцистную пневмонию обнаруживали в основном у недоношенных и ослабленных детей раннего возраста, а также у больных, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, а саркому Капоши – у лиц старше 60 лет, и она имела продолжительное течение – до 10 лет и более. Общим отклонением у молодых гомосексуалистов, страдавших этими необычными формами пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши, оказался, как выявили иммунологические исследования, дефицит иммунитета. В связи с этим новое заболевание, по инициативе М.С. Готлиба, получило в 1982 г. название *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS), в русском переводе – СПИД.

Возбудитель СПИДа был выделен в 1983 г. одновременно группой профессора Л. Монтанье (Парижский институт Пастера) из лимфатического узла и группой профессора Р. Галло (национальный институт рака США) из лимфоцитов. Им оказался вирус, названный

авторами соответственно LAV (*lymphadenopathy associated virus*) и HTLV-III (*human lymphotropic virus type* III). В 1986 г. ВОЗ приняла единое название «*human immunodeficiency virus*» (HIV) – ВИЧ. При клиническом наблюдении было установлено, что развитию СПИДа предшествует многолетний малосимптомный период инфицирования вирусом, который медленно разрушает иммунную систему зараженного человека. В связи с этим новое заболевание получило общепринятое в настоящее время название «инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека», а термин СПИД сохранился для обозначения лишь ее финальной стадии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВИЧ-инфекция – типичный антропоноз: животные в естественных условиях ею не болеют, не удается воспроизвести ее и в условиях эксперимента. Резервуаром и источником заражения служат больные люди в любом периоде заболевания и вирусоносители. Пути передачи – половой, через кровь и от инфицированной матери к ее ребенку. Заражение наступает при поступлении вируса в кровь пострадавшего. Половой путь – основной. Вероятность заражения при единичном вагинальном контакте небольшая. Частота половых сношений увеличивает вероятность заражения и даже делает его неизбежным. В частности, при наличии ВИЧ-инфекции у одного из супругов без мер предосторожности через 2–3 года заболевает и второй. При анальном сношении вероятность заражения выше, чем при вагинальном, так как оно более травматично, что увеличивает возможность проникновения вируса в кровь. Эта особенность в сочетании с большим количеством половых партнеров обусловливает высокую скорость распространения ВИЧ-инфекции среди гомосексуалистов, особенно среди пассивных партнеров. Воспалительные заболевания, эрозивные и язвенные дефекты половых органов, промежности и перианальной области, способствуя проникновению вируса в кровь, повышают риск заражения. Орогенитальное сношение наименее опасно, но и его нельзя считать вполне безопасным, особенно для реципиентов спермы (женщины или мужчины). Передача ВИЧ-инфекции через кровь реализуется при использовании общих (без стерилизации) игл и шприцев при внутримышечных и подкожных инъекциях, внутривенных вливаниях, при случайных уколах инфицированной иглой и при переливании крови и ее препаратов от ВИЧ-инфицированного донора. Заражение при инъекциях не превышает 0,3% случаев, оно резко возрастает при внутривенных вливаниях и достигает максимального уровня при переливании крови и ее продуктов – от 80% до 100% случаев. Трансплантация органов и искусственное оплодотворение женщин также могут служить путями передачи ВИЧ-инфекции. Передача вируса от инфицированной матери ребенку происходит во время беременности, родов и при кормлении грудью. Заражение наступает от 25 до 50% случаев. Бытовая передача ВИЧ-инфекции и передача через насекомых не установлена.

Пути передачи ВИЧ-инфекции определяют группы риска по этой инфекции – уязвимые контингенты. Эти группы служат и очагами ее распространения.

Гомосексуалисты наиболее уязвимы при половой передаче ВИЧ-инфекции. Бисексуалисты – транспортеры инфекции за пределы этой группы.

Лица, ведущие беспорядочную половую жизнь, особенно пренебрегающие барьерными защитными средствами, также подвергаются большому риску заражения. Женщины заражаются примерно в 3 раза чаще мужчин.

К группам риска относят и реципиентов крови и ее препаратов, донорских органов и эякулята, а также детей, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей.

Наркоманы составляют наиболее уязвимый контингент и наиболее опасный очаг распространения ВИЧ-инфекции. Среди наркоманов заражение обусловливается внутривенным введением наркотиков общими шприцами без их стерилизации, а также беспорядочными половыми сношениями, чему способствует наркоти-

ческое опьянение. ВИЧ-инфицированные наркоманы, вступая в половые связи за пределами своей популяции, распространяют инфекцию в обществе.

Медицинские работники, имеющие постоянный контакт с больными ВИЧ-инфекцией, особенно с их кровью, также составляют группу риска.

К началу XXI в. ВИЧ-инфекция приняла характер пандемии. Наиболее широкое распространение она получила в странах Африки, Латинской Америки и Юго-Восточной Азии. В странах Восточной Европы, в том числе и в РФ, в последние годы отмечают интенсивный рост инфицированности населения. Наиболее поражены крупные города.

ЭТИОЛОГИЯ

ВИЧ принадлежит к семейству ретровирусов, геном которых отличается наличием двух молекул одноцепочной РНК и обратной транскриптазой (ревертазой). ВИЧ — облигатный внутриклеточный микроорганизм. Экспериментально доказано, что введенная в кровоток живая культура ВИЧ, неспособная проникнуть в клетки, погибает за 15 мин. Его репликация (воспроизведение) происходит строго внутри клеток хозяина. Процесс этот начинается с «узнавания» вирионом (внеклеточной формой вируса) клетки-мишени и проникновения в нее. Маркером клетки-мишени, который позволяет вириону «узнавать» и находить такую клетку, служит расположенный на ее поверхности рецептор CD4. CD означает *cell differentiation antigen* (дифференцированный клеточный антиген), а цифра 4 соответствует порядковому номеру серии моноклональных антител (OKT-4, фирма ORTHO, США), используемых для их индикации. Однако, как выяснилось, для проникновения ВИЧ в клетку помимо рецептора CD4 необходим ко-рецептор (дополнительный рецептор). Им служит один из хемокинов — CCR5. При мутации гена *CCR5* его функции как ко-рецептора утрачиваются, что делает невозможным проникновение ВИЧ из крови в клетку, и, следовательно, делает невозможным и развитие болезни. Этим обстоятельством объясняют невосприимчивость к ВИЧ-инфекции, которая достигает 10% у некоторых северных народов, и которой практически нет у представителей негроидной расы.

Рецепторами CD4 особенно богаты Т-лимфоциты-хелперы. Они составляют основные мишени ВИЧ. Однако они далеко не единственные. Рецепторы CD4 имеют моноциты крови, макрофаги тканей, эозинофилы, дендритные клетки крови, лимфатических узлов, селезенки и кожи, а также микроглия, некоторые клоны В-лимфоцитов, эпителиальные клетки кишечника, клетки Лангерханса. Эти клетки также могут быть мишенями для ВИЧ. Однако репликация происходит в основном в Т-хелперах, макрофагах и моноцитах, причем в Т-хелперах она наиболее интенсивна. Вирион, попадая в клетку-мишень, распадается на составные части. С помощью ревертазы на матрице геномной РНК начинается синтез ДНК с образованием ДНК-провируса. При этом частично используются азотосодержащие соединения цитоплазмы клетки-мишени. Затем провирус из цитоплазмы проникает в ядро клетки-мишени, где он встраивается в ее геном. В таком состоянии провирус может находиться неопределенное, как правило длительное время. Это латентная фаза, или фаза «покоящегося вируса». Ей соответствует бессимптомное течение ВИЧ-инфекции.

Под влиянием ко-инфекций, гипертермии, алкоголизма, наркомании и других триггерных факторов латентная фаза заканчивается. Ее окончание характеризуется оживлением ДНК-провируса, его обратной транскрипцией в матричную РНК — «покоящийся» ДНК-провирус трансформируется в «реплицирующийся» РНК-вирус. Начинается продукция копий. Впрочем, как показали исследования последнего времени, транскрипции возможны и в стадии «покоящегося вируса». Образовавшиеся дочерние вирионы покидают инфицированную клетку и поступают в окружающую среду. Клетка-мишень погибает, а высвободившиеся вирионы

атакуют новые клетки-мишени. Если на Т-хелперы вирус оказывает цитопатическое действие с лизисом клетки или слиянием в синцитий, то в моноцитах и макрофагах ВИЧ реплицируется с умеренной интенсивностью, и вирионы по выходе из клетки не оказывают на нее некротического действия. Полный жизненный цикл вируса реализуется довольно быстро, всего за 1–2 сут; в день формируется до 1 млрд вирусных частиц.

За счет частых «рабочих ошибок» обратной транскриптазы у ВИЧ формируется высокая генетическая изменчивость. Она позволяет ему выжить в инфицированном организме, ибо в огромном пуле всегда найдутся штаммы, способные к эволюционному отбору. В антигенной структуре ВИЧ главными становятся поверхностные *gp41* и *gp120*, а также сердцевидный (ядерный) *gp24* (gp — от слова «*glicoprotein*», а цифра указывает молекулярную массу в килодальтонах).

ВИЧ — малоустойчивый к внешним воздействиям микроорганизм. Он гибнет под действием применяемых в клинической медицине дезинфицирующих растворов. Нагревание до 56 °С вызывает его инактивацию через 30 мин, до 70 °С — через 10 мин; при кипячении гибнет через 1–2 мин. Вместе с тем ВИЧ устойчив при лиофильной сушке, воздействии ультрафиолетовых лучей и ионизирующей радиации. В донорской крови сохраняется годами, хорошо переносит низкие температуры.

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза ВИЧ-инфекции лежит поражение клеток, несущих рецепторы CD4, уменьшение количества этих клеток и снижение их функциональной активности. Пораженность CD4-рецепторных клеток и степень их поражения далеко не одинаковы. Прежде всего преимущественно и в высокой степени поражаются в результате прямого инфицирования Т-хелперы: плотность рецепторов CD4 на их поверхности наибольшая, и частота репликации вируса в них наиболее высока. Прямое инфицирование Т-хелперов вирусом, обусловливающее их функциональную недостаточность и гибель, можно рассматривать как пусковой и доминирующий фактор в развитии иммунодефицита. В пользу этой точки зрения свидетельствует соответствие снижения уровня CD4-хелперов нарастанию глубины иммунодефицита. В связи с этим наиболее надежным критерием оценки этой глубины считают определение количества $CD4^+$-хелперов, что в значительной мере определяет терапевтическую тактику врача.

Первоначально в дефицит иммунитета вовлекается его клеточное звено, а в дальнейшем и гуморальное. Развивается несостоятельность всей иммунной системы, неспособной противостоять (далеко не всем) эндогенным и экзогенным микроорганизмам и опухолевым клеткам.

Вначале становится активной флора наружных покровов. Возникшие инфекции приобретают прогрессирующие течение в виде вторичных заболеваний. Особенно опасны инфекции, вызываемые условно-патогенной флорой. Выйдя из-под контроля иммунного надзора и лечения, они могут привести к летальному исходу.

На более поздних стадиях ВИЧ-инфекции нарушается система сдерживания опухолевого роста, чему соответствует падение количества натуральных киллеров. Развиваются опухолевые заболевания. Из них наиболее часта и наиболее диагностична в отношении ВИЧ-инфекции саркома Капоши.

Вместе с тем нельзя считать единственной причиной гибели Т-хелперов непосредственное цитопатическое воздействие на них вируса. Механизмы гибели Т-хелперов и особенно других клеток, несущих рецепторы CD4, более обширны. Они включают ускорение апоптоза (запрограммированной гибели клеток); образование синцития, включающего зараженные и незараженные клетки с рецепторами CD4 и обусловливающего их гибель; активацию продукции перфорина (главного цитотоксического белка); формирование аутоиммунных реакций, которые

потенциально воспринимают чужеродными не только инфицированные клетки, но и интактные; инфицирование клеток-предшественников Т-лимфоцитов и эпителиальных клеток в вилочковой железе и костном мозге.

Активное участие в патогенезе ВИЧ-инфекции принимают моноциты, макрофаги и клетки Лангерханса. Они способствуют распространению вируса по организму заразившегося: моноциты главным образом током крови, макрофаги — к тому же поглощая в составе иммунных комплексов ВИЧ и преодолевая гематоэнцефалический барьер, обусловливая инфицирование клеток нейроглии; в клетках Лангерханса ВИЧ сохраняется длительное время, иногда годами.

Кроме поражения иммунной системы в результате прямого цитопатического действия вируса или в результате его опосредованного действия (аутоиммунные и иные механизмы) возможно поражение нервной и сердечно-сосудистой системы, ткани крови, желудочно-кишечного тракта и других систем.

Составная часть патогенеза ВИЧ-инфекции, определяющая ее многолетнее течение, — специфический иммунный ответ на проникновение вируса в организм человека (образование антител к отдельным его структурным компонентам), имеющий к тому же исключительное значение для диагностики заболевания. Многие из этих антител оказывают прямое вируснейтрализующее действие. В то же время именно под действием антител при колоссальной генетической изменчивости вируса происходит постоянная и многолетняя селекция его наиболее устойчивых и агрессивных штаммов, способных к выживанию. Выживанию вируса в организме инфицированного способствует и то обстоятельство, что провирус, находящийся в ядре клетки-мишени, антителами не распознается. Иммунная система, следовательно, длительно сопротивляясь вирусу, обусловливает длительность его существования в организме человека. После многолетней борьбы наступает истощение защитного потенциала организма, что приводит к прогрессирующему размножению вируса и трагическому финалу. Все эти явления — медленно прогрессирующее поражение иммунной и других систем, особенно нервной, а также селективная направленность иммунного ответа — обусловливают многолетнее течение ВИЧ-инфекции и удивительное многообразие ее клинических проявлений.

В основе классификаций ВИЧ-инфекции лежит оценка ее стадийного течения. В повседневной практике врача определение стадий доступнее всего производить с помощью Российской классификации ВИЧ-инфекции, разработанной В.И. Покровским, В.В. Покровским и О.Г. Юриным в 2001 г. Она позволяет осуществлять клиническое и диспансерное наблюдение за ВИЧ-инфицированными лицами, прогнозировать течение заболевания, определять тактику ведения больного и показания к назначению лекарственных препаратов.

Согласно Российской классификации, выделяют 5 стадий, приводимых ниже (табл. 25-1).

К изложенному выше следует добавить, что в стадии вторичных заболеваний (4А, 4Б и 4В) Российской классификации 2001 г. предусмотрена возможность наличия фазы прогрессирования (без или на фоне противоретровирусной терапии) или ремиссии (спонтанной, после ранее проводимой противоретровирусной терапии или на ее фоне).

Клинические проявления

- **Стадия 1.** Стадия инкубации — период от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений «острой инфекции» и/или выработки антител. Продолжительность ее обычно составляет от 3 нед до 3 мес, но в единичных случаях может затягиваться и до года. В этот период идет активное размножение ВИЧ, однако клинических проявлений заболевания нет, и антитела к ВИЧ еще не выявляют. Диагноз ВИЧ-инфекции на данной стадии ставят на основании эпидемиологических данных и лабора-

Таблица 25-1. Стадии ВИЧ-инфекции

Стадия	Пояснение
Стадия инкубации	—
Стадия первичных проявлений	А. Бессимптомная. Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных* заболеваний. В. Острая инфекция с вторичными* заболеваниями
Латентная стадия	—
Стадия вторичных заболеваний	А. Потеря массы тела менее 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек, в том числе опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы
	Б. Потеря массы тела более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; волосатая лейкоплакия; туберкулез легких; повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; в том числе повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши
	В. Кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких; внелегочный туберкулез; атипичные микобактериозы; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии
Стадия терминальная	—

* Вторичные заболевания — заболевания, развивающиеся вследствие иммунодефицита.

торно подтверждают обнаружением в сыворотке крови пациента ВИЧ, его антигенов, нуклеиновых кислот ВИЧ.

- **Стадия 2**. Стадия первичных проявлений. В этот период активная репликация ВИЧ в организме продолжается, однако уже развивается первичный ответ организма на внедрение этого возбудителя в виде клинических проявлений и/или выработки антител. Эта стадия ВИЧ-инфекции может протекать в нескольких вариантах.
  - ◊ **Стадия 2А** — бессимптомная, когда какие-либо клинические проявления ВИЧ-инфекции или оппортунистических заболеваний, развивающихся на фоне иммунодефицита, отсутствуют. Ответ организма на внедрение ВИЧ проявляется при этом лишь выработкой антител.
  - ◊ **Стадия 2Б** — острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний. Может манифестировать разнообразной клинической симптоматикой. Наиболее часто это лихорадка, высыпания (уртикарные, розеолезные, папулезные, петехиальные) на коже и слизистых оболочках, увеличение лимфатических узлов, фарингиты, синуситы (рис. 25-1). Может отмечаться увеличение печени, селезенки, появление диареи. Иногда развивается так называемый «асептический менингит», проявляющийся менингеальным синдромом. При поясничной пункции обычно получают нормальный ликвор, вытекающий под повышенным давлением, изредка в ликворе отмечают небольшой лимфоцитоз. Такая клиническая симптоматика может отмечаться при многих инфекционных болезнях, особенно при детских инфекциях. Поэтому острую ВИЧ-инфекцию иногда называют «мононуклеозоподобный синдром», «краснухоподобный синдром». В крови больных с острой ВИЧ-инфекцией можно обнаружить широкоплазменные лимфоциты (мононуклеары). Это еще больше усиливает сходство острой ВИЧ-инфекции с инфекционным мононуклеозом. Однако яркую мононуклеозоподобную

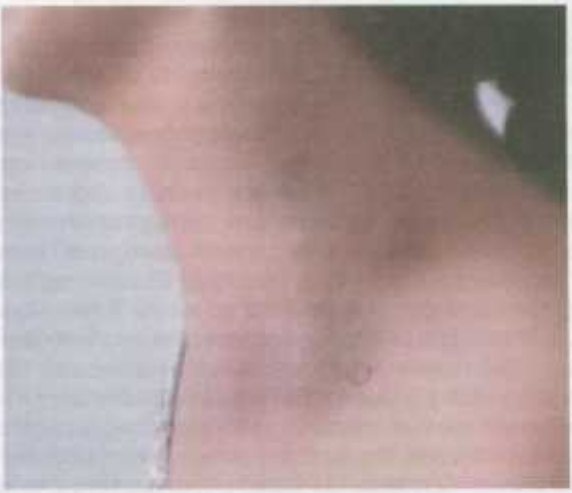

Рис. 25-1. Лимфаденопатия у ВИЧ-инфицированной больной.

или краснухоподобную симптоматику отмечают лишь у 15–30% больных с острой ВИЧ-инфекцией. У остальных отмечают 1–2 вышеперечисленных симптома в любых сочетаниях. У отдельных больных можно наблюдать поражения аутоиммунной природы. В целом острую клиническую инфекцию отмечают у 50–90% инфицированных лиц в первые 3 мес после заражения. Начало периода острой инфекции, как правило, опережает сероконверсию, то есть появление антител к ВИЧ. Поэтому при появлении первых клинических симптомов в сыворотке крови больного можно не обнаружить антител к белкам и гликопротеидам ВИЧ. В стадии острой инфекции часто отмечают транзиторное снижение уровня CD4-лимфоцитов.

◊ **Стадия 2В** — острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями. В 10–15% случаев у больных острой ВИЧ-инфекцией на фоне снижения уровня CD4 лимфоцитов и развившегося вследствие этого иммунодефицита возникают вторичные заболевания различной этиологии (ангина, бактериальная пневмония, кандидозы, герпетическая инфекция и др.). Эти проявления, как правило, слабо выражены, кратковременны, хорошо поддаются терапии, но могут быть тяжелыми (кандидозный эзофагит, пневмоцистная пневмония) и в редких случаях даже вести к смертельному исходу. Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, однако обычно она составляет 2–3 нед. Исключение составляет увеличение лимфатических узлов, которое может сохраняться на протяжении всего заболевания. Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции могут рецидивировать. Бессимптомное протекание стадии начальной ВИЧ-инфекции прогностически более благоприятно. Чем тяжелее протекала острая инфекция, особенно если она сопровождалась вторичными заболеваниями, тем больше вероятность быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции. Неблагоприятным прогнозом считают и длительное течение острого периода ВИЧ-инфекции (сохранение клинической симптоматики более 14 дней). Больного считают находящимся в стадии начальной ВИЧ-инфекции в течение 1 года после появления симптомов острой инфекции или сероконверсии. У подавляющего большинства пациентов стадия начальной ВИЧ-инфекции переходит в латентную стадию, но у некоторых может, минуя ее, сразу переходить в стадию вторичных заболеваний.

