

6. Дячина М.Н. Белки — маркеры патологических состояний. В сб.: Материалы 2-й школы-семинара и науч. конф. молодых ученых. Астрахань - М.; 2001: 84—9.
7. Buhner-Sekula S., Sarno E.N., Oskam L., Koop S., Wichers I., Nery J.A. et al. Use of ML dipstick as a tool to classify leprosy patients. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 2000; 68(4): 456—63.
8. Chanteau S., Cartel J.L., Guidi C., Plichart R., Bach M.A. Seropidemiological study on 724 household contacts of leprosy patients in French Polynesia using disaccharide-octyl-BSA as antigen. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1987; 55(4): 626—32.
9. Chin-a-Lien R.A., Faber W.R., van Rens M.M., Leiker D.L., Naafs B., Klatser P.R. Follow-up of multibacillary leprosy patients using a phenolic glycolipid-I-based ELISA. Do increasing ELISA-values after discontinuation of treatment indicate relapse? *Lepr. Rev.* 1992; 63(1): 21—7.
10. Das P.K., Rambukkana A., Bass J.G., Groothuis D.G., Kok A., Halperin M. Identification of mycobacterial antigens for ELISA serology in the diagnosis of leprosy and tuberculosis. *Acta Leprol.* 1989; 7(Suppl. 1): 117—20.
11. Izumi S., Hua C.Y., Amiruddin M.D., Kawatsee K., Choudhury A.M., et al. Distribution of anti-PGL-1 antibody in household contacts for endemic countries. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1991; 59: 199.
12. Klatsew P.R. Serology of leprosy *Trop. Geogr. Med.* 1994; 46(2): 115—8.
13. Meeker H.C., Schuller-Levis Y., Fusco F., Giardina-Beckett M.A., Sersen E., Levis W.R. Sequential monitoring of leprosy patients with serum antibody levels to phenolic glycolipid-I, a synthetic analog of phenolic glycolipid-I, and mycobacterial lipoarabinomannan. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1990; 58(3): 503—11.
14. Meng M. et al. *China Lepr. J.* 1993; 9: 13—8.
15. Miller R.A., Harnisch J.P., Buchanan P.M. Antibodies to mycobacterial arabinomannan in leprosy: correlation with reactional states and variation during treatment. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1984; 52(2): 133—9.
16. Mwatha J., Moreno C., Sengupta U., Sinha S., Ivanyi J. A comparative evaluation of serological assays for lepromatous leprosy. *Lepr. Rev.* 1988; 59(3): 195—9.
17. Roche P.W., Britton W.J., Failbus S.S., Williams D., Pradhan H.M., Theuvenet W.J. Operational value of serological measurements in multibacillary leprosy patients: clinical and bacteriological correlates of antibody responses. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1990; 58(3): 480—90.
18. Roche P