- **Стадия 3**. Латентная. Характеризуется медленным прогрессированием иммунодефицита, компенсируемого за счет модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства CD4 клеток. В крови обнаруживают антитела к ВИЧ, скорость репликации вируса, в сравнении со стадией первичных проявлений, замедляется. Единственное клиническое проявление заболевания — увеличение лимфатических узлов, которое может и отсутствовать. Для ВИЧ-инфекции характерна так называемая персистирующая генерализованная лимфаденопатия, характеризующаяся увеличением не менее 2 лимфатических узлов не менее чем в двух не связанных между собой группах (не считая паховые) у взрослых до размера более 1 см, у детей более 0,5 см в диаметре, сохраняющиеся в течение не менее 3 мес. Лимфатические узлы у больных ВИЧ-инфекцией обычно эластичные, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью, кожа над ними не изменена. Однако увеличения лимфатических узлов у больных ВИЧ-инфекцией может и не отмечаться или отмечаться, но не соответствовать критериям персистирующей генерализованной лимфаденопатии. Увеличение лимфатических узлов может отмечаться и на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции, однако в латентной стадии, как уже указывалось, оно становится единственным клиническим проявлением. Длительность латентной стадии может варьировать от 2–3 до 20 и более лет, в среднем — 6–7 лет. В этот период отмечают постепенное снижение количества CD4-лимфоцитов, в среднем со скоростью 50–70 клеток в 1 мкл в год.
- **Стадия 4**. Стадия вторичных заболеваний. Продолжающаяся репликация ВИЧ приводит к гибели CD4 клеток и истощению их популяции и к развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических) заболеваний — инфекционных и/или онкологических. Клинические проявления оппортунистических заболеваний наряду с лимфаденопатией сохраняются у большинства больных и обусловливают клиническую картину стадии вторичных заболеваний.
  - ◊ **Стадия 4А** — обычно развивается через 6–10 лет от момента заражения. Для нее характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожного покрова, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Развивается при содержании CD4-лимфоцитов 350–500 клеток/мкл.
  - ◊ **Стадия 4Б** (через 7–10 лет от момента заражения) — кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению. Развиваются поражения внутренних органов. Кроме того, могут отмечаться локализованная саркома Капоши, умеренно выраженные системные симптомы (потеря массы тела, лихорадка), поражение периферической нервной системы. Обычно стадия 4Б развивается у пациентов с содержанием CD4 лимфоцитов 200–350 клеток/мкл.
  - ◊ **Стадия 4В** (через 10–12 лет) — характеризуется развитием тяжелых, угрожающих жизни вторичных (оппортунистических) заболеваний, их генерализованным характером, поражением ЦНС. Обычно стадия 4В развивается у пациентов с концентрацией CD4 лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. Некоторые авторы выделяют клинические формы течения этой стадии в зависимости от преобладания того или иного синдрома [Белозеров Е.С., Змушко Е.И., 2003].
    - ⊗ **Легочная форма**. В клинической картине этой формы превалируют симптомы пневмонии, развивающейся на фоне нарастающей потери массы тела и ухудшающегося общего состояния. Чаще всего пневмония связана с пневмоцистами и цитомегаловирусами.
    - ⊗ **Желудочно-кишечная (диспептическая) форма** характеризуется стойкой диареей на фоне прогрессирующей потери массы тела, обез-

воживания и интоксикации. Субъективно — боль по ходу кишечника, порой мучительная. В качестве причин синдрома диареи описаны многие микроорганизмы и саркома Капоши. Основную этиологическую роль играют кишечные кокцидии, а также цитомегаловирус.

⊗ **Неврологическая форма** протекает в виде деменции, энцефалита, менингита, менингоэнцефалита, сосудистых поражений и опухоли головного мозга. Их причины разнообразны: прямое воздействие ВИЧ, цитомегаловирусы, вирусы простого и опоясывающего лишая, простейшие (чаще всего токсоплазмы), бактерии и грибы, лимфома мозга, многоочаговая лейкоэнцефалопатия.

⊗ Следует помнить, что очень часто заболевание протекает как **микст-инфекция**, и одновременно у одного больного может быть сочетание различных как по локализации, так и по этиологии поражений, что выделяется вышеуказанными авторами в виде диссеминированной формы. Она характеризуется нефротическим синдромом с почечной недостаточностью, поражением органа зрения, генерализованной саркомой Капоши, васкулитами, опоясывающим лишаем, микозами или другими генерализованными суперинфекциями. В целом переход ВИЧ-инфекции в стадию вторичных заболеваний становится проявлением истощения защитных резервов макроорганизма. Репликация вируса ускоряется, скорость падения содержания CD4-лимфоцитов увеличивается. Однако этот процесс имеет еще обратимый (по крайней мере на какое-то время) характер. Спонтанно или вследствие проводимой терапии клинические проявления вторичных заболеваний могут исчезать. Поэтому в стадии вторичных заболеваний выделяют фазы прогрессирования (без противоретровирусной терапии или при ее недостаточной эффективности) и ремиссии (спонтанной после ранее проводимой противоретровирусной терапии или на ее фоне).

- **Стадия 5**. Терминальная стадия. В 5-й стадии имеющиеся у больных вторичные заболевания приобретают необратимое течение. Даже адекватно проводимая противоретровирусная терапия и терапия вторичных заболеваний не всегда эффективны, и больной погибает в течение нескольких месяцев. Для этой стадии типично снижение количества CD4-клеток ниже 50 клеток/мкл.

Следует отметить, что клиническое течение ВИЧ-инфекции отличается большим разнообразием. Приведенные данные о продолжительности отдельных стадий заболевания носят усредненный характер и могут иметь значительные колебания. Последовательность прогрессирования ВИЧ-инфекции через прохождение всех стадий болезни не обязательна. К примеру, латентная стадия может при развитии у пациента пневмоцистной пневмонии перейти сразу в стадию 4В, минуя стадии 4А и 4Б. Известны случаи, когда латентная стадия непосредственно переходила в терминальную. Продолжительность течения ВИЧ-инфекции колеблется в широких пределах. Наиболее быстрое из описанных прогрессирование заболевания от момента заражения до смерти составило 28 нед. С другой стороны, известны случаи, когда болезнь оставалась бессимптомной в течение более 20 лет. Как правило, чем в более старшем возрасте произошло заражение ВИЧ, тем быстрее ее прогрессирование.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ТЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ КОЖНОГО ПОКРОВА И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Из этой группы поражений для наших широт наибольшее практическое значение имеют микозы, вирусные дерматозы, пиодермиты, папулезная сыпь, себорейный дерматит, ангиопатии и саркома Капоши.

Микозы

Микозы у ВИЧ-инфицированных сводятся главным образом к кандидозу, руброфитии и отрубевидному лишаю. Общими их особенностями следует считать быструю генерализацию с образованием подчас обширных очагов, рассеянных по кожному покрову, включая волосистую часть головы, лицо, кисти и стопы; упорное течение и стойкость к проводимому лечению. Полученные ремиссии, как правило, вскоре сменяются рецидивами.

Кандидоз — самое раннее и частое вторичное заболевание при ВИЧ-инфекции. Он обычно протекает в сочетании с другими поражениями кожного покрова и слизистых оболочек, прежде всего с герпетическими поражениями и себорейным дерматитом. Локализации кандидоза разнообразны: половые органы, перианальная область, паховые складки, подмышечные впадины, складки под молочными железами и кожа между ними, полость рта. Очаги поражения имеют ярко-красную окраску, стертые границы и влажную поверхность подчас с эрозивными и язвенными дефектами; по периферии возникают сателлитные фликтены. Субъективно — жжение и болезненность. Нередки паронихии и онихии. В клиническом распознавании ВИЧ-инфекции особую роль играет кандидоз полости рта. Вне ВИЧ-инфекции у взрослых, не получавших лечение антибиотиками и иммуносупрессивную терапию и не отягощенных истощающими заболеваниями, кандидоз полости рта не встречают. На фоне ВИЧ-инфекции кандидоз полости рта первоначально проявляется розово-красными пятнами и папулами или диффузной яркой эритемой, на поверхности которых обычно формируются беловатые налеты, сравнительно легко удаляемые ватным тампоном (рис. 25-2, 25-3).

Дальнейшее течение кандидоза более разнообразно. Различают следующие варианты:

- молочница (острый псевдомембранозный кандидоз);
- ангулярный хейлит (perleche);
- острый эрозивный кандидоз с выраженной эритемой, болью и эрозиями, но без типичных белых налетов;
- хронический атрофический кандидоз с выраженной эритемой слизистой оболочки щек и плоским, гладким блестящим языком;



Рис. 25-2. Кандидоз языка у ВИЧ-инфицированной 23-летней больной. В области щек имеются явления себорейного дерматита.

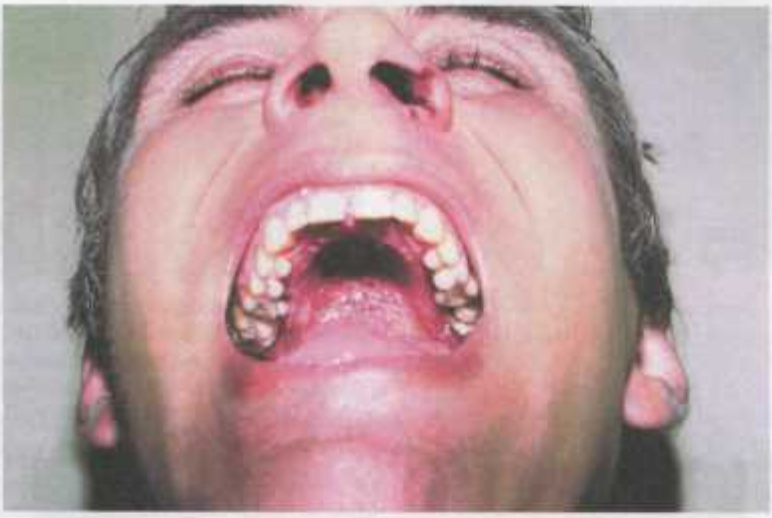

Рис. 25-3. Кандидоз полости рта у ВИЧ-инфицированного 38-летнего больного. Белый творожистый налет в виде островков в области твердого и мягкого неба. На левом крыле носа подсыхающие эрозии после атаки простого герпеса.

- ✧ хронический гипертрофический кандидоз с толстыми узелками или бляшками, особенно на твердом небе и языке.

При распространении орального кандидоза на зев и пищевод в связи с эрозированием и изъязвлением возникают затруднение при глотании, загрудинное жжение и боль во время приема пищи. Кандидоз пищевода рассматривают как достоверный маркер ВИЧ-инфекции. Кандидоз полости рта и пищевода — наиболее частые локализации кандидоза у ВИЧ-инфицированных.

Руброфития у ВИЧ-инфицированных по сравнению с лицами, здоровыми в других отношениях, распространяется подчас за пределы стоп, поражая кисти, гладкую кожу, особенно крупные складки и области роста длинных волос. Ей присущи помимо типичных необычные варианты по типу многоформной экссудативной эритемы, себорейного дерматита, ладонно-подошвенной кератодермии, инфильтративно-нагноительной трихофитии; могут развиваться многочисленные плоские папулы (рис. 25-4). Следует отметить, что у ВИЧ-инфицированных больных чаще, чем у ВИЧ-негативных лиц, встречают инфильтративные формы руброфитии по типу гранулемы Майокки (рис. 25-5, 25-6). Кроме того, нередко руброфития на фоне ВИЧ-инфекции отличается отсутствием характерного для этого микоза периферического валика (рис. 25-7).



Рис. 25-4. Руброфития в виде плоских папул.

Поражения кистей, гладкой кожи и области роста длинных



Рис. 25-5. Инфильтративная форма руброфитии у ВИЧ-позитивной больной. Многочисленные высыпания в области бедер (фото Petrov I., Broshtilova V., Stoilova D. et al.).

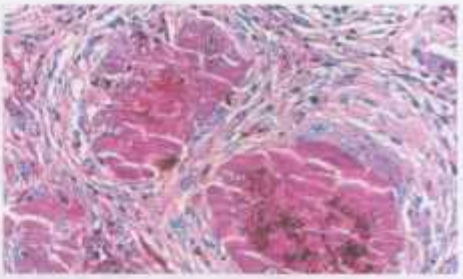

Рис. 25-6. Гистологическая картина гранулемы Майокки той же больной. В центре наблюдается скопление дерматофитного мицелия, который окрашен в бордовый цвет методом PAS-реакции. (фото Petrov I., Broshtilova V., Stoilova D. et al.).



Рис. 25-7. Обширный очаг руброфитии. Периферический валик отсутствует.



Рис. 25-8. Проксимальный онихомикоз.

волос возможны и при интактных стопах: заражение происходит первично извне. Весьма подозрителен в отношении ВИЧ-инфекции проксимальный онихомикоз в сочетании с воспалением заднего околоногтевого валика (рис. 25-8).

Отрубевидный лишай — возможна трансформация пятен в папулы и бляшки. Возбудитель отрубевидного лишая — *Pityrosporum ovale* — может вызывать зудящие фолликулиты, расположенные главным образом на плечах и лице. Их поверхность часто экскориирована. При патологическом исследова-

нии в биоптате выявляют фолликулит с большим количеством микроорганизмов. При выраженном иммунодефиците может возникать сепсис, обусловленный *Pityrosporum ovale*, который, как правило, не удается контролировать лечением: больные погибают.



Рис. 25-9. Язвенные поражения при простом герпесе.

Вирусные дерматозы

Рецидивирующий герпес на начальных этапах ВИЧ-инфекции протекает вполне типично, с преимущественным поражением полости рта, половых органов и перианальной области. По мере углубления иммунодефицита высыпания становятся все более обильными, рецидивы — частыми и продолжительными, а ремиссии — короткими. Порой заболевание приобретает перманентное течение. Эрозии становятся стойкими, трансформируясь нередко в болезненные язвы (рис. 25-9). В отпечатках с эрозивной поверхности обнаруживают клетки Тцанка. Частые рецидивы в полости рта приводят к образованию торпидно текущих незаживающих эрозий и язв, болезненность которых усиливается при приеме пищи. Высыпания могут распространиться на зев, пищевод, бронхи и затем на легкие, а также на периоральную область. Особенно склонны к изъязвлению высыпания на половых органах и в перианальной области. Образующиеся здесь язвы имеют округлые края, лишены тенденции к заживлению, вызывают сильную боль. Незаживающие язвы перианальной области у гомосексуалистов следует рассматривать как герпетические даже при отрицательных результатах изучения отпечатков на клетки Тцанка, гистологической структуры и вирусологических тестов, если не доказана их иная природа. Крайне болезненен герпетический проктит, проявляющийся лишь легким отеком и гиперемией слизистой оболочки прямой кишки, переходящими на кожу перианальной области. Временами на этом фоне можно наблюдать немногочисленные пузырьки. Возможны необычные локализации рецидивирующего герпеса, в том числе и первоначальные: подмышечные впадины, кисти, особенно пальцы (рис. 25-10); голени, где они обусловливают хронические язвы; другие участки кожного покрова. Склонность к изъязвлению герпетических поражений — один из важных маркеров ВИЧ-инфекции (рис. 25-11).



Рис. 25-10. Герпетические высыпания на пальце.



Рис. 25-11. Рубцы после перенесенного эрозивно-язвенного герпеса.

Опоясывающий лишай у здоровых в других отношениях молодых взрослых часто служит первым манифестным признаком ВИЧ-инфекции, предвестником ее перехода в стадию клинических проявлений. Его высыпания обильны, захватывают обычно два и более дерматома, многие везикулы имеют крупные размеры и геморрагическое содержимое, что свидетельствует о тяжелом течении герпеса; субъективно — сильные боли (рис. 25-12). Регресс высыпаний заканчивается образованием рубцов, нередко келлоидных. Закономерны рецидивы, которые свидетельствуют о нарастающей тяжести ВИЧ-инфекции. Примечательно, что повторные атаки опоясывающего лишая могут иметь иную, чем у дебютной, локализацию. Высыпания иногда становятся диссеминированными, напоминающими сыпи при ветряной оспе, реже они представлены веррукозными папулами, отличающимися персистентностью. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции наступает поражение внутренних органов.

Контагиозный моллюск как признак ВИЧ-инфекции отличается у взрослых локализацией на лице (обычная локализация — аногенитальная область), быстрой диссеминацией с распространением на шею и волосистую часть головы и даже на слизистую оболочку полости рта, увеличением высыпаний в размерах до 3–4 см и слиянием их друг с другом вплоть до формирования массивных образований (рис. 25-13).

Пиодермиты

Пиодермиты — у взрослых редкие осложнения ВИЧ-инфекции. Вместе с тем они разнообразны. Чаще других встречают фолликулиты, импетиго, эктимы и шанкриформную пиодермию.

Фолликулиты на фоне ВИЧ-инфекции приобретают обычно сходство с юношескими угрями — акнеформные фолликулиты. Первоначально они поражают кожу лица, верхней части спины и груди, возникая нередко на фоне диффузной эритемы. В дальнейшем фолликулиты распространяются по туловищу, захватывают плечи, ягодицы, бедра, промежность и другие участки кожного покрова (рис. 25-14). Присоединение зуда часто приводит, особенно на бедрах и промежности, к экскориациям и экземе.

Импетигинозные высыпания, поражающие преимущественно область бороды и шеи, представлены фликтенами, подсыхание которых приводит к формированию густо расположенных корок ярко-желтого цвета («цветущее



Рис. 25-12. Опоясывающий лишай. Крупные пузырные элементы с серозно-геморрагическим содержимым.

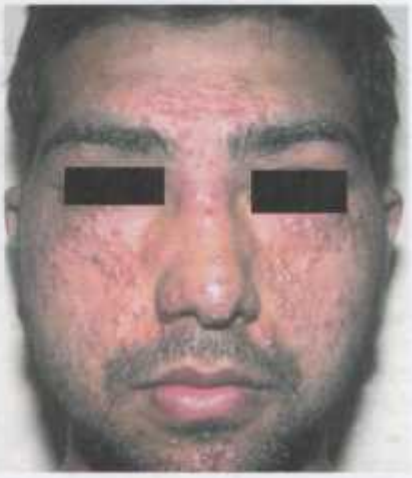

Рис. 25-13. Множественные высыпания контагиозного моллюска на лице.

импетиго»). Стрептококковые эктимы у ВИЧ-инфицированных отличаются небольшими размерами, сочными розово-красными краями и дном, покрытым серозно-гнойным отделяемым и корками. По периферии они окаймлены ярко-красным ободком. Эктимы, появляющиеся первоначально в небольшом количестве обычно на голенях, со временем становятся многочисленными, захватывая бедра, ягодицы и поясницу. Возможны другие локализации.

Шанкриформную пиодермию на фоне ВИЧ-инфекции встречают чаще, чем вне ее. Она имеет разнообразную локализацию, включая полость рта, губы, периоральную область и половые органы.



Рис. 25-14. Фурункул в паховой области у 23-летнего ВИЧ-инфицированного больного имеет рецидивирующий характер. Возникает от трения нижнего белья.

Клинически это эрозивно-язвенный дефект диаметром 1,0–1,5 см с округлыми очертаниями и резкими границами. На его розово-красной поверхности легко видны телеангиэктазии и петехии. При пальпации в основании дефекта выявляют плотно-эластический инфильтрат, далеко выходящий за его пределы. Исходным элементом служит фликтена. Вскрываясь, она образует эрозию, которая, увеличиваясь в размерах и углубляясь, может трансформироваться в язву. Одновременно с этим в основании дефекта происходит отложение инфильтрата. Иногда эрозивно-язвенный дефект может слегка приподниматься над окружающими тканями. Шанкриформная пиодермия может сопровождаться ложноположительными серологическими реакциями на сифилис, что, естественно, затрудняет ее распознавание.

Папулезная сыпь

Папулезная сыпь — своеобразное поражение кожи у ВИЧ-инфицированных — не получила до сих пор определенного нозологического статуса. Папулы отличаются небольшими размерами, полушаровидной формой, цветом нормальной кожи или красноватой окраской, плотноватой консистенцией, гладкой поверхностью, изолированным расположением, без тенденции к слиянию. Локализация их весьма разнообразна: голова, шея, туловище, особенно верхняя часть, конечности. Их количество подвержено широким колебаниям — от единичных до многих сотен. Высыпания обычно сопровождаются зудом. Гистологически выявлен периваскулярный инфильтрат из мононуклеарных клеток, некоторые из которых атипичны и имеют гиперхромные ядра; может быть примесь эозинофильных клеток. Специальные окрашивания при папулезной сыпи на микроорганизмы дали отрицательные результаты.

Бациллярный ангиоматоз

Бациллярный ангиоматоз — инфекционное заболевание, вызываемое двумя видами бартонелл (*R. henselae* и *R. quintana*). Чаще всего заболевание развивается после укусов и царапин, полученных при контактах с кошками, что явилось основанием для предположения о том, что бациллярный ангиоматоз — форма генерализации болезни кошачьих царапин (доброкачественного лимфоретикулеза). Трансмиссивная передача бартонелл осуществляется кошачьими блохами.

Предрасполагающим фоном заболевания служит иммунодефицит, особенно при ВИЧ-инфекции. Вот почему бациллярным ангиоматозом страдают главным образом ВИЧ-инфицированные.



Рис. 25-15. Бациллярный ангиоматоз.

Поражение кожи при бациллярном ангиоматозе представлено узелковыми и узловатыми высыпаниями, часто весьма сходными с высыпаниями при саркоме Капоши (рис. 25-15). Количество их колеблется в очень широких пределах — от единичных до многочисленных, густо усеивающих кожный покров, включая волосистую часть головы. Возможно поражение слизистой оболочки полости рта. Величина высыпаний различна — от 2 мм до 5 и более сантиметров. Располагаются они изолированно и конгломератами. Цвет узелков, особенно мелких, розово-красный, узлов — темно-вишневый. Консистенция плотная. Поверхность напряженная, блестящая, нередко покрыта телеангиэктазиями, эрозивными и язвенными дефектами, геморрагическими корками.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции бациллярный ангиоматоз у больных, не получающих адекватную антибактериальную терапию, принимает системный характер с поражением внутренних органов, костей и ЦНС и на фоне кахексии и лихорадки приводит к гибели больных.

Гистологически в кожных высыпаниях выявляют дольчатую пролиферацию капилляров с большим скоплением эндотелиальных клеток и бартонелл.

Себорейный дерматит

Себорейный дерматит принадлежит к числу частых вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции. Его формирование происходит уже на ранних этапах инфекции, приобретая на фоне падения иммунитета прогредиентное течение. В связи с этим клинические проявления дерматита широко варьируют от абортивных ограниченных форм до тяжелых генерализованных. Заболевание обычно начинается с легкой гиперемии кожи лица и волосистой части головы, сопровождающейся умеренным шелушением сухими или жирными чешуйками. Интенсивность окраски и шелушение постепенно нарастают, могут присоединяться корки. Себорейный дерматит в рамках ВИЧ-инфекции приобретает порой форму волчаночной «бабочки», сопровождается выпадением волос и бровей. Со временем он, принимая тяжелое течение, выходит за пределы локализаций классического варианта, распространяясь на кожу живота, боковых поверхностей туловища, промежности, верхних и нижних конечностей; при резко усиленном шелушении получает сходство с вульгарным ихтиозом. Возникновение и развитие себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных связывают с активностью дрожжеподобных грибов, располагающихся в сально-волосяных фолликулах.

Ангиопатии

Изменения кожного покрова и слизистых оболочек, связанные с нарушениями сосудов, протекают чаще всего в виде эритематозных пятен, телеангиэктазий и геморрагических высыпаний. Эритематозные пятна и телеангиэктазии появляются на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Эритематозные пятна могут достигать

крупных размеров, до 5–6 см в диаметре и больше, и сопровождаться шелушением. Нередко такие пятна служат фоном для формирования других весьма разнообразных изменений кожи.

Весьма характерны для ВИЧ-инфекции многочисленные густо расположенные на груди телеангиэктазии, образующие порой обширный в форме полумесяца очаг от одного плеча до другого. Фокусы телеангиэктазий различных размеров, очертаний и густоты описаны на ушных раковинах и вокруг них, ладонях, пальцах, включая ногтевое ложе, голенях и других участках кожи. Телеангиэктазии нередко сочетаются с эритематозными пятнами, которые иногда служат для них фоном. Преимущественная локализация подобных сочетаний — слизистая оболочка полости рта. Петехиальные и пурпурозные высыпания, количество, локализация и взаимное расположение которых подвержено большой вариабельности, развиваются в результате тромбоцитопении или повреждения сосудистой стенки.

Наличие ангиопатии на ранних стадиях ВИЧ-инфекции может быть обусловлено непосредственным действием ВИЧ на мегакариоциты и сосудистую стенку или нарушениями свертываемости крови, вызванными хроническим вирусным поражением печени (чаще вирусный гепатит С). На поздних стадиях ВИЧ-инфекции эти проявления могут быть связаны с оппортунистическими заболеваниями (цитомегаловирусная инфекция, саркома Капоши), текущим синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания или действием лекарственных препаратов.

Саркома Капоши

Саркоме Капоши как проявлению ВИЧ-инфекции свойственны развитие у лиц молодого и среднего возраста (не старше 60 лет), нередкая локализация первоначальных высыпаний за пределами стоп и голеней, агрессивное течение (большинство больных, не получающих противоретровирусную терапию, умирает в течение двух лет после постановки диагноза саркомы Капоши). В конце 90-х гг. прошлого века установлена роль 8-го типа простого вируса герпеса в качестве этиологического фактора развития саркомы Капоши.

Заболеваемость саркомой Капоши среди ВИЧ-инфицированных неодинакова: у гомосексуалистов она достигает 20%, а в других группах составляет менее 5%.

Высыпания саркомы Капоши начинаются с розово-красных пятен, которые вскоре трансформируются в овальные узелки темно-красного цвета. Течение их различно: одни из них регрессируют, другие остаются без заметных изменений, а третьи увеличиваются в размерах, превращаясь в узлы. Крупные узлы, особенно на голенях, из-за отложения гемосидерина становятся очень темными. Узлы могут изъязвляться, вызывая отторжение некротизированных тканей. Вовлечение кистей, стоп, половых органов и особенно слизистой оболочки рта может приводить к функциональным и косметическим проблемам (рис. 25-16). Высыпания в полости рта при их изъязвлении препятствуют приему пищи.



Рис. 25-16. Диссеминированные высыпания при саркоме Капоши.

Из разнообразных поверхностных локализаций саркомы Капоши на фоне ВИЧ-инфекции наиболее часто и типично поражение твердого и мягкого неба и корня языка (рис. 25-17). Оно



Рис. 25-17. Очаги саркомы Капоши на твердом и мягком нёбе.

почти не встречается при классической саркоме Капоши. При прогрессировании болезни вовлекаются внутренние органы, вызывая многочисленные осложнения.

Ксероз и приобретенный ихтиоз

Больные манифестной ВИЧ-инфекцией часто страдают ксерозом (патологической сухостью кожи). Сухость кожи сопровождается зудом, особенно в зимнее время. Ее причинами служат снижение выделения кожного сала сальными железами и нарушенное состояние липидов кожи. Сухость кожи может возникать уже на ранних этапах заболевания, и она нарастает по мере падения иммунитета.

При приобретенном ихтиозе у ВИЧ-инфицированных формируются толстые чешуйки, плотно прилежащие к разгибательной поверхности рук и ног и/или туловища. Иногда они сочетаются с ладонно-подошвенной кератодермией. Больных, страдающих приобретенным ихтиозом, целесообразно исследовать на ВИЧ-инфекцию.

Волосатая лейкоплакия

Волосатая лейкоплакия поражает латеральные поверхности языка, обычно односторонне в виде белесовато-серых и нечетко отграниченных мелких узелков диаметром в 2–3 мм и бляшек диаметром до 3 см. Узелки имеют округлые очертания и гладкую поверхность. Бляшки приобретают неправильные и даже причудливые очертания, поверхность их становится морщинистой (гофрированной), выглядит как бы покрытой волосками за счет нитевидных разрастаний эпителия. Высыпания при прогрессировании заболевания поражают не только обе латеральные поверхности языка, но и другие его участки и даже щеки, дно полости рта и неба. Другие слизистые оболочки (влагалища и ануса) не поражаются. Высыпания волосатой лейкоплакии, клинически сходные с хроническим гиперпластическим кандидозом, плотно прилежат к подлежащей основе: при поскабливании они не снимаются.

Субъективные ощущения обычно отсутствуют, лишь изредка отмечается жжение и слабая болезненность.

Гистологически находят тонкие кератотические отростки, напоминающие волосы. Непосредственной причиной волосатой лейкоплакии служит, видимо, вирус Эпштейна–Барр или папилломавирус человека; возможно их сочетание. В очагах

лейкоплакии постоянно обнаруживаются грибы рода *Candida*, которые постоянно присутствуют во флоре полости рта.

Волосатую лейкоплакию рассматривают как достоверный маркер ВИЧ-инфекции: при других состояниях она представляет большую редкость. Ее высыпания возможны на ранних этапах заболевания, но обычно они отражают более прогрессирующее течение и служат плохим прогностическим признаком, хотя сама по себе волосатая лейкоплакия не может быть причиной смерти.

Язвенно-некротический гингивит

Острый язвенно-некротический гингивит часто встречают у ВИЧ-инфицированных. Его обусловливают обычно смешанные инфекции, вызываемые фузиформными бациллами, грамотрицательными бактериями, дрожжеподобными грибами и многими другими микроорганизмами, а также неправильный гигиенический уход за полостью рта и недостаточное питание.

Ключевыми клиническими признаками служат начальный некроз межзубных сосочков с последующей обширной деструкцией, боль, кровотечение, а затем лихорадка и лимфаденопатия; может напоминать ному. Распознавание острого язвенно-некротического гингивита должно усиливать настороженность в отношении ВИЧ-инфекции.

Черный волосатый язык

Черный волосатый язык — редкое и безвредное состояние, проявляющееся коричневым или черным окрашиванием преимущественно в задней и средней трети его спинки. Считается, что в основе формирования черного волосатого языка лежит смешанная пролиферация непатогенных дрожжеподобных грибов и бактерий на фоне ороговевших и удлиненных его сосочков. Среди здоровых лиц черный волосатый язык встречают примерно в 1% случаев, а среди ВИЧ-инфицированных — до 25% случаев, что подтверждает значение инфекционных агентов в патогенезе этого заболевания. Выявление черного волосатого языка обязывает к углубленному обследованию в плане ВИЧ-инфекции.

Поражения кожи при ВИЧ-инфекции могут быть представлены не только оппортунистическими заболеваниями, но и заболеваниями сопутствующими. Они или предшествуют ВИЧ-инфекции, или возникают на ее фоне, приобретая по мере углубления иммунодефицита черты атипизма. В частности, по нашим наблюдениям, при глубоком иммунодефиците псориаз может быть не только распространенным, но и протекать по гипсовидному варианту, когда крупные, плотносидящие чешуйки сплошь покрывают туловище и конечности по типу панциря, а красный плоский лишай в виде крупных полушаровидных папул густо усеивает обширные участки кожного покрова.

Из сопутствующих заболеваний чаще всего встречают чесотку и особенно сифилис: в их передаче (в молодом и зрелом возрасте) превалирует половой путь.

Чесотка

У больных ВИЧ-инфекцией до иммунодефицита чесотка протекает, как правило, вполне типично. При иммунодефиците тяжесть чесотки нарастает подчас вплоть до формирования норвежского варианта. При этом варианте в клинической картине превалируют сквамозные папулы и четко очерченные бляшки, покрытые толстыми корками и наслоениями чешуек; поражение распространяется на обширные участки кожного покрова, захватывая нередко верхнюю часть спины, шею и голову; порой развивается эритродермия; зуд становится слабым или отсутствует вовсе; резко нарастает количество клещей, в 1 г чешуек может быть обнаружено до 10 тыс. клещей, а общее их количество превышает миллион. При типичной же чесотке у иммунокомпетентных лиц на больном обычно паразитирует не более десятка клещей.

Норвежская чесотка впервые была описана D.C. Danielssen и C.W. Boeck в 1848 г. у больного лепрой. Термин предложен позднее Ф. Геброй. Норвежскую чесотку вызывает обычный чесоточный клещ, но она развивается при иммунодефицитных состояниях, обусловленных длительным приемом глюкокортикоидных гормонов и цитостатических препаратов, а также у лиц со слабоумием, болезнью Дауна, лепрой, спинной сухоткой, генерализованном кандидозом. В наше время к этому списку следует прибавить ВИЧ-инфекцию. Норвежская чесотка клинически может протекать по типу диффузного нейродермита, псориаза, глубоких микозов, эксфолиативной эритродермии и других дерматозов, что вызывает, в связи с отсутствием зуда, большие сложности при ее распознавании. Вместе с тем больные норвежской чесоткой представляют большую опасность для окружающих как источник распространения этого паразитарного заболевания. К примеру, в 1989 г. в одном из госпиталей США в отделении для больных СПИДом наблюдали вспышку обычной чесотки через 10 нед после пребывания там двух впоследствии умерших больных с норвежской чесоткой. Вспышка охватила 20 больных, находившихся в отделении, 5 врачей и медсестру, а также некоторых родственников, ухаживавших за больными. Своевременно не распознанная норвежская чесотка у ВИЧ-больного чревата большой опасностью и для самого больного, так как осложняется стафилококковой инфекцией, которая может привести к сепсису и смерти.

Сифилис

На фоне иммунодефицита при ВИЧ-инфекции сифилис отличается стремительным течением с ускоренной сменой периодов и быстрым поражением ЦНС вплоть до паренхиматозных форм порой уже в первый год заболевания.

Твердые шанкры протекают чаще в виде эрозивных и язвенных (преобладающих) дефектов, обычно осложняющихся вторичной инфекцией. Нередко развивается гангренизация и фагеденизм с тяжелыми общими проявлениями. Язвенные шанкры могут приобретать гигантские размеры, а эрозивные — сопровождаться резко выраженным уплотнением в основании. Описаны необычные варианты твердого шанкра — в виде крупного полусферического узла в области левого запястья и в виде множественных четок вдоль венечной борозды полового члена.

Вторичный сифилис протекает подчас с общими симптомами, такими как лихорадка, озноб, недомогание, повышенная утомляемость, головная боль, боли в мышцах, костях и суставах, анорексия и потеря массы тела. Он может симулировать гранулематоз Вегенера, болезнь Крона, синдром Рейтера, СКВ и другие общепатологические процессы. Высыпания вторичного сифилиса, как правило, обильные и однотипны независимо от его давности — свежий или рецидивный. Диагноз вторичного свежего сифилиса считают достоверным только при наличии твердого шанкра или его остатков.

Вторичные сифилиды представлены главным образом лентикулярными и нуммулярными папулами. В отличие от папул у иммунокомпетентных лиц, им присущи сочность, яркая розово-красная окраска, массивная инфильтрация, особенно на подошвах, что обусловливает болезненность при ходьбе. На поверхности папул нередко возникают милиарные пустулы, петехии, телеангиэктазии, экскориации и геморрагические корки. Экскориации и геморрагические корки формируются в результате расчесов из-за сильного зуда папул. Иногда папулы сливаются друг с другом с образованием крупных бляшек и даже диффузных очагов поражения. Из других разновидностей папул нередки себорейные, поверхность которых лишена волос (алопецийные папулы) и милиарные, свидетельствующие, как известно, о тяжелом течении сифилиса.

Розеолы обычно обильны. Нередки уртикарные и фолликулярные разновидности. Иногда они представлены мелкими кольцами. Подчас розеолезные пятна распространяются на ладони и подошвы, где, увеличиваясь в размерах и сливаясь

друг с другом, они могут образовывать диффузные эритемы. Иногда розеолы принимают персистирующий характер, протекают без ремиссий до 1,5 лет (до момента лечения). Розеолезные пятна в подобных случаях приобретают крупные размеры и темно-бурую окраску.

Пустулезные сифилиды представлены чаще всего эктимами, обычно на голенях, и оспенновидными высыпаниями на туловище и бедрах. Следует отметить относительно нередкие обильные и распространенные везикулезные высыпания, напоминающие простой герпес. За пределами ВИЧ-инфекции подобные сифилиды — большая редкость.

Вторичный сифилис на фоне ВИЧ-инфекции может проявляться язвенными и язвенно-некротическими дефектами, рассеянными по кожному покрову и слизистым оболочкам, точечными эрозиями на слизистой оболочке полости рта, тотальным облысением головы, выпадением бровей и пушковых волос на руках и ногах. Возможно сочетание разнообразных сифилидов у одного и того же больного. В отделяемом из твердого шанкра и вторичных сифилид бледные трепонемы обнаруживают в необычно большом количестве.

Третичный сифилис проявляется гуммами, как правило, больших и даже гигантских размеров, формирующимися обычно вслед за вторичными сифилидами или на их фоне. Гуммы склонны к быстрому распаду.

Серологические реакции на сифилис при ВИЧ-инфекции отличаются большой пестротой результатов как в отношении их интенсивности — от отрицательных (включая вторичный сифилис) до резко положительных, так и в отношении титра реагинов — от 1:5 до 1:1280. Такие различия результатов серологических реакций не зависят ни от стадии сифилиса, ни от его формы. Превалируют, однако, резко положительные реакции и высокие титры реагинов.

Таким образом, сифилису на фоне ВИЧ-инфекции присущи следующие особенности: стремительное течение с формированием поздних проявлений в короткие сроки; закономерное и раннее поражение ЦНС вплоть до паренхиматозных форм; большой удельный вес редких, атипичных и тяжелых форм; возможная инверсия клинических и серологических проявлений; абсолютное преобладание при вторичном периоде папулезных сифилид, отличающихся клиническим разнообразием; твердые шанкры представлены главным образом язвенными формами, склонными к осложнениям вплоть до гангренизации и фагеденизма; необычно большое количество бледных трепонем в отделяемом шанкров и вторичных сифилидов.

ДИАГНОЗ

Диагноз ВИЧ-инфекции как инфекционного заболевания основан на сопоставлении эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Он всегда должен быть подтвержден положительными серологическими реакциями на антитела к ВИЧ. Используют в основном ИФА и иммуноблоттинг. В первом случае выявляют суммарные антитела к белкам вируса, во втором — к его отдельным белкам. ИФА при заведомой ВИЧ-инфекции дает отрицательные результаты в 5% случаев. Поэтому в сомнительных ситуациях прибегают к постановке иммуноблоттинга. Антитела к ВИЧ отсутствуют в инкубационном периоде, и количество их падает в терминальном. Бессимптомную фазу диагностируют при целенаправленном серологическом исследовании: половые партнеры ВИЧ-инфицированных, доноры крови, органов и спермы, больные, поступающие в стационар любого профиля, дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей.

Особые сложности сопряжены с распознаванием серонегативных вариантов острой ВИЧ-инфекции. В подобных случаях диагноз может быть заподозрен, если установлена вероятность заражения: принадлежность к гомосексуалистам и наркоманам или половая связь с ними, беспорядочная половая жизнь, переливания крови и другие ситуации, при которых возможно заражение. Для окончательного

диагноза необходимы повторные серологические исследования на антитела к ВИЧ по крайней мере в течение последующих 12 нед.

Латентную стадию ВИЧ-инфекции выявляют путем серологических исследований лиц, страдающих персистирующей генерализованной лимфаденопатией. Вероятность выявления увеличивается при сочетании лимфаденопатии с гепатоспленомегалией, что встречают при ВИЧ-инфекции в 20% случаев, а также у обследуемых из группы риска или при наличии эпиданамнеза.

Диагноз ВИЧ-инфекции с вторичными заболеваниями сводится в первую очередь к распознаванию нозологической принадлежности вторичных заболеваний. На поздних стадиях вторичные заболевания наружных покровов принимают клинические характеристики, присущие ВИЧ-инфекции. К ним относят кандидоз пищевода, трахеи, бронхов и легких; поражения кожи и слизистых оболочек ВПГ продолжительностью более 1 мес; саркома Капоши у больного моложе 60 лет, особенно с поражением твердого и мягкого неба, а также корня языка; пневмоцистная пневмония, бациллярный ангиоматоз, волосатая лейкоплакия. Для окончательного диагноза ВИЧ-инфекции во всех этих случаях рекомендуют постановку серологических реакций на антитела к ВИЧ.

Клинически диагноз ВИЧ-инфекции на основании ее вторичных заболеваний на более ранних этапах, особенно начальных, сопряжен с большими затруднениями.

Но и здесь возможно по крайней мере клиническое предположение о ВИЧ-инфекции как о предрасполагающем фоне. В пользу такого предположения свидетельствуют разнообразные сочетания следующих особенностей дерматоза:

- атипичная локализация;
- несвойственные клинические характеристики;
- обширность и тяжесть поражения;
- наличие двух и более нозологических форм;
- упорное течение и стойкость к проводимой терапии;
- несвойственные выявленной нозологии рецидивы.

В пользу клинического предположения о ВИЧ-инфекции свидетельствует также и различные сочетания поражения кожи и слизистых оболочек с генерализованной лимфаденопатией, ангиной, бронхитом, лихорадкой, ночными потами, общей слабостью, анорексией, диареей, снижением массы тела и другими системными жалобами и отклонениями. Положительный эпиданамнез делает клинический диагноз ВИЧ-инфекции более достоверным, а положительные серологические реакции решают его окончательно.

Подобной тактике распознавания ВИЧ-инфекции необходимо придерживаться прежде всего при обследовании больных в условиях поликлиники, где исследования на антитела к ВИЧ производят лишь по назначению врача. В условиях же стационара распознавание ВИЧ-инфекции облегчается тем обстоятельством, что всем больным, поступающим в стационар любого профиля, производят серологические реакции на эту инфекцию.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Использование презервативов признано весомой профилактикой ВИЧ-инфекции при половых сношениях. Одноразовое применение шприцев предотвращает инфицирование ВИЧ-инфекцией при инъекциях и внутривенных вливаниях лекарств. Особенно опасна донорская кровь тем, что в течение ВИЧ-инфекции имеется период «темного лабораторного окна», когда количество антител против ВИЧ недостаточно для чувствительности тест-систем. Этот период колеблется от одной недели до трех месяцев после заражения. Поэтому для профилактики возможного заражения реципиента донорскую кровь следует использовать только спустя 3–6 мес ее хранения и после обязательного повторного обследования донора.

Лечение антиретровирусными препаратами беременной, страдающей ВИЧ-инфекцией, с 14-й недели беременности и новорожденного с 8-го часа после рождения снижает риск его заражения примерно втрое.

Лечение ВИЧ-инфекции складывается из лечения оппортунистических и сопутствующих заболеваний, которое проводят согласно их нозологической принадлежности, и лечения иммунодефицита. Для этого используют различные комбинации ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин, делавирдин, диданозин и др.) и ингибиторов протеазы (ампренавир, индинавир и др.). Подобные комбинации заметно замедляют прогрессирование иммунодефицита и, следовательно, продлевают жизнь больного человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Белозеров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция. — 2-е изд. — 2003. — 364 с.

Лобзин Ю.В., Жданов К.В. ВИЧ-инфекция (инфекция вирусом иммунодефицита человека). ВНК: Рук. по инфек. болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб., 2000. — С. 362–377.

Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Бархина Т.Г. и др. Бациллярный генерализованный ангиоматоз при ВИЧ-инфекции // Арх. пат. — 1998. — № 5. — С. 66–68.

Поздеев О.К. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского: Учеб. для вузов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — С. 482–489.

Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. — М.: Медицина, 1996. — 246 с.

Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В и др. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2000. — 496 с.

Потекаев Н.С. Поражения кожи при инфекции ВИЧ // Вестн. дерматол. — 1991. — № 7. — С. 59–66.

Родионов А.Н. Дерматологические аспекты СПИДа // Кожные и венерические болезни: Рук. для врачей / Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — С. 755–762.

Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология. — М.: Практика, 1999. — С. 926–955.

Шкарин В.В., Соринсон С.Н. ВИЧ/СПИД-инфекция. Двадцать лет спустя после начала пандемии: Рук. для врачей. — Н. Новгород, 1999. — 146 с.

Braun-Falco O., Plewig J., Wolf H.H. et al. Dermatology. — 2nd completely revised edition. — P. 91–116.

Emond R.T.D., Welsby P.D., Rowland H.A.K. Colour Atlas of Infectious Diseases. — Mosby, 2003. — P. 294–318.

Johnson R.A. Cutaneous Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Disease / I.M. Freedberg, A.Z. Eisen, K. Wolff, K. et al. Dermatology in General Medicine. — 6th ed. — Vol. II. — Ch. 225. — P. 2138.

Глава 26

Клинические аспекты целлюлита

Целлюлит считают одной из наиболее серьезных патологий в медицине. Врачи не всегда знакомы с клинической картиной и течением целлюлита, что приводит к поздней постановке диагноза, позднему началу лечения и бесконтрольному течению болезни вплоть до смертельных осложнений. Определение понятия целлюлита и знание его проявлений способствуют уменьшению количества больных и помогают облегчать их состояние.

Целлюлит (от латинского *cellula* — клетка и суффикса *-itis*, обозначающего процесс воспаления) — гнойное воспаление дермы, подкожной клетчатки и мышечной ткани, характеризующееся острым течением, диффузным распространением и отеком. Воспаление ассоциировано с локальной болью и с общими проявлениями — лихорадкой, недомоганием, ознобом. Возможно формирование некроза, что сопряжено с угрозой жизни и требует хирургического вмешательства.

У лиц с нормально функционирующей иммунной системой целлюлит обычно вызывают β-гемолитические стрептококки (преимущественно группы А) и золотистый стафилококк (второй по частоте возбудитель). Глубокие фасции и мышцы поражает грамположительная и грамотрицательная анаэробная микрофлора. У лиц с дефектами иммунитета целлюлит вызывают микроорганизмы традиционного спектра, реже — патогены, дрожжеподобные грибки, паразиты (табл. 26-1).

Возникновение криптококкового целлюлита наблюдают после пересадки почек, при состояниях, сопровождающихся недостаточностью иммунитета. При целлюлите, вызванном микроорганизмом *Aeromonas hydrophila*, заражение происходит при контакте с пресной водой озер, прудов, водохранилищ, рек. Для этой формы характерна сезонность — заболеваемость наибольшая в теплое время года (с мая по сентябрь). Чаще подобный целлюлит наблюдают у лиц с системными или инфекционными заболеваниями, перенесших локальную травму и контактировавших с пресной водой. Микроорганизм *Vibrio vulnificus* еще более редок как возбудитель целлюлита. Целлюлит этой этиологии обычно поражает лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Возбудитель попадает в мягкие ткани гематогенным путем из очага гастроэнтерита, развившегося после употребления сырой воды или сырых морских продуктов. Стрептококками серологических групп B, C и D чаще вызван целлюлит у лиц с лимфатической обструкцией и венэктомией, произведенной для шунтирования.

Таблица 26-1. Этиология инфекций мягких тканей

Тип инфекции	Самые частые возбудители	Редкие возбудители
Рожа	Стрептококк группы A	Стрептококк групп B, C и D, *Staphylococcus aureus*
Целлюлит	Стрептококк группы A, *Staphylococcus aureus*	Стрептококк групп B, C, D, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (у неиммунизированных младенцев), *Escherichia coli*, протей и другие энтеробактерии, *Campylobacter pylonidis*, *Moraxella spp.*, *Cryptococcus Neoformans*, *Legionella Pneumophila*, *Legionella Micdadei*, *Bacillus Anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio cholerae*
Целлюлит у детей	Стрептококк группы A, *Staphylococcus aureus*	Стрептококк группы B, *Neisseria meningitidis*
Фасциальный периорбитальный	*Staphylococcus aureus*	*Haemophilus influenzae* (у неиммунизированных младенцев)
Перианальный	Стрептококк группы A	*Staphylococcus aureus*
Целлюлит, вторичный по отношению к бактериемии	*Pseudomonas aeruginosa*	*Vibrio vulnificus*, *Streptococcus pneumoniae*
Крепитирующий целлюлит	Гистотоксические виды клостридий	*Bacteroides spp.*, пептострептококки, *Escherichia coli*, другие энтеробактерии
Целлюлит, ассоциированный с воздействием воды	*Erysipelothrix rhusiopathiae*	*Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*
Гангренозный целлюлит (инфекционная гангрена)		—
Некротизирующий фасциит		—
Стрептококковая гангрена (тип I)	Стрептококк группы A	Стрептококк групп B, C и D
Нестрептококковый некротизирующий фасциит (тип II)	Смешанная инфекция, вызываемая более чем одним анаэробом (пептострептококком или *Bacteroides spp.*), одним или более чем одним видом факультативного микроба (стрептококком не группы A, возбудителями, относящимися к энтеробактериям, такими как *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*	—
Синергичестический некротизирующий целлюлит (некротизирующий кожный миозит, неклостридиальный анаэробный мионекроз)	Полимикробная флора с участием факультативных и анаэробных возбудителей, обитающих в кишечнике; у $^1/_3$ больных положительное культурологическое исследование крови выявляет колиформную флору, бактероиды, пептострептококк, *Escherichia coli*, другие энтеробактерии, клостридии, фузобактерии	—
Промежностная гангрена Фурнье	См. «Нестрептококковый некротизирующий фасциит (тип I)»	—
Клостридиальные инфекции мягких тканей	*Clostridium perfringens*, другие гистотоксические виды клостридий	—
Анаэробный целлюлит	*Clostridium septicum*	—

Окончание табл. 26-1

Мионекроз (газовая гангрена), спонтанный нетравматический клостридиальный мионекроз	*Clostridium septicum*	—
Неклостридиальный анаэробный целлюлит	*Bacteroides spp.*, пептострептококки, пептококки	—
Прогрессирующая бактериальная синергистическая гангрена		—
Язвенное основание	*Staphylococcus aureus*	—
Возвышающийся край	Микроаэрофильные или анаэробные стрептококки	Протей и другие грамотрицательные бациллы
Гангренозный целлюлит у лиц с дефектами иммунной системы	*Pseudomonas aeruginosa* (гангренозная эктима), различные бактерии и грибы	—

Входными воротами для микроорганизмов служат дефекты кожного покрова вследствие нарушения его целости. Заболевание целлюлитом облегчается при наличии дерматозов и иных состояний, сопровождающихся изменением кожи и снижением ее барьерной функции. Примерами последних могут быть сахарный диабет, приводящий к формированию диабетических язв; травматические воздействия — абразия, разрыв ткани, ожог, укол, укусы человеком и животными. Сухая кожа и хронически отечные ткани голеней могут стать входными воротами для возбудителей целлюлита. Особое место в этом отношении отводят грибковому поражению кожного покрова. Большое внимание уделяют дерматофитному интертриго межпальцевых промежутков ног. Исследования показали значительно более частую встречаемость этого грибкового заболевания в группе больных целлюлитом. Развитие грибов-дерматофитов в коже приводит к образованию трещин, нарушает целостность кожи, создает нишу для бактерий, способствуя заражению ими. Хирургические раны также могут быть входными воротами для возбудителей целлюлитной инфекции. Причиной ухудшения защитной функции кожи может быть иммуносупрессия, сопровождающая опухолевый процесс, ВИЧ-инфекцию, хронический алкоголизм и неполноценное питание. При этом возбудители могут попадать в мягкие ткани гематогенным путем из патологических очагов других локализаций при нецеллюлитных заблеваниях, вызываемых этими же патогенами. Примером может служить распространение стрептококков из очага стрептококковой ангины с внедрением их в кожный покров. При несостоятельности иммунитета вызвать целлюлит могут также представители распространенной микрофлоры организма. Это верно в отношении микроорганизмов рода клостридий (*Clostridium perfringens*), обнаруживающихся в кишечнике у 90% здоровых людей и *Clostridium septicum*. Факторами риска выступают также отягощенный ранее перенесенным целлюлитом анамнез и присутствие золотистого стафилококка и/или β-гемолитических стрептококков на межпальцевых складках ног. Еще одним фактором, способствующим возникновению и развитию целлюлита, служит нарушение циркуляции крови. Почечная недостаточность и нефротический синдром также ослабляют защитную функцию кожи. Часто не удается обнаружить каких-либо факторов риска или входных ворот инфекции.

Первое место по частоте поражения занимает кожа нижних конечностей, особенно голеней, где наиболее часты рецидивы целлюлита. Кисти рук, верхнесрединная часть груди и ушные раковины — также частая локализация целлюлита.

Клинические проявления целлюлита совпадают с классическими признаками воспаления. Наблюдают боль, покраснение, припухлость, повышение температуры пораженных тканей с их дисфункцией. Для целлюлита характерны крупные бляшки, имеющие округлые очертания, нечеткие границы, горячую на ощупь поверхность, напоминающую внешне кожуру апельсина. При этом возможно формирование пузырьков и пузырей, после вскрытия которых возникают эрозии. Обычно целлюлит не вызывает ухудшения общего состояния; однако в тяжелых случаях возможны лихорадка, озноб, тахикардия, понижение артериального давления, головная боль, которые изредка сопровождают поражение кожи или предшествуют ему. Помимо универсальных характеристик целлюлит может иметь особенности, определяемые видом причинного микроорганизма. Так, у детей в возрасте до трех лет выделяют первичный целлюлит, вызываемый пневмококком, получивший наименование щечного. Дерматологические изменения при этом расположены в области лица, преимущественно на щеках и выражены обширными ярко-красными бляшками. Эта разновидность сопровождается лихорадкой и лейкоцитозом в периферической крови и опасна пневмококковой бактериемией и сепсисом. Периорбитальный целлюлит, наиболее часто встречаемый у детей, чаще всего вызван *Haemophilus influenzae*. К развитию предрасполагают синуситы, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, травмы глаз. Для этой формы целлюлита свойственны конъюнктивит, отек век. Возможно поражение ЦНС.

Преимущественно у детей встречают перианальный целлюлит, возникающий чаще у мальчиков. Клинически для этой формы характерна эритема, окружающая анальное отверстие, повышенная влажность вовлеченной кожи. Субъективные симптомы — зуд, возникающий у большинства больных, болезненность при дефекации у половины заболевших. Иногда в стуле может быть примесь крови.

В качестве отдельного типа поверхностного целлюлита кожи с тяжелым поражением лимфатических сосудов дермы рассматривают рожу. При роже между пораженной и здоровой кожей имеется четкая граница. Однако в присутствии развившегося ранее отека и при анатомических нарушениях кожи эта граница может не определяться. Для рожи характерны острое начало, лихорадка до 39 °С, сильная интоксикация — проявления редкие и не столь выраженные при целлюлите. Выделяют поверхностный целлюлит (рожу) с поражением ушной раковины. Причина такого диагностического обособления заключается в тяжелом страдании при этой форме заболевания лимфатических структур, предрасполагающем к рецидивам стрептококковой рожи наружного уха. Пораженную ушную раковину клинически характеризуют равномерно ярко-розовый цвет, диффузная припухлость, напряженная блестящая поверхность, боль.

Выделяют такую форму заболевания, как острый целлюлит. Острому целлюлиту присущи проявления рожи, но при этом патологический процесс распространяется более глубоко (в подкожную клетчатку, фасцию, мышцу) и отсутствует четкая граница между пораженными и незатронутыми участками кожного покрова. Эту форму можно отличить от рожи по более глубокому и более болезненному уплотнению, флюктуации, наличию крепитации, определяемым при пальпации очага. У 16% больных в процесс вовлечено лицо, голень поражается в три раза чаще, чем рука. Возможно пузырное поражение эпидермиса и его некроз. Значительные участки эпидермиса отслаиваются, возникает обширная эрозия. Целлюлитный процесс может сопровождаться формированием абсцессов в дерме и подкожной клетчатке и развитием фасциита. С острым целлюлитом конечности может быть ассоциирована регионарная лимфаденопатия. У лиц старшего возраста целлюлит нижней трети голени может осложняться тромбофлебитом. Возбудителем целлюлита, спонтанно возникшего на фоне дерматозов или посттравматического, в большинстве случаев выступает золотистый стафилококк. Участие причинных

микроорганизмов в развитии острого целлюлита облегчают очень пожилой возраст больных, колотые раны кожи с повреждением кровеносного сосуда, сахарный диабет, дефекты иммунной системы и лечение глюкокортикоидами.

Описана такая разновидность заболевания, как целлюлит, осложняющий язву давления. Участок локализации язв давления подвержен контаминированию разнообразными микроорганизмами, проникающими из кожи и кишечника, включая золотистый стафилококк, энтерококк, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacteroides fragilis*. При этой форме целлюлита возможна бактериемия, идентификация причинного микроорганизма может быть сопряжена с трудностями.

Целлюлит, получивший название эозинофильного (синдром Well), характеризуют выраженные инфильтраты кожи, образованные эозинофилами, скапливающимися в местах травм тканей. Инфильтраты при эозинофильном целлюлите могут формироваться очень быстро, сочетаясь (у одного и того же больного) с гистологически подтвержденным эозинофильным фасциитом. Причина и патогенез эозинофильного целлюлита до конца не выяснены. Дерматологически эозинофильный целлюлит характеризуется рекуррентным утолщением кожи. После продромальных явлений (жжения и зуда) возникают покраснение и утолщение кожного покрова. Эти изменения через несколько дней перерастают в крупные очаги отека с фиолетовыми краями. На поверхности очагов могут формироваться пузыри. Отдельные кожные поражения могут сохраняться от нескольких дней до недель, их окраска из ярко-красной становится коричнево-красной, а к разрешению заболевания — сине-серой. Формируются отечные и инфильтративные бляшки. Поражения могут быть одиночными или множественными. Клинической особенностью этой формы служат меньшая отечность и меньшая напряженность бляшек, чем при других формах, нормальная температура кожи и очагов. Гистологически бляшки характеризуются дермальными фокусами аморфного эозинофильного материала, называемыми фигурами пламени. При иммунофлюоресцентном исследовании «фигуры пламени» выявляют яркое внеклеточное окрашивание – свидетельство наступившей обширной дегрануляции эозинофилов. Опубликованы наблюдения семейного синдрома Well и возникновения заболевания в детстве. Описан случай сочетания эозинофильного целлюлита с простым герпесом. В данном случае противовирусное лечение привело к полной ремиссии эозинофильного целлюлита. Следовательно, эффективным методом его контролирования может быть этиологическое лечение имеющихся основных заболеваний. Наблюдали случай непереносимости инъекционного введения препарата этанерцепта®, клинически проявившейся подобием эозинофильного целлюлита в виде эритематозной отечной бляшки на правом бедре у женщины 57 лет, леченной по поводу ревматоидного артрита. Аллергическая реакция развилась между 12-м и 24-м ч после инъекции. Дерматологическими признаками гистологически доказанного эозинофильного целлюлита могут быть пузыри с геморрагическим содержимым.

Целлюлит, развившийся после укусов, также рассматривают как отдельную форму, имеющую большое практическое значение. Укусы человеком опаснее укусов животными, поскольку чаще приводят к заражению из-за большой травматичности и из-за контаминации ран смешанной аэробной и анаэробной микрофлорой, населяющей полость рта человека. Риск укусов животными с последующим развитием целлюлита напрямую затрагивает владельцев домашних собак и кошек. Возбудителями целлюлита с подобной зоологической причиной выступают *Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga spp.* (особенно у лиц со спленектомией в анамнезе), другие анаэробы и аэробы. Местами локализаций целлюлитного поражения, развившегося после укусов кошками и собаками, чаще всего становятся голени и кисти. Укусы собак часто сопровождаются разрушением поврежденных тканей. Кошки острыми клыками могут заносить возбудителей глубоко внутрь поражен-

ных участков тела, в том числе в суставные полости, во влагалища сухожилий и даже в надкостницу. К развитию целлюлита (эозинофильного и криптококкового) приводили и укусы членистоногими. Целлюлит, вызванный укусами, может сопровождаться формированием некроза.

При еще одном варианте целлюлита входные ворота образованы ранами, возникающими при хирургических манипуляциях, например при удалении подкожной вены ноги. Подобный целлюлит иногда обозначают как постхирургический. Заражают хирургическую рану чаще всего золотистый стафилококк и стрептококк группы А. Идентификация возбудителей может быть затруднена. Помимо прочих признаков постхирургический целлюлит характеризуют увеличение площади раневой поверхности и угроза сепсиса.

Целлюлит рассматривают и как осложнение ВИЧ-инфекции. Описаны редкие формы, например геморрагический целлюлит. Данная разновидность была диагностирована у мужчины 75 лет и женщин 69 и 56 лет, проявлялась экхимозами и пузырями с геморрагическим содержимым и отличалась стойкостью к парентеральной антибиотикотерапии. Эффект был достигнут после дополнительного назначения системных глюкокортикоидов. Дерматологические поражения подверглись полному регрессу, прекратились боль и лихорадка. Описан крайне редкий случай целлюлита орбиты после хирургического лечения катаракты. Целлюлит этой локализации, развившийся у больной менее чем через 24 ч после оперативного вмешательства, возник, вероятнее всего, как результат погрешностей в выполнении обезболивающей блокады глазницы. Диффузный целлюлит орбиты может ассоциироваться с синдромом острого некроза сетчатки. Этот тяжелый синдром характеризуется периферическим некротизирующим ретинитом, воспалением артерий сетчатки и выраженными воспалительными реакциями в стекловидном теле и передней камере глаза. Синдром сопровождается значительным снижением зрения из-за осложнений. Этиологическим фактором данного целлюлита служат вирусы герпеса. В одном из наблюдений у женщины 49 лет с подобным сочетанным поражением были выделены антитела к вирусу герпеса типа 2 (при высоких титрах разведения). Несмотря на проводившееся лечение, произошли правосторонняя атрофия зрительного нерва, повторная отслойка сетчатки с полной слепотой на правый глаз. Криптококковый целлюлит кожи наблюдали у больной 64 лет, страдавшей миастенией. Отмечают, что криптококкоз кожи исключительно редок у ВИЧ-неинфицированных лиц. Дерматологические проявления криптококкоза в значительной степени вариабельны и реже всего представлены целлюлитом. Подчеркнуто крайне большое значение раннего распознавания криптококкоза кожи, поскольку дерматологические проявления обычно служат первым признаком диссеминированного криптококкоза. Редкое сочетание гангренозной эктимы, метастатического целлюлита и панофтальмита — результат циркуляции в крови микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosae*. Исследователи отмечают плохой прогноз сочетания целлюлита и панофтальмита. Очень редок некротический целлюлит как локализованная форма септического васкулита, сформировавшегося из-за наличия в кровеносных сосудах фибриновых тромбов при местной и генерализованной бактериальной инфекции.

Возможны необычные варианты целлюлита. Наблюдали фациальный целлюлит, обусловленный *Pseudomonas aeruginosae*, осложнявший опоясывающий герпес глаз. Необычна форма, обозначенная как фациальный целлюлит с локализацией под нижней челюстью, ассоциированный со стрептококком группы В. Наблюдение касалось мальчика, который в возрасте 42 дней был обследован в связи с нарастающим респираторным заболеванием и увеличивающимся очагом поражения нижней части левой щеки. Локализация и прогрессировавшая эритема, повышенная температура поверхности очага в значительной степени свидетельствовали в пользу диагноза целлюлита. Состояние усугубила септицемия. Предполагавшийся

возбудитель (стрептококк группы В) был выделен. Лечение антибиотиками широкого спектра действия привело к полному регрессу локальной и системной симптоматики. Через месяц развилась пневмония, сопровождавшаяся дыхательной недостаточностью, шок, септицемия, с получением роста того же патогена на питательных средах. Был поставлен диагноз стрептококковой инфекции группы В позднего начала и назначено повторное лечение антибиотиками широкого спектра действия. При помощи серотипов не удалось выяснить, была ли эта инфекция возвратной, персистентной или вновь возникшей. У реципиента почки, получавшего иммуносупрессивную терапию, были диагностированы целлюлит нижней конечности и септицемия с общим этиологическим агентом — *Citrobacter braakii*, выделенном при посеве крови на питательные среды. Род *Citrobacter* составляют виды грамотрицательных бацилл, способных вызывать оппортунистические инфекции в организме хозяина с дефектами иммунной системы. Бациллы *Citrobacter* считают необычными возбудителями целлюлита. Целлюлит ноги в одной из наблюдений отличала стойкость к традиционной антибиотикотерапии. Следует особо отметить, что иммуносупрессивное лечение у реципиентов почек предрасполагает к заражению необычными патогенами и что последнее всегда следует подозревать при отсутствии клинического ответа на традиционные антибиотики. Первое сообщение о целлюлите и бактериемии вследствие инфицирования *Citrobacter braakii* опубликовано относительно реципиента почки. Пресептальный целлюлит верхнего века, вызванный дерматомицетами, возник у девочки четырех лет, страдавшей трихофитией. Очаг поражения занимал все левое веко и был диффузным, эритематозным, болезненным и напряженным. Его центр характеризовало наличие отделяемого, изъязвления и сильного кровотечения. Антифунгальное лечение обеспечило полный регресс очага. К необычным относят также бактериемический пневмококковый целлюлит. Эта форма с локализацией на лице, шее и туловище развивалась чаще у лиц с СКВ и заболеваниями крови. У лиц, страдающих сахарным диабетом, злоупотребляющих алкоголем и у парентеральных потребителей психоактивных веществ эта форма локализуется на конечностях. При сравнении бактериемический пневмококковый целлюлит чаще ассоциировался с тяжелыми основными заболеваниями, чем целлюлит, вызываемый золотистым стафилококком или пиогенным стрептококком (100, 57 и 72% соответственно, $p = 0,01$). Одним из проявлений фациального целлюлита может быть остеомиелит нижней челюсти.

Под маской целлюлита могут выступать проявления ряда заболеваний. В наблюдении турецких исследователей таким необычным образом проявился диссеминированный милиарный туберкулез у 37-летнего реципиента почки. Подобную схожесть проявлений отметили у страдавшей СКВ женщины 38 лет, у которой неотличимыми от целлюлита были дерматологические проявления микобактериальной инфекции, вызываемой *Mycobacterium kansasii*. Поражение кожи развилось после незначительной раны левой претибиальной области и последующего купания на пляже; первоначальные припухлость и покраснение трансформировались в очаг, охвативший нижнюю область левого бедра и плохо реагировавший на лечение. Патогистологическое исследование и посев биоматериала на питательные среды доказали диагноз микобактериоза. Состояние улучшилось после применения противомикобактериальных агентов. Описано редкое наблюдение кожного лейшманиоза, копировавшего так называемый холодный целлюлит. Боль, напряженность тканей были незначительными, общая симптоматика и лейкоцитоз в периферической крови отсутствовали. Заболевание характеризовалось продолжительным течением, отрицательными результатами бактериологического и серологического исследований, отсутствием ответа на антибактериальное лечение. Замаскированными под целлюлит могут быть некоторые оппортунистические инфекции при ВИЧ-инфекции. Это относится, в частности, к клиническим про-

явлениям контагиозного моллюска. Как целлюлит можно рассматривать бляшки саркомы Капоши с отеком нижних конечностей у ВИЧ-инфицированных, особенно при темном физиологическом цвете кожи и отсутствии опухолевидных очагов. Идентичен по дерматологическим проявлениям эозинофильному целлюлиту идиопатический гиперэозинофильный синдром. Гиперэозинофильный синдром — заболевание, при котором увеличивается количество эозинофилов в периферической крови, клетки инфильтрируют многие органы и системы, поражая в том числе кожу. Кожный покров вовлекается более чем у половины больных. Болезнь очень часто приводит к смерти, особенно опасна форма с язвами слизистых оболочек.

При легких формах возможен спонтанный регресс целлюлита. Рецидивы могут возникнуть при повреждении лимфатических сосудов, их обструкции, из-за выраженного отека тканей и редко при слоновости. Эти осложнения с началом применения антибиотиков стали нетипичными.

Особо следует подчеркнуть, что осложнение целлюлитного процесса некрозом мягких тканей может приводить к развитию наиболее тяжелого по течению и опасного для жизни гангренозного целлюлита. Способствуют возникновению гангренозного целлюлита истощенность, злоупотребление алкоголем, курение, несостоятельность иммунной системы, неполноценное питание, недостаточное лечение или отсутствие лечения. Этиологический агент — стрептококк группы А. Формы гангренозного целлюлита имеют ряд общих признаков — быстропрогрессирующее течение, первоначальная эритема, сопровождающаяся сильной болью, развивающиеся в дальнейшем отек, пузыри и некроз. Часты быстро развивающиеся бактериемия и септический шок. Неотложная терапия имеет жизненно важное значение.

Выделяют несколько форм гангренозного целлюлита.

- **Некротизирующий фасциит.**
  - ✧ Стрептококковая гангрена (некротический фасциит типа I).
  - ✧ Не стрептококковая гангрена (некротический фасциит типа II).
  - ✧ Синергичестический некротизирующий целлюлит (некротический кожный миозит, неклостридиальный анаэробный мионекроз).
  - ✧ Промежностная гангрена Фурнье.
- **Клостридиальные инфекции мягких тканей.**
  - ✧ Анаэробный целлюлит.
  - ✧ Мионекроз (газовая гангрена), спонтанный нетравматический клостридиальный мионекроз.
- **Неклостридиальный анаэробный целлюлит.**
- **Прогрессирующая бактериальная синергистическая гангрена.**
  - ✧ Язвенное основание.
  - ✧ Возвышающийся край.
- **Гангренозный целлюлит у лиц с дефектами иммунной системы.**

Стрептококковая гангрена (некротический фасциит типа I)

- Патологический очаг чаще всего расположен на лице, реже на конечностях. К ранним и стремительно нарастающим проявлениям относят боль, эритему и отек с быстрым формированием пузырей. Для заболевания свойственна интоксикация. Приблизительно у $^2/_3$ больных можно лабораторно подтвердить бактериемию. Некроз образуется очень быстро и протекает чрезвычайно тяжело, затрагивая кожу, влагалища сухожилий и мышцы. В результате формируются глубокие, большие по площади некротические язвы. В окончательно развившихся очагах поражений нервная чувствительность утрачена, боль отсутствует. Частый спутник этой формы заболевания — стрептококковый токсический шок, получивший в специальной литературе название «бактериальный процесс, пожирающий мясо». Прогрессирующая интоксикация часто сопровождается депрессией. Лечение пенициллинами, клиндамицином,

хирургическое иссечение пораженной области и поддерживающая терапия необходимы для спасения жизни больного. Прогноз неблагоприятный.

Нестрептококковая гангрена (некротический фасциит II типа)

- Заболевание возникает после хирургических манипуляций; после перфорации кишечника опухолью или воспаленным дивертикулом; в результате травмы; парентерального введения психоактивных веществ. Часто наблюдают у больных сахарным диабетом и у лиц с неполноценным питанием. Поражаются чаще всего конечность, брюшная стенка, промежность и область операционных ран. Клинически процесс неотличим от стрептококковой гангрены. Первоначальный симптом — боль, вскоре присоединяются припухлость, эритема, повышение температуры пораженных тканей и их напряженность. В течение нескольких дней возникает лихорадка, кожа над очагом приобретает темно-красную окраску, возникают пузыри, формируется гангрена. Часто можно определить крепитацию, особенно у больных сахарным диабетом. На этой стадии в результате закупорки мелких кровеносных сосудов и деструкции поверхностных нервов подкожных тканей очаги безболезненны. Возбудителями выступают стрептококки, энтерококки, анаэробные стафилококки, бактероиды и энтеробактерии, включая кишечную палочку.

Синергистический некротизирующий целлюлит (некротизирующий кожный миозит, неклостридиальный анаэробный мионекроз)

- Носит прогрессирующий характер и отличается высокой смертностью. Может поражать все мягкие ткани, включая мышечную. Прогноз ухудшают пожилой возраст, наличие сахарного диабета, истощение или ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы и почек. Начало может быть медленным, первый симптом заболевания — острая неутихающая боль. Первый дерматологический признак — небольшой участок некроза или красновато-коричневый пузырь при сохраняющейся исключительно локальной болезненности. Тяжелые изменения поверхностных отделов кожи выступают маркером распространения деструкции в более глубокие ткани. Впоследствии формируются кожные синусы, окруженные участками сине-серой гангрены, выделяющие зловонный мутный экссудат с фрагментами некротизированного жира. При осмотре открытых очагов поражения и иссечении кожи можно видеть обширную гангрену поверхностных мягких тканей и подкожной клетчатки. Наиболее часто (приблизительно у половины больных) страдает промежность. У 40% лиц в процесс вовлечены бедро и голень, зачастую инфекция распространяется из инфицированной культи или из очага диабетической гангрены. У 10% поражаются нижняя часть живота и шея, что связано с имеющимся тяжелым заболеванием кровеносных сосудов и сахарным диабетом. Даже при быстро начатом лечении (как медикаментозном, так и хирургическом) смертность составляет от 40 до 50% из-за сопутствующих заболеваний. Лечение должно быть радикальным. Используют инцизию, дренирование, обширную некрэктомию и ампутацию. Эти методы сочетают с антибиотикотерапией.

Гангрена Фурнье

- Гангрена Фурнье — форма целлюлита, ограничивающаяся поражением полового члена и мошонки. Средний возраст больных при дебюте заболевания составляет 50–60 лет. У большинства заболевших мужчин в анамнезе были заболевания или проводили процедуры, способствующие развитию этой формы фасциита. Сюда относят травму полового члена и мошонки, язвы давления мошонки и промежности, ишиоректальный абсцесс, сахарный диабет, фистулу промежности, заболевания кишечника (карцинома прямой и ободочной кишок, дивертикулит), предшествующее хирургическое лечение геморроя или болезней мочеполового тракта. Гангрена Фурнье начинается незаметно, с появления ограниченного отека, эритемы. Быстро присоединяющиеся

некротические изменения превращаются через 1–2 дня в глубокий некроз. Сопровождаясь сильной болью, припухлостью и крепитацией мошонки, промежности и надлобковой области, гангрена может достигать основания мошонки, охватывая половой член, а также промежность и фасции брюшной стенки. Гангрена может поражать мягкие ткани живота у тучных больных, особенно на фоне сахарного диабета, быстро и обширно разрушая ткани. Необходимо безотлагательное хирургическое вмешательство.

К гангренозным относят также формы целлюлита, обусловленные гистотоксическими клостридиями, — анаэробный целлюлит, мионекроз (газовая гангрена) и так называемый спонтанный нетравматический клостридиальный мионекроз.

Анаэробный целлюлит

- Обычно вызван *Clostridium perfringens*, обитающей в ободочной кишке почти у 90% здоровых людей. Заболевание развивается при инфицировании бытовой раны или неправильной обработке операционной раны, спустя несколько дней после повреждения или хирургического вмешательства. Анаэробный целлюлит — заболевание поверхностных слоев подкожной клетчатки; редко поражаются глубокая фасция и мышца. Клостридии способны к быстрому росту в ране и к быстрому распространению в очагах поражения с образованием легко пальпируемого газа. Очаг поражения характеризуют свойственные целлюлиту изменения кожи, отек и токсемия, но эти проявления выражены не резко. Внешне мышцы имеют нормальный вид, пальпаторно легко можно определить газ во всем объеме экссудата. Анаэробный целлюлит можно отличить от анаэробного мионекроза путем зрительной оценки состояния пораженной мышцы. Лечение состоит в обнажении раны, устранении остатков некроза и во введении антибиотиков (препаратов пенициллина, клиндамицина или метронидазола).

Анаэробный мионекроз (газовая гангрена)

- Быстропрогрессирующее, токсемическое, потенциально смертельное поражение мышцы при вторичных изменениях расположенной над ней кожи. Может развиваться как осложнение оперативного лечения мышц, кишечника и мочевого пузыря. Характеризуется обширным повреждением других мягких тканей помимо мышц. Самый частый причинный микроорганизм — *Clostridium perfringens*. Первый симптом обычно — локальная нестерпимая боль. Затем присоединяются лихорадка, тахикардия, гипотензия, в мышцах образуется газ. Незначительное количество газа может быть полностью завуалировано отеком вышерасположенных тканей. В дальнейшем кожа зачастую приобретает темно-желтый или бронзовый цвет, на ней формируются напряженные пузыри, содержащие темно-коричневую жидкость; из раны и из буллезного очага может выделяться серозно-кровянистый экссудат. Кожа над больной мышцей может подвергнуться некрозу и десквамации. При хирургическом вмешательстве очевидны признаки некротических изменений — бледно-серый цвет мышцы, отсутствие кровотечения и неспособность мышечной ткани реагировать на непосредственные стимулы. Единственный эффективный метод лечения — ампутация пораженной конечности.

Спонтанный нетравматический анаэробный мионекроз

- Помимо мионекротических проявлений для заболевания характерна септицемия, обусловленная токсинами *Clostridium septicum*. На коже не всегда есть входные ворота. Септицемия развивается спонтанно, например при снижении иммунологической реактивности, гангрена развивается вторично. Септицемическая гангрена часто возникает на фоне злокачественных новообразований крови, при раке ободочной и слепой кишок. Спонтанная газовая гангрена — фульминантное заболевание, со смертностью, достигающей почти 100%; отличается стремительным началом и прогрессирующим течением. Вовлеченная кожа красно-коричневой окраски, отслоение эпидермиса про-

исходит на ранних этапах заболевания, часто присутствует подкожный газ. Мышцы подвергаются некрозу, развивается тяжелая септицемия.

Прогрессирующая бактериальная синергистическая гангрена

- Эту форму гангренозного целлюлита считают редкой. Обычно она возникает при имеющихся швах и очагах дренирования после оперативного вмешательства в области живота (илеостомия, колостомия). Характерна локализация в области грудной клетки, на месте выхода фистульного тракта и на месте хронической язвы. Особенно типична гангрена в области хирургических швов. Начало быстрое, обычно в виде локального покраснения, боли, напряженности и припухлости тканей. Без лечения первоначальный очаг неуклонно прогрессирует и трансформируется в крайне болезненную, увеличивающуюся в размерах поверхностную язву с рыхлым основанием. В образовавшемся гигантском язвенном дефекте четко определяются три зоны. Центральная — зона некроза (изъязвления); окружающая зона, представленная отечной тканью фиолетовой окраски с напряженной поверхностью и некротическими массами; внешняя зона яркой эритемы и отека. Локальная боль и напряженность пораженного участка — почти постоянно присутствующий симптом при этой форме. Гангрена ассоциируется с бороздчатыми синусами, пронизывающими ткани и обнаруживающимися дистально к дерматологическим очагам. При этой форме обычно выявляют аэробных и анаэробных стрептококков в периферической части дерматологического очага и золотистого стафилококка в рыхлой и изъязвленной центральной области. Лечение — иссечение рыхлой части язвы и некротических краев; топическое применение крема сульфата цинка; антибиотикотерапия.

У ВИЧ-инфицированных в качестве возбудителя целлюлита (всех его форм) может выступать любой из микроорганизмов. Клинические проявления гангренозного целлюлита, как и любого другого варианта целлюлита у ВИЧ-инфицированных, имеют особую тяжесть. В условиях ВИЧ-инфекции более часты и тяжелы все варианты гангренозного целлюлита.

Особо следует отметить, что целлюлит — заболевание, несущее в себе потенциальную, а нередко и явную угрозу жизни. Факторы, увеличивающие вероятность летального исхода, — мужской пол, наличие многочисленных тяжелых сопутствующих заболеваний, врожденный порок сердца, требующее врачебной помощи ожирение, гипоальбуминемия, почечная недостаточность, бактериальный шок. Целлюлит, вызванный микроорганизмом *Pseudomonas aeruginosa*, практически всегда смертелен.

ДИАГНОСТИКА

Визуальную оценку изменений мягких тканей сочетают с их патогистологическим исследованием. Объектом служат замороженные срезы тканей и биопсийный материал. Биопсийный материал изучают путем микроскопии и посева на питательные среды; исследуют гемокультуру, однако информативность двух последних методов низка. В крови культурологическим методом возбудитель выявляют лишь в 25% случаев. Как метод патогистологического исследования нашла применение прямая иммунофлюоресценция. В арсенал диагностических подходов вошли серологические реакции. С их помощью для верификации стрептококковой природы и групповой принадлежности возбудителя устанавливают наличие в биоматериале анти-ДНКазы.

Микробиологический диагноз трудоемок и часто малоинформативен. Объяснение этому большинство исследователей видит в отсутствии гноя в пораженном участке. Выделение причинного микроорганизма из кожи сложно, поскольку патогена как такового в коже на момент обследования уже нет; инфильтрация и нарушенная микроциркуляция крови в очаге поражения обусловлены выработкой лимфокинов и цитокинов в ответ на первичный контакт с возбудителем.

Проводить дифференциальную диагностику необходимо между целлюлитом и тромбозом глубоких вен. Отечественные авторы (Потекаев Н.С., Курдина М.И., Ястребова Р.И. и др., 2000) привели четкие критерии различения этих заболеваний. Температура кожи — горячая при целлюлите, нормальная или низкая при глубоком венозном тромбозе. Цвет кожи — красный при целлюлите, нормальный или цианотичный при глубоком тромбозе вен. Поверхность кожи напоминает кожуру апельсина при целлюлите, гладкая при глубоком тромбозе вен. Лимфангит и регионарный лимфаденит часты при целлюлите, обычно отсутствуют при глубоком тромбозе вен.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение целлюлита состоит из трех основных подходов:

- ✧ антибиотикотерапия;
- ✧ хирургическая коррекция;
- ✧ сочетание хирургических методов и антибиотикотерапии.

Радикальность терапии напрямую зависит от степени выраженности некроза в очагах целлюлита.

Антибиотики считают основным методом лечения. Используют антибиотики широкого спектра действия, что связано с трудностями лабораторной верификации причинного микроорганизма (табл. 26-2). Препараты антибиотиков можно применять внутрь при легких и среднетяжелых формах целлюлита. Состояние легких форм целлюлита улучшается через несколько дней от начала лечения, промежуток времени от начала антибиотикотерапии до заживления очагов целлюлитного поражения составляет в среднем 12 дней. При тяжелых формах и множественных очагах целлюлита применяют антибиотики внутримышечно и внутривенно. При ослаблении функции иммунной системы рекомендуют внутривенное введение антибиотиков.

Внутрь применяют линкомицин по 0,5 г 4 раза в сутки за 1 ч до еды. Используют цефалексин и цефуроксим. Действие цефалексина бактериостатическое и бактерицидное; препарат активен преимущественно против микрофлоры кожи. Применяют по 500–1000 мг каждые 6 ч. Цефуроксим применяют по 250–500 мг 2 раза в сутки во время еды. Левофлоксацин используют в суточной дозе 0,25–0,5 г; моксифлоксацин — по 0,4 г/ сут. При поражении мягких тканей, вызванном стрептококками и стафилококками, наиболее активен клиндамицин, применяемый внутрь в разовой дозе 150–450 мг каждые 6 ч.

При тяжелых формах целлюлита антибиотикотерапию проводят с применением препаратов, эффективных в отношении как стрепто- и стафилококков, так и грамотрицательных аэробных микроорганизмов, до получения отрицательных результатов посева. Тяжелые проявления целлюлита и риск бактериемии предполагают внутривенное введение антибиотиков. Бензилпенициллин внутривенно по 6–9 млн ЕД каждые 4–6 ч; клиндамицин внутривенно по 0,45–0,9 млн ЕД каждые 8 ч. При выделении пенициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка рекомендуют применять ванкомицин в разовой дозе 500 тыс. ЕД каждые 6 ч или 1 млн ЕД каждые 12 ч. Цефтриаксон применяют по 1–2 млн ЕД в сутки. Оксациллин используют по 1–2 млн ЕД 4–6 раз в сутки, цефазолин по 1–2 млн ЕД 3 раза в сутки. Препаратом выбора при лечении целлюлита, вызванного *A. hydrophila*, служит гентамицин в суточной дозе из расчета 4–5 мг/кг. При целлюлите, вызванном *Vibrio Vulnificus* можно назначать тетрациклин внутрь в разовой дозе 250 тыс. ЕД 4 раза в сутки или внутривенно по 500 тыс. ЕД 2 раза в сутки.

Целлюлит у лиц с иммунодефицитом диктует необходимость лечения антибиотиками, эффективными против грамотрицательных микроорганизмов — гентамицином в дозе 1,5 мкг через каждые 8 ч, мезлоциллином® по 3 г через 4 ч, оксациллином или цефазолином в сочетании с аминогликозидами или фторхинолонами.

Таблица 26-2. Противомикробные препараты для лечения некротизирующей инфекции кожи, фасций и мышц

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Смешанная флора	Ампициллин/сульбактам Имипенем/циластатин Тикарциллин/клавуланат	Цефокситин, клиндамицин или метронидазол + любой аминогликозид
Стрептококки групп A, C, G, B, анаэробные стрептококки	Бензилпенициллин + клиндамицин против синдрома токсического шока и некротизирующего фасциита	Цефтриаксон + клиндамицин
Энтерококк (септицемия)	Бензилпенициллин или ампициллин + гентамицин или стрептомицин	Ванкомицин Стрептомицин Линезолид Квинупристин* Дальфопристин*
Золотистый стафилококк	Оксациллин Ванкомицин (против метициллин-резистентных штаммов	Цефазолин Амоксициллин/клавулановая кислота
Clostridium perfringens *Clostridium septicum*	Бензилпенициллин + клиндамицин	Метронидазол + имипенем или меропенем Хлорамфеникол

Определенные трудности в подбор терапии внесло появление штаммов золотистого стафилококка и пиогенного стрептококка, устойчивых к тетрациклину. Резистентные штаммы могут приводить к возникновению форм инфекции, угрожающих жизни. Возможно, например, поражение слизистой оболочки полости носа с формированием микроабсцессов. Распространяясь из этого источника, возбудители вызывают восходящий фациальный целлюлит и целлюлит орбиты. Это становится возможным из-за незначительности субъективной симптоматики (боли) в пораженной полости носа. Больной не придает должного значения слабым болевым ощущениям, обращаясь к врачу при уже имеющихся объективных, подчас крайне тяжелых проявлениях целлюлитного поражения орбиты и лица. Большинство штаммов золотистого стафилококка и пиогенного стрептококка чувствительны к триметоприм-сульфаметоксазолу, рифампицину, доксициклину. При тяжелых, представляющих угрозу жизни формах инфекции следует учитывать возможность лечения линезолидом или даптомицином внутривенно.

Один из хирургических подходов в лечении — непременно раннее и полное удаление некротических масс, сочетаемое с иссечением и дренированием пораженных тканей и с лечением антибиотиками. Рекомендуют осматривать повторно область операционного поля, поскольку необходимо убедиться, что удалены все участки некроза и что все карманы гноя дренированы. Рекомендуют осматривать глубокие фасции, что позволяет выявлять некроз жировой ткани и предохранить от поражения глубокий апоневроз. Рану оставляют открытой, и, если есть сомнения в правильности первоначальной обработки, очаг осматривают повторно спустя 24–48 ч. При синергистическом некротизирующем целлюлите крайне необходимо исследование очагов некроза в глубоких тканях, необходим тщательный осмотр нижележащей мышцы.

При анаэробном клостридиальном целлюлите успешна гипербарическая оксигенация, улучшающая состояние очагов, стойких к хирургической обработке. Лечение кислородом под давлением способно улучшить прогноз при целлюлите, включает усиление выработки лейкоцитами бактерицидных свободных радикалов; оказывает прямое подавляющее действие на рост анаэробных бактерий; предохраняет плохо кровоснабжаемые ткани, ускоряет заживление ран. Гипербарической

оксигенацией лечат больных прогрессирующим целлюлитом с вовлечением туловища, у которых метод хирургического иссечения может оказаться калечащим. Ретроспективные данные показывают, что дополнительный метод гипербарической оксигенотерапии может снижать заболеваемость и смертность как при клостридиальных, так и неклостридиальных некротизирующих инфекциях.

При неэффективности других подходов из-за обширности и глубины некроза методом выбора неизбежно становится ампутация пораженных конечностей.

С целью профилактики рецидивов целлюлита эффективно ежемесячное внутримышечное применение бензатина бензилпенициллина. Успешность профилактического лечения снижают сопутствующие болезни, предрасполагающие к возникновению и рецидивированию целлюлита — сахарный диабет, микоз стоп, нарушения микроциркуляции, углеводного обмена. Этим обстоятельством продиктована необходимость коррекции факторов риска.

С учетом вышесказанного можно сделать следующие выводы:

- ✧ целлюлит характеризуется большим количеством возбудителей, среди которых наиболее часты стрептококк группы А и золотистый стафилококк;
- ✧ целлюлиту присущ широкий спектр клинических проявлений, включая тяжелые, опасные для жизни, необычные и атипичные;
- ✧ тяжелые формы диктуют необходимость агрессивного хирургического лечения вплоть до ампутации;
- ✧ необычные и особенно атипичные варианты целлюлита требуют врачебной настороженности в отношении этого заболевания для своевременной диагностики и скорейшего начала лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Потекаев Н.С. Поражение кожи при инфекции ВИЧ // Вестн. дерматол. и венерол. — 1991. — Вып. 7. — С. 59–66.

Потекаев Н.С., Курдина М.И., Ястребова Р.И., Колмогорова И.В., Семенова В.Б., Силаева А.И. К клинике и терапии целлюлита // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 2000. — Вып. 5. — С. 15–17.

Atzori L., Ferreli C., Zucca M., Fanni D., Aste N. Facial cellulitis associated with Pseudomonas aeruginosa complicating ophthalmic herpes zoster // Dermatol. Online J. — 2004. — Oct. 15. — Vol. 10. — P. 20.

Baddour L.M., Bisno A.L. Non-group A beta-hemolytic streptococcal cellulitis. Association with venous and lymphatic compromise // Am. J. Med. — 1985. — Vol. 79 (2). — P. 155–159.

Bauza A., Redondo P., Rubio M. Primary cutaneous cryptococcal cellulitis secondary to insect bite in an immunosuppressed patient after liver transplantation // Clin. Exp. Dermatol. — 2005.— Vol. 30 (3) — P. 241–3.

Bernard P., Bedane C., Mounier M. et al. Cause of erysipelas and cellulitis in adults. A microbiologic study using a direct immunofluorescence technique // Arch. Dermatol. — 1989. — Vol. 125 (6). — P. 779–82.

Bertocchi M., Hamel-Teillac D., Emond S. et al. Facial cellulite associated with mandibular osteomyelitis in an infant // Ann. Dermatol. Venereol. — 2002. — Vol. 129. — P. 405–407.

Bisno A.L., Stevens D.L. Streptococcal infections on skin and soft tissues // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 240–245.

Bjornsdottir S., Gottfredsson M., Thorisdottir A.S. et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 1. — P. 1416–1422.

Bodan J.H., Ainbinder D.J. Methicillin-resistant ascending facial and orbital cellulitis in an operation Iraqi Freedom troop population // Ophthalm Plast Reconstr Surg. — 2007. — Sep-Oct. — Vol. 23 (5). — P. 397–379.

Brown J., Swartz R.A. Well's syndrome (eosinophilic cellulitis) // Cesko-Slovenska Dermatol. – 2002. – Vol. 77. – P. 261–263.

Capdevila O., Grau I., Vadillo M., Cisnal M. et al. Bacteremic pneumococcal cellulitis compared with bacteremic cellulitis caused by *Staphylococcus aureus* and Streptococcus pyogenes // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 22 (6). – P. 337–341.

Carratala J., Roson B., Fernandez-Sabe N. et al. Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious cellulitis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2003.– Vol. 22 (3). – P. 151–157. Epub. 2003, Mar 5.

Davis M.D.P. et al. Familial eosinophilic cellulitis, dysmorphic habitus and mental retardation // J. Am. Acad. Dermatol. – 1998. – Vol. 38. – P. 919.

Dupuy A., Benchikhi H., Roujeau J.C. et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis) – case-control study // BJM.– 1999. – Vol. 318. – P. 1591–1594.

Estines O., Coste N., Perceau G. et al. Hemorrhagic cellulitis – three cases // Am. Dermatol. Venereol. – 2003. – Vol. 130 (5) – P. 523–526.

Falagas M.E., Pappas V.D., Michalopoulos A. Gangrenous, Hemorrhagic, Bullous Cellulitis Associated with Pseudomonas aeruginosa in a Patient with Waldenstrom Macroglobulinemia // Infection. – 2007. – Vol. 35 (5). – P. 370–373.

French L.E., Shapiro M., Junkins-Hopkins J.M. et al. Eosinophilic fasciitis and eosinophilic cellulitis in a patient with abnormal circulating clonal T cells – increased production of interleukin 5 and inhibition by interferon alpha // J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Dec. – Vol. 49 (6). – P. 1170–1174.

Fujii K., Tanabe H., Kanno Y. et al. Eosinophilic cellulitis as a cutaneous manifestation of idiopathic hypereosinophilic syndrome // J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 49 (6). – P. 1174–1177.

Givner L.B., Mason E.O.Jr., Barson W.J. Pneumococcal facial cellulitis in children // Pediatrics. – 2000 – Vol. 106 (5). – P. 61.

Gold W.L., Salit I.E. Aeromonas hydrophila infections of skin and soft tissue – report of 11 cases and review // Clin. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 16 (1). – P. 69–74.

Gupta R., Rauf S.J., Singh S. et al. Sepsis in a renal transplant recipient due to Citrobacter braakii // South Med. – 2003.– Vol. 96 (8). – P. 796–798.

Habif T.P., Campbell J.L., Chapman M.Sh. et al. Skin Disease Diagnosis and Treatment. Second ed. – 2005.– P. 662.

Hall J.C., Brewer J.H., Crouch T.T., Watson K.R. Cryptococcal cellulitis with multiple sites of involvement // J. Am. Acad. Dermatol. – 1987. – Vol. 17 (2 Pt 2). – P. 329–332.

Holland G.N. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome // Am. J. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 117. – P. 663–667.

Hook E.W., Hooton T.M., Horton C.A. et al. Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults // Arch. Intern. Med. – 1986. – Vol. 146 (2). – P. 295–297.

Horrevorts A.M., Huysmans F.T., Koopman R.J., Meis J.F. Cellulitis as first presentation of disseminated cryptococcosis in renal transplant recipient // Scand. J. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 26 (5). – P. 623–626.

Hsu P.Y., Yang Y.H., Hsiao C.H. et al. Mycobacterium kansasii infection presenting as cellulitis in a patient with systemic lupus erythematosus // J. Formos Med. Assoc. – 2002. – Aug. – Vol. 101 (8). – P. 581–584.

Hurtwitz R.M., Leaming R.D., Horine R.K. Necrotic cellulitis. A localized form of septic vasculitis // Arch. Dermatol. – 1984. – Vol. 120 (1). – P. 87–89.

Karakas M., Baba M., Aksungur V.L. et al. Manifestation of cellulitis after saphenous venectomy for coronary bypass surgery // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2002. – Sep. – Vol. 16 (5). – P. 438–440.

Lafleur L., Beaty S., Colome-Grimmer M.I. et al. Cryptococcal cellulitis in a patient on prednisone therapy for myasthenia gravis // Cutis. – 2004. – Sep. – Vol. 74 (3) – P. 165–170.

Lau S.K., Woo P.C., Yuen K.Y. Toxic scarlet fever complicating cellulitis – early clinical diagnosis is crucial to prevent a fatal outcome // New Microbiol. – 2004. – Apr. – Vol. 27 (2). – P. 203–6.

Laucks S.S. Fournier's gangrene // Surg. Clin. North. Am. – Vol. 74. – P. 1339.

Lazzarini L., Conti E., Tositti G., de Lalla F. Erysipelas and cellulitis – clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital // J. Infect. – 2005. – Dec. – Vol. 51 (5). – P. 383–389.

Leiferman K.M., Peters M.S., Gleich G.J. Hypereosinophilic syndrome // Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine – Sixth ed. – 2003. – Vol. I. – Ch. 96. – P. 964–965.

Leiferman K.S., Peters M.S., Gleich G.J. Eosinophils in Cutaneous Diseases // Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine – Sixth ed. – 2003. – Vol. I. – Ch. 96. – P. 962.

Ludwig R.J., Grundmann-Kollmann M., Holtmeier W. et al. Herpes simplex virus type 2-associated eosinophilic cellulitis (Well's syndrome) // J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – May. – Vol. 48 (5 Suppl). – P. 60–61.

Maccheron L.J., Groeneveld E.R., Ohlrich S.J. et al. Orbital cellulitis, panophthalmitis and ecthyma gangrenosum in an immunocompromised host with pseudomonas septicemia // Am. J. Ophthalmol. – 2004. – Jan. – Vol. 137 (1). – P. 176–178.

Manfredi R., Calza L., Chiodo F. Epidemiology and microbiology of cellulitis and bacterial soft-tissue infection during HIV-disease – a 10-year survey // J. Cutan. Pathol. – 2002. – Mar. – Vol. 29 (3). – P. 168–172.

Mathur M.N. et al. Cellulitis owing to Aeromonas hydrophila. Treatment with hyperbaric oxygen // Aust. N. Z. J. Surg. – Vol. 65. – P. 367, 1995.

Moellering R.C. Jr. A 39-year-old man with a skin infection // JAMA. – 2008. – Jan 2. – Vol. 299 (1). – P. 79–87. Epub 2007. – Dec 4.

Parada J.P., Maslow J.N. Clinical syndromes associated with adult pneumococcal cellulitis // Scand. J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 32 (2). – P. 133–136.

Patel V.J., Gardner E., Burton C.S. Vibrio Vulnificus septicemia and leg ulcer // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 46. – P. 144–151.

Peters M.S. et al. Immunofluorescence identification of eosinophil granule major basic protein in the flame figures of Well's syndrome // Br. J. Dermatol. – Vol. 109. – P. 141, 1983. Цитировано из: Leiferman K.S., Peters M.S., Gleich G.J. Eosinophils in Cutaneous Diseases / Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. – Sixth ed. – 2003. – Vol. I. – Ch. 96. – P. 962.

Petit A., Callot C., Dellion S., Leturdu F. et al. Leg cellulitis by Aeromonas hydrophila. Medical treatment // Am. Dermatol. Venereol. – 1992. – Vol. 119 (10). – P. 749–752.

Pickett K.C., Gallaher K.J. Facial submandibular cellulitis associated with late-onset group B streptococcal infection // Adv. Neonatal Care. – 2004. – Feb. – Vol. 4 (1). – P. 20–25.

Rajalekshmi P.S., Evans S.L., Morton C.E., Williams R.E., Ng C.S. Ringworm causing childhood preseptal cellulitis // Ophthalmol. Plast. Reconstr. Surg. – 2003 May. – Vol. 19 (3). – P. 244–246.

Roujeau J.C., Sigurgeirsson B., Korting H.C. et al. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg – a case-control study // Dermatology. – 2004. – Vol. 209. – P. 301–307.

Rozenbaum O., Rozenberg F., Charlotte F., Bodaghi B. Catastrophic acute retinal necrosis syndrome associated with diffuse orbital cellulitis – a case report // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 245. – P. 161–163.

Sach M.K. Cutaneous cellulitis // Arch. Dermatol. – 1991. – Vol. 127. – P. 493–496.

Schecter W. et al. Necrotizing cellulitis of the upper extremity // J. Hand. Surg. – 1982. Цитировано из: Weinberg A.N., Swartz M.N., Tsao H., Johnson R.A. Soft-Tissue

Infections – Erysipelas, Cellulitis, Gangrenous Cellulitis, and Myonecrosis / Freedberg IM, Eisen A.Z., Wolff K. et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. – Sixth ed. – 2003. – Vol. II. – Ch. 196. – P. 1883–1895.

Schorr W.F., Tauscheck A.L., Dickson K.B., Melski J.M. Eosinophilic cellulitis (Well's syndrome) – histologic and clinical features in arthropod bite reaction // J. Am. Acad. Dermatol. – 1984. – Vol. 11 (6). – P. 1043–1049.

Schuttelaar M.L., Jonkman M.F. Bullous eosinophilic cellulitis (Well's syndrome) associated with Churg-Strauss syndrome // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2003. – Vol. 17 (1). – P. 91–93.

Semel J.D., Goldin H. Association of athlete's foot with cellulitis with the lower extremities diagnostic value of bacterial cultures of ipsilateral interdigital space samples // Clin. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 23. – P. 1162–1164.

Seyahi N., Apaydin S., Kahveci A. et al. Cellulitis as a manifestation of miliary tuberculosis in renal transplant recipient // Transpl. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 7 (2). – P. 80–85.

Sharma V., Berger R., Wechsler A.W., Kaufmann G., Burfitt-Williams G.C. Orbital cellulitis following cataract surgery // Clin. Experiment Ophthalmol. – 2005. – Vol. 33 (4). – P. 434–435.

Shelleh H.H., Khan S.A., Al-Sayeb A.M., Al-Hateeti H. et al. Cold cellulitis. An unusual presentation of cutaneous leishmaniasis // Saudi. Med. J. – 2002. – Vol. 23 (8). – P. 1002–1004.

Stamenkovic I., Lew P.D. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis – The use of frozen-section biopsy // N. Engl. J. Med. – 1984. – P. 310. Цитировано из: Weinberg A.N., Swartz M.N., Tsao H., Johnson R.A. Soft-Tissue Infections – Erysipelas, Cellulitis, Gangrenous Cellulitis, and Myonecrosis / Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.I., Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. – Sixth ed. – 2003. – Vol. II. – P. 1883–1895.

Stevens D.L. et al. Spontaneous non-traumatic gangrene due to *Clostridium septicum* // Rev. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 12. – P. 286.

Swartz M.N. Cellulitis and subcutaneous tissue infection in Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed / G.L. Mandell, R.E. Douglas, R. Dolin. – New York: Churchill Livingstone, 2000. – P. 1037.

Swartz M.N. Myositis in Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed, edited G.L. Mandell, R.E. Douglas, R. Dolin. New York: Churchill Livingstone, 2000. – P. 1058.

Tran T.H., Rozenberg F., Cassoux N. et al. Polymerase chain reaction analysis of aqueous humor samples in necrotizing viral retinitis // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – P. 79–83.

Wang J.H., Liu Y.C., Cheng D.L. et al. Role of benzathine penicillin G in prophylaxis for recurrent streptococcal cellulitis of the lower legs // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 25 (3). – P. 685–689.

Weinberg A.N., Swartz M.N., Tsao H., Johnson R.A. Soft-Tissue Infections – Erysipelas, Cellulitis, Gangrenous Cellulitis, and Myonecrosis / Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.I. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Sixth ed. – 2003. – Vol. II. – P. 1883–1895.

Winfield H., Lain E., Horn T., Hoskyn J. Eosinophilic cellulitis like reaction to subcutaneous etanercept injection // Arch. Dermatol. – 2006. – Vol. 142 (2). – P. 218–220.

Глава 27

Медико-правовые аспекты деятельности дерматовенеролога

Важнейшая особенность современного здравоохранения – усиление правовой регламентации медицинской деятельности, что подчеркнуто в официальных материалах Минздравсоцразвития РФ. Одним из направлений правовой реформы в здравоохранении должно стать определение мер ответственности за неисполнение или ненадлежащее исполнение законодательства для всех органов и организаций, участвующих в обеспечении конституционного права граждан на получение надлежащей медицинской помощи [Шевченко Ю.Л., 1999].

Тема качества медицинской помощи, охраны прав и свобод человека при ее оказании и тесно связанная с этим проблема ответственности медицинских работников за неблагоприятные исходы медицинской помощи всегда были и остаются актуальными в обществе и медицине. [Акопов В.И., 1994, 2001; Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В., 1998, 2003].

Если в период до 1990 года основной упор в изучении правовой ответственности врачей делали на уголовное законодательство, то в последнее десятилетие все более актуальными становятся вопросы гражданско-правовой ответственности.

Медицинскую деятельность все чаще подвергают контролю и экспертным оценкам. Это не случайно и обусловлено в первую очередь введением медицинского страхования и изменениями в законодательстве РФ в сторону приоритета прав человека в области охраны здоровья.

В настоящее время при оценке медицинской деятельности широко используют понятие «качество медицинской помощи». Представителями различных медицинских специальностей предложено множество трактований этого понятия, но до сих пор единого определения нет, так как по своей логической характеристике качество медицинской помощи относится к общим (нерегистрирующим, собирательным), абстрактным понятиям. Медицинская помощь должна обеспечить продолжительность и качество жизни пациента, экономическую и медико-социальную эффективность программ развития здравоохранения.

По определению ВОЗ, «каждый пациент должен получить такой комплекс диагностической и терапевтической помощи, который бы привел к оптимальным для здоровья этого пациента результатам в соответствии с уровнем медицинской науки и такими биологическими факторами, как его возраст, заболевания, сопутствующий вторичный диагноз, реакция на выбранное лечение и другие родственные факторы; при этом для достижения такого результата должны быть привлечены минимальные средства, риск дополнительного травмирования или нетрудоспособности должен быть минимальным; пациент должен получать максимальное удовлетворение от процесса оказываемой медицинской помощи, максимальными должны быть и взаимодействия пациента с системой медицинской помощи, а также полученные результаты».

Очевидно, что качественная медицинская помощь должна характеризоваться определенными признаками — характеристиками качества: профессиональной компетенцией медицинского персонала, доступностью, своевременностью, оптимальностью, результативностью, адекватностью, межличностными взаимоотношениями врача и пациента, эффективностью, непрерывностью, безопасностью, удобствами, удовлетворенностью пациента [Бойко В.В., 2000].

От качественной медицинской помощи следует отличать медицинскую помощь, оказанную ненадлежащим образом, т.е. некачественную. По определению Центра качества и квалификации (2001 г.) к медицинской помощи ненадлежащего качества относят «действия или бездействия врача, приводящие к нарушению выполнения медицинской технологии, к дестабилизации или увеличению риска прогрессирования имеющегося у пациента заболевания, повышению риска возникновения нового патологического процесса, неоптимальному использованию ресурсов медицинского учреждения, созданию объективных условий для неудовлетворенности пациента от его взаимодействия с медицинской подсистемой».

В 1991 году был принят Закон «О медицинском страховании граждан Российской Федерации», который обязывает страховую медицинскую организацию контролировать объем, сроки и качество медицинской помощи и предусматривает ответственность медицинских учреждений за объем и качество предоставляемых медицинских услуг.

Таким образом, «объем» и «качество» медицинской помощи (услуги) используют как базисные понятия правовой основы охраны здоровья. С одной стороны, они связаны со стандартами оказания медицинской помощи, а с другой — именно они должны лежать в основе выработки четких критериев обоснованного возмещения материального и морального ущерба пострадавшему при оказании медицинской помощи (услуги).

Медицинская услуга — разновидность социально-культурных услуг [Госстандарт РФ, 1990] и, как следствие, так же как и другие услуги, поддается нормированию, стандартизации и имеет присущие ей характеристики. Этический кодекс российского врача вменяет в обязанность именно ему приложить все усилия, чтобы качество оказываемой им помощи было на самом высоком уровне. «Качество услуги — совокупность характеристик услуги, определяющих ее способность удовлетворять установленные или предполагаемые потребности потребителя» [Госстандарт РФ, 1990].

В основе большинства действующих систем оценки качества и эффективности медицинской помощи лежит метод экспертной оценки, позволяющий определить наиболее уязвимые звенья диагностики, лечения и реабилитации больных, найти резерв улучшения качества медицинской помощи. Именно экспертный анализ позволяет, с одной стороны, оградить учреждение здравоохранения и его сотрудников от необоснованных претензий, а с другой — выработать объективные критерии возмещения материального и морального ущерба, причиненного пациенту при оказании медицинской помощи (услуги) по вине учреждения здравоохранения.

При использовании экспертного метода оценки качества оказания медицинской помощи важно учитывать три основных критерия: выбор критически важной информации и хорошее состояние медицинской документации; наличие продуманной системы, на основании которой анализируют медицинскую документацию; тщательный подбор экспертов. Экспертная оценка служит оперативным методом и может быть использована учреждениями здравоохранения, страховыми компаниями, правовыми и другими органами для решения самых различных вопросов организации медицинской помощи на всех уровнях. В задачи экспертной оценки входит обнаружение дефектов в работе учреждений здравоохранения различных уровней, недостатков в работе отделений или отдельных врачей, установление причин и факторов, приводящих к ним. Однако его основная цель — определение путей повышения качества медицинской помощи и эффективности ее оказания.

При любом методе оценка качества медицинской помощи зависит от наличия точной и достоверной информации, основной источник которой, как правило, — медицинская документация. Недостатки такого источника информации, как медицинская карта стационарного больного или медицинская карта амбулаторного больного, общеизвестны, тем не менее никто пока не может предложить другого, более эффективного и объективного метода оценки качества медицинской помощи.

Принципы, на которых основана врачебная документация, служат следующим целям: документирование проведенных исследований и их результатов — подтверждению полноценной диагностики; документирование всех манипуляций, назначений, этапов лечения, промежуточных осмотров и прочее — подтверждению выполнения всех этапов лечения и необходимых процедур; документирование информирования пациента — подтверждению проведения необходимых разъяснений и обсуждения лечения от этапа планирования до рекомендации по профилактике осложнений.

В обязательном порядке в медицинской карте стационарного или амбулаторного больного должны документировать данные обследования, результаты анализов, заключения специалистов, план лечения, дневник ведения больного.

Ключевой момент при оценке качества медицинской помощи — выбор критериев и определение научно-обоснованных стандартов, базируемых на опыте специалистов. Стандарты должны быть реалистичными, универсальными, поддающимися оценке, а при необходимости — изменениям.

Ежегодное увеличение в РФ количества жалоб и претензий пациентов связано с внедрением рыночных отношений в медицинскую практику и с развитием правовой грамотности населения. Неудовлетворенность пациентов результатами медицинской помощи (услуги) лежит в основе поступающих в суды конфликтных дел, связанных не с возбуждением уголовного дела против медицинских работников, а с предъявлением к ним гражданских исков о возмещении материального и морального вреда. Решающее значение в оценке конфликтной ситуации придают стандартам оказания медицинской помощи, которые, к сожалению, разработаны не для всех медицинских специальностей.

Оценка качества медицинской помощи основана на сопоставлении фактически осуществленных мероприятий и достигнутых результатов с установленными стандартами или эталонами. Этим и объясняется стремление многих экспертов воспользоваться так называемыми стандартами качества.

Следует подчеркнуть, что практически все существующие в стране стандарты, как федеральные (утвержденные приказом Минздравсоцразвития РФ), так и местные, — на самом деле стандарты не качества, а объема, и использование их для оценки качества методологически неверно, о чем, в частности, свидетельствуют результаты целого ряда проведенных в последнее время исследований [Комаров Ю.М., 2004].

Если за меру медицинской помощи принят результат, объектом стандартизации должен быть исход полученной услуги или всей помощи на определенном этапе.

Внедрение в деятельность ЛПУ стандартов качества оценки результатов — очень трудная задача [Комаров Ю.М., 2004]. Это связано с отсутствием в мировой и отечественной практике концепции методологического подхода к оценке результата. Проблема состоит еще и в том, что на конечный результат лечения оказывают влияние различные факторы, не связанные с процессом оказания медицинской помощи (например, морально-этический климат в лечебном учреждении и т.д.).

К стандартам, которые, скорее всего, следует назвать рекомендательными, а не обязательными, можно отнести методические рекомендации, практические руководства, клинические протоколы, стандартные рабочие процедуры, спецификации продукта и стандарты деятельности. Зарубежный опыт показывает, что чрезмерное увлечение стандартами может иметь негативные последствия. Во-первых, необходимость строгого соблюдения стандартов приводит к директивному ограничению врачебного творчества, т.е. фактическому запрету новых методов лечения. Во-вторых, разнообразность методологических подходов (различные медицинские школы) создают трудности при согласовании стандартов [Комаров Ю.М., 2004; Numberg G., 1998].

В настоящее время в стандартизации наметилась тенденция отказа от детальных регламентаций, которые все равно не могут учесть все аспекты индивидуальных запросов потребителей медицинских услуг и их поставщиков.

Различают следующие стандарты:

- ✧ международные;
- ✧ национальные (федеральные);
- ✧ территориальные;
- ✧ локальные.

Международная организация стандартов учредила специальные комитеты, координирующие деятельность национальных организаций по стандартизации в рентгенологической радиологии, стоматологии, фармакологии и др. Эти комитеты тесно сотрудничают с международными медицинскими ассоциациями, которые на основе доказательной медицины осуществляют необходимые для разработки стандартов клинические испытания.

При разработке национальных (федеральных) стандартов прежде всего учитывают международные стандарты. Национальный (федеральный) стандарт обязателен для выполнения на всей территории РФ. Разработанные национальные (федеральные) стандарты базируются на законодательных актах, таких как «О стандартизации», «О сертификации продуктов и услуг», «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации». Их используют прежде всего при осуществлении базовых программ обязательного медицинского страхования.

Федеральная система стандартов — набор стандартов, определенных по уровням и видам оказания медицинской помощи.

Территориальный стандарт — стандарт, обязательный для выполнения на территории субъекта РФ и полностью включающий в себя федеральный стандарт.

Разработанные на высшем уровне базовые стандарты носят общий характер, их реализуют по принципу «от общего к частному». Они не могут быть применены без соответствующего уточнения их уровня и конкретизации видов.

Выбранный вариант стандартов вышестоящих уровней может быть реализован в виде так называемого функционального стандарта (профиля или набора профилей). Под профилем в данном случае подразумевают набор норм, правил и требований к конкретной продукции (услуге или процессу). Уровень реализации таких требований применительно к ЛПУ можно назвать локальным стандартом. В настоящее время разработке и внедрению таких локальных стандартов придают все большее значение.

По исполнению все стандарты можно разделить на три вида: законодательные, нормативные и рекомендательные.

Стандарты, касающиеся обеспечения безопасности при использовании ресурсов здравоохранения, как правило, имеют законодательную силу и многие из них носят национальный и даже международный статус.

Нормативные стандарты широко используют в профессиональной деятельности медицинских работников. Они касаются системы управления организацией лечебного процесса, диагностики, реабилитации и профилактики.

Рекомендательные стандарты содержат рекомендации в отношении комплекса мер, которые следует предпринимать с учетом категории медицинского персонала, уровня и профиля ЛПУ.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ОШИБКИ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Проблеме профессиональных ошибок и неблагоприятных исходов в медицинской практике посвящено значительное количество публикаций отечественных и зарубежных авторов. Однако в литературе до сих пор нет единого мнения о расшифровке профессиональных ошибок и дефектов оказания медицинской помощи с медицинской и с юридической точки зрения для определения мер ответственности медицинских работников.

Многие авторы под профессиональной ошибкой понимают невиновное причинение вреда здоровью пациента вследствие добросовестного заблуждения врача без элементов небрежности, легкомыслия или халатности (со стороны должностных лиц).

Ошибки делят на несколько групп: диагностические (нераспознавание или неправильное распознавание болезни), лечебно-тактические и лечебно-технические (ошибки в организации лечебной помощи). Они обусловлены рядом объективных и субъективных причин (атипичным течением болезни, несовершенством применяемых методов исследования, отсутствием необходимой диагностической аппаратуры, малым опытом врача и др.). Каждый случай профессиональной ошибки подлежит тщательному анализу в медицинском коллективе. Юридическая ответственность в этом случае не наступает.

Под несчастным случаем в медицинской практике понимают неблагоприятный исход лечения, ставший результатом случайного стечения обстоятельств, который при самом добросовестном отношении врача к служебным обязанностям невозможно было предусмотреть.

С правовой точки зрения невиновное причинение вреда, именуемое как случай или казус, имеет место тогда, когда с чисто внешней стороны налицо преступное деяние, в результате которого наступили общественно опасные последствия и между ними есть причинная связь. Однако лицо не привлекают к уголовной ответственности в силу невиновного вреда, то есть при отсутствии умысла или неосторожности [ст. 28 УК РФ].

Основными источниками права по вопросам гражданской ответственности медицинских работников служат действующие на территории РФ «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан» (1993), закон «О защите прав потребителя» (1992). В соответствии с этими законами пациент имеет возможность требовать через суд не только возмещения ущерба по поводу причиненного вреда здоровью, но и морального ущерба, стоимость которого может многократно превышать стоимость первого.

По мнению А.А. Кубановой и соавт. (2004), профессия медицинского работника в современных условиях обретает новое качество, становится полем не только законодательного регулирования, но и повседневного юридического контроля. Именно право пациентов — один из самых значимых вопросов, поставленных в ходе преобразований в здравоохранении. Указанные авторы считают, что одной из первоочередных задач в развитии дерматовенерологической службы должна быть подготовка нормативно-правовых документов в соответствии с современными требованиями.

Установление факта и характера профессиональных ошибок, а также неблагоприятных последствий при оказании дерматовенерологической помощи — один из основных вопросов, решаемых с помощью медицинской экспертизы, проводимой в связи с гражданскими исками пациентов.

До настоящего времени ответственность медицинских работников в нашей стране регулировалась исключительно нормами уголовного законодательства. С принятием в 1994 году нового Гражданского кодекса РФ медицинскую деятельность стали понимать как услугу. Отношения пациентов и медицинских работников в этом случае должны регулироваться правом. Эту правовую базу составляют: Конституция РФ; Гражданский и Гражданско-процессуальный кодексы РФ; Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан; федеральные законы «О медицинском страховании граждан Российской Федерации» и «О рекламе»; Правила предоставления платных медицинских услуг населению в медицинском учреждении; другие законодательные документы.

В соответствии с этими правовыми документами пациент получил права:

- на уважительное и гуманное отношение со стороны медицинского и обслуживающего персонала;
- выбор врача, в том числе семейного и лечащего, с учетом его согласия, а также выбор ЛПУ в соответствии с договорами обязательного и добровольного медицинского страхования;
- обследование, лечение и содержание в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям;
- на проведение по его просьбе консилиума и консультаций других специалистов;
- облегчение боли, связанной с заболеванием и/или медицинским вмешательством, доступными способами и средствами;
- сохранение в тайне информации о факте обращения за медицинской помощью, о состоянии здоровья, диагнозе и иных сведений, полученных при его обследовании и лечении;
- информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство;
- получение информации о своих правах и обязанностях и выбор лиц, которым в интересах пациента может быть передана информация о состоянии его здоровья;
- возмещение ущерба в случае причинения вреда его здоровью при оказании медицинской помощи;
- допуск к нему священнослужителя, а в больничном учреждении — на предоставление условий для отправления религиозных обрядов, в том числе на предоставление отдельного помещения, если это не нарушает внутренний распорядок больничного учреждения.

В медицине используют закон «О защите прав потребителей», согласно которому пациент имеет право:

- на качество и безопасность услуги;
- полную и достоверную информацию об услуге и ее исполнителях;
- оказание услуги в установленный срок;
- взыскание неустойки за просрочку услуги;
- взыскание убытков, причиненных ненадлежащим исполнением услуги;
- возмещение морального вреда;
- судебную защиту нарушенных прав.

Указанные права пациентов предусмотрены также в Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан. Согласно указанному документу пациент имеет право на:

- информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство (ст. 32);
- отказ от медицинского вмешательства (ст. 33);

- ✧ информацию о состоянии своего здоровья (ст. 31);
- ✧ сохранение информации приватного характера в тайне (на конфиденциальность) — ст. 30.

Таким образом, пациенту закон представляет право знать, на какой риск он идет, на что и в каких пределах в этой связи он может рассчитывать, т.е. для того чтобы действия врача были в отношении обратившегося за медицинской помощью правомерными, необходимо свободное волеизъявление последнего.

Пациенту необходимо представить необходимые и достоверные для его понимания сведения о том, что врач намерен предпринимать в отношении его здоровья, и заручиться его согласием. Без этого согласия действия медицинского работника неправомерны. Осознанным волеизъявление становится тогда, когда степень осведомленности достаточна для принятия решения.

Согласно действующему законодательству при оказании медицинской услуги медицинские работники берут на себя определенную ответственность за последствия своих действий. В практической деятельности даже при надлежащем выполнении профессиональных обязанностей есть постоянный риск причинить вред здоровью пациента.

Вред (ущерб) — реальный ущерб, причиненный жизни, здоровью пациента, а также упущенная им выгода. Ущерб связан с действием или бездействием работников учреждений здравоохранения независимо от форм собственности или частнопрактикующих врачей (специалистов, работников) при оказании медицинской и (или) лекарственной помощи и подлежит возмещению. Вред (ущерб) может быть материальным или моральным. Размер материального ущерба зависит от суммы расходов на лечение (услуги), длительности сроков нетрудоспособности, процента утраты трудоспособности, размера утраченного заработка (дохода) и др. Нередко пациенты кроме материального ущерба требуют также компенсации морального вреда при оказании некачественной медицинской помощи (услуги).

В ст. 1100 Гражданского кодекса РФ определены основания компенсации морального вреда; закреплены случаи компенсации морального вреда независимо от вины причинителя. Способы и размеры компенсации морального вреда изложены в ст. 1101 Гражданского кодекса РФ.

Для всестороннего исследования проблемы профессиональных ошибок и неблагоприятных исходов при оказании дерматовенерологической помощи, связанной с оформлением документации, был проведен анализ медицинских карт стационарных и амбулаторных больных дерматовенерологических учреждений различных форм собственности, а также заключений по дерматовенерологии комиссионных и комплексных судебно-медицинских экспертиз, проведенных по определению судов и постановлений следственных органов с 1999 по 2004 гг. Анализ показал, что 40% ошибок были связаны с нарушениями медицинским персоналом морально-этических и деонтологических норм.

Диагностические ошибки, связанные со сложностью или атипичностью патологического процесса, составили 30%, в основном диагностические ошибки произошли в результате поверхностного обследования больных. В ряде случаев причины возникновения конфликтов были связаны с тем, что врачи без надлежащего основания гарантировали больным полное выздоровление или получение хороших результатов после проведения тех или иных процедур.

Отсутствие результатов лабораторных методов исследований, без которых установить точный диагноз весьма затруднительно, стало причиной 10% диагностических ошибок. В 10% случаев неправильная постановка диагноза и возникшие осложнения были обусловлены поздним обращением больных в медицинские учреждения. Причиной осложнений в 10% случаев было, по мнению экспертных комиссий, нарушение режима и невыполнение (или неполное выполнение) больными предписаний врачей.

Основные претензии пациентов, обратившихся по поводу некачественного оказания им медицинской помощи, связаны с низкой культурой обслуживания, низким уровнем оснащенности лечебного учреждения, а также с тем, что на приеме врач уделял им недостаточное времени для полноценного обследования.

Свои права знают 65% пациентов и готовы защищать их до конца. Подавляющее большинство пациентов (88%) требуют возмещения материального и морального ущерба, а 12% — кроме гражданской ответственности, требуют привлечь врачей, допустивших профессиональные ошибки и неблагоприятные исходы, к уголовной ответственности.

Большинство пациентов (96%) обратились в судебные инстанции через общество защиты прав потребителей или с помощью адвокатов. Часть из них готова простить врачей в случае полной компенсации материального и морального ущерба медицинской организацией или непосредственно врачом.

Кардинальные изменения нормативной, организационной, технологической и экономической базы здравоохранения за последние годы, усиление тенденции правовой регламентации медицинской деятельности обусловили актуальность проблемы профессиональных ошибок и неблагоприятных исходов при оказании медицинской, в частности дерматовенерологической помощи, определения мер ответственности за неисполнение или ненадлежащее исполнение права граждан на получение полноценной медицинской помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Акопов В.И. Проблема обоснованного риска в медицинской практике // Пробл. экспертизы в медицине. — 2001. — № 1. — С. 8–11.

Бойко Ю.Г., Силяева Н.Ф. Клинико-аналитический анализ врачебных ошибок. — Минск: Высшая школа, 1994. — 106 с.

Гражданский кодекс Российской Федерации. Часть первая, 30 ноября 1994 // Собрание законодательства Российской Федерации, 1994.

Комаров Ю.М. Обеспечение качества медицинской помощи: Руководство. — М.: Реинфор, 2004. — 238 с.

Кубанова А.А, Тихонова Л.И. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы // Вестн. дерматовенерол. — 2004. — № 2. — С. 4–8.

Российская Федерация. О защите прав потребителей: Закон Российской Федерации, 7 февраля 1992 // Рос. газ. — 1996. — 16 января.

Российская Федерация. О рекламе: Закон Российской Федерации, 18 июля 1995 г. // Рос. газ. — 1995. — 25 июля.

Российская Федерация. Об охране здоровья граждан: Основы законодательства РФ, 22 июля 1993 // Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации. — 1993. — № 33, ст. 1318.

Российская Федерация. Правительство. О мерах по выполнению Закона РСФСР «О медицинском страховании граждан в РСФСР»: Постановление Правительства Российской Федерации, 23 янв. 1992 // Рос. газ. — 1992. — 26 февраля.

Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Проблемы ненадлежащего оказания медицинской помощи: методика изучения и актуальность // Медицинское право. — 2003. — № 1. — С. 4–7.

Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Ятрогенная патология — актуальная судебно-медицинская проблема // Суд.-мед. эксперт. — 1998. — № 6. — С. 3–8.

Уголовный кодекс Российской Федерации, 13 июня 1996 // Собрание законодательства Российской Федерации — 1996. — № 25, ст. 2954.

Шевченко Ю.Л. Врач и государство, здравоохранение и нравственность, медицина и право: Материалы доклада на III съезде врачей // Врачебная газета. — 1999. — № 2.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абсцесс 486
– бартолиновых желез 421
– кожи 18
– периуретральный 421
– тазовый 421
Адреноблокатор 96
Акантоз 34, 43
Акантолиз 38, 82
Акне 18, 82, 368
Акнит 328
Акродерматит 82
– атрофический хронический 291
– энтеропатический 79
Акроцианоз 96
Аксифоидия 616
Алопеция 585
Альбуминурия сифилитическая 602
Амебиаз 375
Ангиома рубиновая 75
Ангиоматоз бациллярный 669
Ангиопатия 670
Анетодермия 293
Анкилостомидоз 378
Анкилостомоз 378
Антибиотикотерапия 106
Аортит сифилитический 603
Артрит 296
– гнойный 425
– гонококковый 426
– гонорейный 307
– псориатический 93, 311
– реактивный иерсиниозный 299
– ревматоидный 303
Артропатия псориатическая 18, 115
Аскаридоз 378
Астеноспермия 444
Атрофодермия 96
– Пазини–Пьерини 287
Аутоантитела 57
Аутоксин гонококка 410
Аффект туберкулезный первичный 319
Аэрозоль 136

Б

Базалиома 69
Базидиомицеты 173
Бактериоцин 225
Баланит 507
– кандидный 193
Баланопостит 482, 507
– кандидный 193
Бартолинит 420, 445, 486, 500
Беджель 540
Бесплодие 421
Бильгарциоз 376
Бластомикоз 362, 557
Блефаропласт 568
Болезнь
– аддисонова 75
– Базена 329
– Бека 264
– Бенье–Бека–Шауманна 368
– Бехтерева 310
– Бехчета 188
– Боровского 351
– Боткина 75
– Боуэна 38, 88
– варикозная 80
– Вебера–Крисчена 47
– Гансена 336
– гиалиновых мембран 517
– гранулематозная хроническая 89
– Гужеро–Карто 174
– Дарье 38, 74, 88
– Дауна 386, 674
– Девержи 51, 78
– Дюрана–Никола–Фавре 452
– Дюринга 41, 248
– желудка язвенная 106, 112
– кала-азар 351, 365
– Карто 174
– Кирле 38
– Когоя 82
– Крисчена 47
– Крона 247, 674
– Лайелла 219
– лаймская 283, 394, 635
– Лейнера 89
– Лобо 362
– Мадуры 555
– Менкеса 79
– Никола–Фавре 452
– Парро 612
– Педжета 38
– ползучая 400
– порфириновая 82
– Пфейфера–Вебера–Крисчена 47
– Рейно 376
– Рейтера 82, 296, 436, 513

– Реклингхаузена 80, 343
– Риттера 219, 239
– тромбоэмболическая 95
– тропическая кожная 379
– угревая 126
– Фабри 89
– Фавре 452
– Фокса–Фордайса 89
– Хейли–Хейли 38, 66
– черная 365
– Шауманна 368
Бородавка 138
– венерическая 279
– вульгарная 83, 97, 276, 325
– генитальная 279
– плоская 83, 97, 277
– подошвенная 278
Боррелиоз
– клещевой иксодовый 283
– Лайма 283
Боррелия Бургдорфера 283
Бругиоз 379
Бубон тропический 452
Бугорок 83
– Карабелли 616

В

Вагинальный кандидоз 178, 188
Вагинит 500
Вагиноз 528
– бактериальный 189, 460, 501, 519, 527
Васкулит 62
Вегетация 87
Вегетовенероз 95
Везикулит 421, 483
Везикулопустулез 239
Венерическая лимфогранулема 452
Вирус иммунодефицита человека 655
Витамин 111
Витилиго 51
Волдырь 81
Волосатик 400
Волосы Менкеса 79
Волчанка
– бугорковая плоская 321
– веррукозная 322
– вульгарная 320
– красная лекарственая 634
– милиарная диссеминированная 318, 329
– опухолевая 321
– псориазиформная 322
– системная красная 40, 62, 77, 161, 250, 427, 674
– системная красная дискоидная 65, 323
– системная красная диссеминированная 65
– туберкулезная 87, 314, 320, 351, 368
Воротничок Биетта 85, 580
Вошь 395
Вульвит 485, 500
– цирцинарный 305, 513
– язвенный 305
Вульвовагинит
– бактериальный неспецифический 501
– воспалительный 528
– гонорейный 506
– дисбиотический 528
– кандидозный 524
– микоплазменный 517
– хламидийный 509
Вухереriоз 379
Высыпание 77
– импетигинозное 668

Г

Гангоза 539
Гангрена
– газовая 687
– нестрептококковая 686
– полового члена и мошонки 253
– стрептококковая 685
– Фурнье 686
Гансеноз 336
Гексаминидаза 226
Гель 131
Гемиатрофия лица прогрессирующая 287
Гемолизин 219
Гемохроматоз 75
Гепатит 421
– сифилитический 603
Герпес 667
– генитальный 18, 268, 486, 520
– губной 267
– опоясывающий 273
– простой 215, 265
Гиалуронидаза 220, 226
Гидраденит 237
Гидроцефалия сифилитическая 598
Гингивит язвенно-некротический 673
Гиперкератоз 35, 155
Гиперплазия лимфоидная 290
Гипоплазия дермальная фокальная 89
Гирсутизм 76
Гирудиноз 380
Гломерулонефрит острый 227
Глоссит 513
– гуммозный 592

– интерстициальный 592
– срединный ромбовидный 186
Глухота лабиринтная 615
Глюкокортикоид топический 123
Гонорея 24, 298, 403, 447, 475, 506
– аноректальная 425
– беременных 428
– детей 429
– осложнения 423
– острая 421
– фарингеальная 425
– хроническая 507
Гормональный препарат 103
Гранулема
– венерическая 543
– кольцевидная 46, 287
– Майокки 161, 170, 665
– паховая тропическая 543
Гранулематоз Вегенера 101
Граттаж 78
Гунду 539

Д
Демодекоз 125
Дерма 42
Дерматит
– атопический 18, 28, 51, 74, 174, 215
– герпетиформный 61
– герпетический 266
– голеней пустулезный и атрофический 250
– гонококковый 426
– Дюринга 61, 78, 79, 88
– клещевой крысиный 390
– себорейный 52, 174, 670
– церкариальный 377
– шистосоматидный 377
– эксфолиативный 219, 239
– язвенный 247
Дерматобиаз 401, 560
Дерматоз
– IgA-зависимый 56
– буллезный 60
– вирусный 663
Дерматозооноз 373
Дерматомикоз тропический 553
Дерматомиозит 42
Дерматоонкология 68
Дерматофития 142
– гладкой кожи 160, 170
– кистей 169
– лечение 164
– ногтей 153, 166
– паховая 162
– стоп 157, 170
Детоксикация 110
Диабет сахарный 149, 182
Диастема Гаше 616
Дискератоз 37
Диспансер кожно-венерологический 11
Дистрофия эпидермиса 39
Дисхромия 125
– кожи 84
Донованоз 453, 543
Дракункулез 379

Ж
Железа
– бартолинова 489
– Литтре 422
– парауретральная 485
– Скена 423
Жидкость
– Кастеллани 127, 170

З
Заеда 242
Закон Фингера–Лайстайнера 572
Зерно Трела 326
Зуб Гетчинсона 614
Зуд 74
– купальщиков 377

И
Иммунитет 48
Иммунограмма 52
Иммунодепрессант 53
Иммунодефицит
– ятрогенный 172
Иммунокорректор 53
Иммунология 48
Иммуномодулятор 53, 97
Иммуностимулятор 53, 97
Иммунофлюоресценция 439
Импетиго 387
– стрептококковое 241
– стрептостафилококковое 244
– Тильбери–Фокса 241
– Фокса 241
Инфекция урогенитальная 499
Инфильтрация
– Гохзингера 85, 615
– Джесснера–Канофа 43
– лимфоцитарная 51
Ихтиоз 35
– Курта–Маклина 89
– Маклина 89

– пробретенный 672
– Х-сцепленный 89

К
Кадгерин 58
Кала-азар 365
Кальцитонин 104
Камера Фукс–Розенталя 631
Каналикулит 486
Кандидоз 529, 555, 664
– вагинальный 182, 188, 200
– ВИЧ-ассоцированный 196
– возбудитель 179
– кожи 204
– кожи и слизистых оболочек 177
– ногтей 205
– оральный 665
– полости рта 178
– полости рта и глотки 184
– псевдомембранозный острый 664
– урогенитальный 523
– хронический 664
– эрозивный острый 664
Карбункул 235
Кератин 36
Кератит паренхиматозный 614
Кератогиалин 36
Кератодермия
– бленнорейная 303
– Хакстхаузена 89
Кератоз 38
– гонорейный 82
Кератомикоз
– тропический 553
Керион 152
Кинетика эпидермальная 34
Кислота
– липотейхоевая 222
– рибонуклеиновая 35, 221
– тейхоевая 222
Клетка
– Лангерганса 49, 240
– Лангханса 84
– Пирогова–Лангханса 316, 359
– Сабуро 42
– Тцанка 667
Клещ
– аргасовый 394
– гамазовый 394
– гамазовый крысиный 390
– иксодовый 394
– краснотелковый 393
– пузатый 393
– чесоточный 77, 381
Коагулаза 224
Кольпит 486
Кольцо гименальное 511
Кондилома
– гигантская Бушке–Левенштейна 280
– Левенштейна 280
– остроконечная 83, 120, 279, 522
– плоская 523
– широкая 83
Конъюнктивит 296, 421, 509
– герпетический 520
– гонококковый 425
– гонорейный 506
Кордилобиаз 401, 559
Корка 85
Кортикотропин 104
Корь 80
Крапивница 399
– сезонная 400
Крем 132
Кровоподтек 80
Круглое тело 37
Ксантома
– псевдоэластическая 45
– туберозная 362
Ксеродерма 35
Ксероз 672
Ку-лихорадка 394
Куперит 421, 507

Л
Лайм-боррелиоз клещевой 283
Лак 136
Лампа Вуда 78, 397
Лейкодерма 586
Лейконихия 154
Лейкоплакия волосатая 672
Лейкоцидин 223
Лейшманиоз 350, 399
– висцеральный 365
– детский 366
– кожно-слизистый 364
– кожный 354
– кожный мексиканский 363
– кожный перуанский 363
– туберкулоидный 359
Лейшманиома 356
Лепрома 340
Лептомонада 352
Лецитовителлаза 225
Лизостатин 225
Лимфаденоз доброкачественный 290
Лимфогранулема венерическая 452
Лимфома 52

Лимфоплазия кожи 290
Лимфоцитома 290
– боррелиозная 290
– Шпиглера–Фендта 43
Липоолигосахарид гонококка 407
Литтрент 421
– хронический 423
Лихен
– микседермальный 87
– склероатрофический 287
– стриатный 79
– уртикарный 42
Лихенификация 87
Лихорадка
– дум-дум 365
– марсельская 394
– москитная 399
– ревматическая острая 227
– цуцугамуши 393
Лицо 76
Личинка мигрирующая 379, 562
Лишай
– золотушных 327
– красный бородавчатый 83
– красный плоский 51
– опоясывающий 18, 40, 75, 668
– отрубевидный 666
– простой 242
– пузырьковый 265
– разноцветный 172, 174
– розовый чешуйчатый 74
– склеротизирующий 46
– тропический 553
Лоаоз 379
Ложечка Фолькмана 485

М

Мадуромикоз 555
Мазь 132
Малассезиоз кожи 171
Малярия 376
Меланодермия токсическая 75
Меланоз Бекера 42
Менингит 421, 524
– базальный 598
– сифилитический 597
Менингомиелит 598
Менингорадикулит 598
Менингоэнцефалит 509
Метод
– амплификации нуклеиновых кислот 439
– выращивания трихомонад 492
– гибридизации нуклеиновых кислот 439
– культуральный 438
– Манту 317
– прямой иммунофлюоресценции 515, 620
– Робертса–Сальникова–Брандберга 632
– Циля–Нильсена 336
Миаз 400
– линейный мигрирующий 400, 561
– мигрирующий 380
– тропический 557
Микоз 142, 664
– грибовидный 74
– ногтей 18
– стоп 157
– черепитчатый 144, 162
Микоплазмоз 455
Микроскопия темнопольная 619
Микроспория волосистой части головы 151
Микроофтальмия 520
Микроцефалия 520
Микседема претибиальная 46
Мионекроз анаэробный 687
Моллюск контагиозный 38, 275, 668
Монилетрикс 78
Морганит 507
М-протеин 229
Муреин 221
Мыло лечебное 137

Н

Невус соединительнотканный 44
Нейродермит 272
Нейросифилис 594
Некатороз 378
Некробиоз липоидный 88
Некролиз
– эпидермальный 108
– эпидермальный токсический 219
Неонатальный пустулез 176
Нефрит 524
– сифилитический 602
– склерозирующий 604
Нефроз 602

О

Облысение сифилитическое 585
Ожерелье Венеры 586
Окрашивание
– по Граму 414, 467, 508, 536
– по Романовскому–Гимзе 352, 367, 453, 504
– по Цилю–Нильсену 344, 552
Онихия псориатическая 76

Онихогрифоз 292
Онихомикоз 153, 183
– кандидный 195
– плесневый 207
– проксимальный 666
Онхоцеркоз 379
Ора-протеин гонококка 409
Орхит 444
Остеохондрит сифилитический 611
Остеопериостит 572
Остеофолликулит 233, 387
Отек
– ангионевротический 399
– индуративный 576
Отит 174
Офтальмомиаз 558
Офтальмохламидиоз 510

П
Палочка Ганзена 323
Панкардит 421
Паникулит 88, 287
– травматический 47
Панофтальмит 421
Папиллома вирусная 279
Папилломатоз 35
Папула 82
– уртикарная 395
Папулез Дегоса 43
Паракератоз 36, 52
Паракокцидиоз 362
Паралич прогрессивный 599
Парапсориаз 37
– бляшечный 89
– вариолиформный 334
– каплевидный 78
Парауретрит 507
Парафимоз 421, 576
Паронихия
– кандидозная 183, 194, 205
– поверхностная 243
Парша 152
Паста 134
Педикулез 395
Пеллагра 75
Пельвиоперитонит 488
– хламидийный 512
Пемфигоид 88, 188
– буллезный 40, 58
– Левера 89
Пемфигус 81
Пептидогликан 221
Перигепатит 445
Периплакин 58
Перипорит 239
Перифолликулит головы 250
Пиан лесной 364
Пианома 538
Пили гонококка 408
Пинта 541
Пиовар 488
Пиодермит 214, 668
– возбудитель 215
– классификация 232
– патогенез 228
Пиодермия
– бластомикозоподобная 252
– вегетирующая 325
– вегетирующая Аллопо 248
– вторичная 400
– гангренозная 85, 247
– лечение 254
– лица 252
– фанкриоформная 230
– хроническая 245
– шанкриоформная 251, 669
– язвенная хроническая 324
Пиосальпинкс 421, 488
Пиостоматит вегетирующий 253
Питириазиформная 322
Плазмокоагулаза 226
Плакоглобин 58
Пластырь 135
Пневмонит 421
Пневмония
– пневмоцистная 661
– сифилитическая 604
– хламидийная 510
Пойкилодермия Томпсона 76
Полиаденит 542
Порфирия 78
– кожи 45, 75
Почесуха 74
– узловатая 400
– узловатая Гайда 89
Преканкроз меланотический 42
Признак
– Авситидийского 616
– Пинкуса 586
Присыпка 128
Проба
– Бальзера 78, 176
– Захарьина–Геда 79
– кожная 147
– лепроминовая 345
– Манту 317
– Минора 79
– Мицудо 345

– Моро 317
– Поспелова 78
– с лейшманиями 368
– с трихофитином 147
– туберкулиновая 316
– Тцанка 77
– Ядассона 78
Проказа 336, 386
Проктит 421, 507
– гонококковый 425
– гонорейный 506
Промастигота 352
Простатит 421, 482
Протеин пориновый гонококка 409
Противовоспалительные препараты 92
Процеркоид 377
Прыщ Бискры 354
Псевдолимфома кожи 290
Псевдопелада 250
Псевдосаркоптоз 387
Псевдофурункулез 237
Псориаз 18, 51, 61, 101, 174, 191, 368, 674
– волосистой части головы 553
– пустулезный 82, 310
– руписидный 85
Пузырек 81
– спонгионический 40
Пузырчатка 19, 88, 215
– аутоиммунная 57
– вегетирующая 87, 248
– листовидная 81
– новорожденных эпидемическая 238
– пиококковая 238
– сифилитическая 238, 610
– Хейли–Хейли 38
– эпидемическая 272
– эритематозная 101
Пузырь 81
– субэпидермальный 40, 60
Пульс-терапия 167
Пурпура
– тромбоцитопеническая 287
Пустула 82
– спонгиотическая 40
Пустулез
– неонатальный 176
– оспенновидный острый 272
– субкорнеальный 82
Пьедра 207, 554
Пятно 79

Р

Разноцветный лишай 174
Рак
– базально-клеточный 69
– плоскоклеточный 38
Раствор 127
– Люголя 199
Реактив Шиффа 40
Реакция
– Борде 624
– Вассермана 539, 598, 624
– Гате–Папакостаса 453
– Герстгеймера 594
– Жангу 624
– иммобилизации бледных трепонем 322
– Ланге 598
– Лукашевича–Герстгеймера 594
– Манту 87
– Мицудо 345
– Монтерего 363
– пассивной гемагглютинации 297, 322
– Пирке 317
– полимеразная цепная 621
– связывания комплемента 271, 624
– фототаксическая 42
Ретикулез 74
Риелонефрит 421
Ринит сифилитический 611
Ринопатия 520
Рожа 18
Розацеа 74, 174
Розеола 79
– третичная 591
Рубец 86
– Робинсона–Фурнье 85, 615
– Фурнье 85
Руброфития 665
– гладкой кожи 160
Рупия сифилитическая 585

С

Сакроилеит 303
Сальпингит 421, 477, 512
– хламидийный 305
– хронический 445
Сальпингоофорит 445, 477, 488
Саркоидоз Бенье–Бека–Шаумана 104
Саркома Капоши 196, 658, 671, 685
Саркоптоз 381
Седативный препарат 96
Секвестрация 56
Сетка Уикхема 83
Сикоз
– голеней 250
– стафилококковый 239

Симбиоз фузоспириллезный
Плаута–Венсана 577
Симптом
– Абади 599
– Аргайла Робертсона 599
– Арди 386
– Бабинского 597
– Бенье–Мещерского 85
– Горчакова 386
– Добротворской 355
– Кернига 597
– Мещерского 85
– Михаэлиса 386
– Никольского 78, 239
– Поля–Пинкуса 78
– Поспелова 87, 292
– Ромберга 599
– Россолимо 597
– Сезари 386
– Систо 612
– Тоста 78
– Унны–Тоста 78
– Хинеля 599
– Щеткина–Блюмберга 488
– яблочного желе 360
Синдром
– Базекса 79
– бактериального вагиноза 460
– Баннварта 283, 289
– Бехчета 265
– Блоха–Сульцбергера 89
– болевой 306
– Бьернстада 79
– варикозный 91
– Вискотта–Олдрича 89
– гастроэнтерита 220
– геморрагический 102
– гепатолиенальный 603
– гиперплазии дермальной фокальной 77
– гиперэозинофильный идиопатический 685
– Гольца 76, 89
– Данло 45, 89
– двух стоп и одной кисти 156
– Джонсона 105
– диабетической стопы 149
– диссеминированного внутрисосудистого свертывания 671
– дыхательных расстройств 509
– Иценко–Кушинга 106, 125
– Капоши 272
– Кертиса 445
– кожно-суставной острый 425
– Крендалла 79
– Криста–Сименса 76, 89
– Кушинга 106, 125
– Лайелла 85, 108, 239
– Лассюэра 250
– Леруа–Рейтера 296
– Литтла–Лассюэра 250
– менингеальный 660
– Менкеса 89
– миелодиспластический 229
– Нетертона 79
– нефротический 680
– обожженной кожи 229
– Олдрича 89
– острого некроза сетчатки 683
– Пари–Ромберга 287
– постдизентерийный 300
– постэктеритический 300
– приобретенного иммунодефицита 655
– Рейно 96, 196, 287
– Рейтера 310, 674
– Ромберга 287
– Сименса 76, 89
– стафилококковой обожженной кожи 98
– Стивенса–Джонсона 105
– суставной 309
– токсического шока 220
– Фиссенже–Леруа–Рейтера 296
– Фитц–Хью–Кертиса 421, 445
– хронической руброфитии 149
– Элерса–Данло 45, 89
Сирингомиелия 343, 386
Сифилид 81, 238, 326, 540, 578
– бугорковый 589
– везикулезный 583
– гуммозный 330, 590
– импетигинозный 584
– лентикулярный 83, 580
– милиарный 582
– мокнущий 580
– монетовидный 582
– папулезный 329, 579
– псориазиформный 580
– пустулезный 584
– пятнистый 578
– себорейный 580
– эрозивно-язвенный 585
Сифилис 18, 24, 334, 403, 486, 537, 564, 674
– арабский 540
– бытовой 540
– врожденный 607
– вторичный 85

– инфицирование плода 608
– плода 609
– скрытый 592
– третичный 284
– эндемический 540
Скарлатина 80
Скенит 421, 424
Склеродермия 44, 74, 96, 250
– системная 65
Склероз туберозный 89
Скрофулодерма 323
Скутула 85, 152
Соматотропин 103
Спарганоз 377
Спирохетоз клещевой 394
Спонгиоз 40, 81
Спондилоартрит анкилозирующий 303
Споротрихоз 556
Средство обезболивающее 95
Ссадина 85
Стандарт медицинский 16
Стафилодермия 98, 233
Стафилокиназа 221
Стафилококк
– адгезин 218
– белок А 223
– капсула 223
– классификация по патогенности 217
– липаза 221
– нуклеаза 221
– токсины 218
Стафилококцин 225
Стоматит 187
– герпетический 267
Стопа мадурская 555
Стрептобацилла Дюкрея–Петерсена 546
Стрептодермия 240
– острая диффузная 243
– хроническая диффузная 245
Стрептококк 227
Стрептолизин 228
Стрептостафилодермия 244
Стриктура мочеиспускательного канала 423
Стрия 125
Стронгилоидоз 378
Суперантиген 219
Сухотка 572, 595
– спинная 386, 599
Сыпь
– акнеформная 125
– папулезная 669
– ползучая 379

Т
Телеангиэктазия 125
Тело круглое 37
Тельце
– Гассаля 57
– гиалиновое 42
– Донована 543
– коллоидное 42
– Сиватта 42
– фибриллярное 42
Теносиновит 426
Тератозооспермия 444
Тест
– аллергосорбентный 88
– аминный 467
– аппликационный 87
– быстрых плазменных реагинов 624
– интрадермальный 87
– карбоангидратный быстрый 416
– каталазный 217, 416
– коагглютинации 418
– Манту 87
– Монтенегро 362, 367, 368
– на активность уреазы 163
– на переносимость лекарств 108
– нетрепонемный 624
– оксидазный 404
– скарификационный 87
– с флюоресцентными антителами 418
– трепонемный 626
– Тцанка 38
– энзим-субстратный 418
Тизонит 421
Тиф сыпной 394
Токсоплазмоз 376
Тонзиллит гонорейный 506
Точка
– Кюммеля 488
– Ланца 488
Транквилизатор 96
Трепонематоз тропический 536
Третичная розеола 591
Трещина 85
Тригонит 421
Трипаносомоз 375
Трихинеллез 378
Триходистрофия 79
Трихомонадоносительство 478
Трихомониаз 529
– мочеполовой 502
– урогенитальный 473
Трихомоноз 22
– урогенитальный 18
Трихотортоз 79

Трихофития
– волосистой части головы 151
– гладкой кожи 160
– хроническая 89
Туберкулез
– бородавчатый 318
– возбудитель 315
– естественных отверстий 326
– кожи бородавчатый 324
– кожи лихеноидный 318
– кожи люпоидный 320
– кожи первичный 319
– колликвативный 84, 323
– лихеноидный 327
– папулонекротический 318, 327
Туберкулоид папулонекротический 327
Туляремия 394
Тупф-препарат 344

У
Узел 84
Узелок 82
Уретрит 420, 481, 504
– вторичный 524
– гонорейный 298
– негонококковый 296
– негонорейный 455
– хламидийный 511
Уретропростатит 442
Ута 363

Ф
Фавус 147, 152
Фагедизация твердого шанкра 577
Фагединизм красный 577
Фактор хлопьеобразующий 225
Фарингит 421
– гонорейный 506
– хламидийный 510
Фасциит некротизирующий 685
Феномен
– Артюса 286
– Бенье 78
– Брока–Поспелова 78
– воспламенения и отека 78
– зонда 326
– Кебнера 51, 78
– Никольского 82
– Поспелова 78
– Тиндаля 619
– тяжести 550
– Фурнье–Робинсона 611
– яблочного желе 321
Фибринолизин 226
Филяриоз 378, 399
Фимоз 421, 507, 576
– физиологический 500
Флеботодермия 80, 399
Фолликулит 174, 234, 666, 668
– абсцедирующий подрывающий Гоффманна 250
– голеней пустулезный и атрофический 250
– Гоффманна 230
– декальвирующий 250
– кандидный 194
– рубцующийся 249
– хронический 230
Фрамбезия 536
– лесная 364
Фтириаз 395
Фурункул 234
Фурункулез 236

Х
Хансениаз 336
Харара 400
Хейлит 187
– ангулярный 664
Хламидиоз урогенитальный 436, 509
Хориоретинит 612

Ц
Целлюлит 678
Цервицит 420
– слизисто-гнойный 445
Церкария 376
Цианоз 80
Цистит 421, 477
– кандидозный 526
Цистицеркоз 377
Цитокератин 36
Цитостатик 102

Ч
Чесотка 18, 74, 215, 380, 673
– водяная 377
– зерновая 393
– норвежская 386
Чешуйка 84

Ш
Шампунь лечебный 138
Шанкр
– ангинозный 575
– атипичный 575
– возвратный 572
– мягкий 75, 546

– панариций 575
– сифилитический 573
– твердый 252, 573
– трипаносомный 375
– туберкулезный 317, 319
Шипица 278
Шистосомоз 376
Шок токсический 229

Э
Эзофагит кандидозный 661
Экзема 74, 215
– дисгидротическая 18, 192
– Капоши герпетиформная 272
– микробная 400
– пилорическая 192
– себорейная 52, 190
Экзотоксин 219
Экзофермент 221
Экзоцервицит 487
Эксфолиативный токсин А 229
Эктима
– вульгарная 85
– обыкновенная 244
– сифилитическая 584
Эктопия шейки матки 512
Эктотрикс 147
Эктоцервицит 477, 500
– кандидозный 524
Экхимоз 80
Элефантиаз 250
Энвоплакин 58
Эндартериит 96
Эндометрит 421, 477
– хламидийный 445
Эндомиометрит 487
Эндотрикс 147
Эндоцервицит 487, 513
– гонорейный 507
Энтеробиоз 378
Энтеротоксин 220, 229
Энцефалит 520
– клещевой 394
Эпидермис 34
Эпидермолиз
– буллезный 56, 89
– буллезный приобретенный 59
– Мендеса да Косты 89
Эпидермомикоз Центральной Америки 541
Эпидермофития паховая 144
Эпидидимит 421, 443, 477, 483
Эритема 79
– Афцелиуса–Липшютца 288
– Базена 84, 324
– диффузная 611
– индуративная Базена 329
– Липшютца 288
– мигрирующая 288
– третичная 591
– узловатая 227
– уплотненная 318
– экссудативная 665
Эритематоз 74
Эритродермия псориатическая 62
Эритромелия 283
Эрозия 86
– дрожжевая межпальцевая 191
Эспундия 364
Эхинококкоз 377

Я
Язва 86
– Бурули 551
– венерическая 546
– гуммозная 572
– пендинская 354
– тропическая 354, 548
– трофическая 91
– туберкулезная вторичная 326
– чиклеро 363
Язык черный волосатый 673

Информация для покупателей

По вопросам оптовых закупок просим обращаться
по тел./факс: **(495) 921-39-07, (499) 246-39-47.**

Директор коммерческого отдела
Горячева Ирина Емельяновна
тел.: **8 (916) 876-90-59, 921-39-07**. E-mail: iragor@geotar.ru

Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 4.

Директор филиала в Санкт-Петербурге –
Супонина Людмила Николаевна
тел. **8-916-993-79-84, (495) 921-39-07**
E-mail: suponinaln@geotar.ru

Фирменные магазины в г. Москве:

М. «Коньково», м. «Юго-Западная»
ул. Островитянова, д.1 (РГМУ).
Тел.: **(495) 434-55-29.**
E-mail: sales@geotar.ru
http://www.geotar.ru



М. «Фрунзенская», ул. Трубецкая, д. 8
(ММА им. И.М. Сеченова, корпус НИЦ).
Тел.: **(495) 622-96-21.**
E-mail: sales@geotar.ru
http://www.geotar.ru



119146, Москва, м. «Фрунзенская», Комсомольский пр-т, д. 25.
Тел.: **+7 (495) 245-39-27. Дом медицинской книги**

«Книга – почтой»

Тел./факс: **(495) 921-39-07, 228-09-74.**
Начальник отдела «Книга – почтой» – *Кузнецова Юлия Валерьевна.*
Интернет-магазин: www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru; e-mail: bookpost@geotar.ru

Представительство в Республике Казахстан

ТОО «ГЭОТАР МЕДИА-КАЗАХСТАН»
010000, Республика Казахстан, г. Астана,
район Сарыарка, ул. Бейбитшилик, д. 47/1, офис 304
Генеральный директор *Рахметова Алмагул Кабдешевна*
Тел.: **8 (7172) 28-01-39,** моб.: **8 (701) 557-89-65**
e-mail: geotarmedia_kz@mail.ru

Научно-практическое издание

КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
В ДВУХ ТОМАХ
ТОМ I

Под редакцией
Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова

Подписано в печать 15.01.2009. Формат 70×100 $^{1}/_{16}$. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Объём 45 п.л. Тираж 3000 экз. Заказ № 5995.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,
тел.: (495) 921-39-07; факс: (499) 246-39-47;
e-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru

Отпечатано в ОАО «Можайский полиграфический комбинат».
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93.

ISBN 978-5-9704-1099-8



КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Под редакцией
акад. РАМН Ю.К. Скрипкина, проф. Ю.С. Бутова

В двухтомном руководстве изложена полезная информация о нормативно-правовом регулировании в дерматовенерологии, о различных аспектах патологии кожи, принципах диагностики, а также общего и наружного лечения. В первом томе сосредоточены сведения об инфекционных и паразитарных болезнях кожи, о дерматологических аспектах СПИДа, об инфекциях, передаваемых половым путем, включая тропические. Во втором томе описаны заболевания кожи, связанные с патологией нервной, иммунной и эндокринной системы, а также с метаболическими расстройствами, паранеоплазиями, псевдолимфомами, опухолями, генетическими аномалиями и другими состояниями.

Предназначено дерматовенерологам, терапевтам, семейным врачам, педиатрам, онкологам, инфекционистам, генетикам и студентам медицинских вузов.

ISBN 978-5-9704-1099-8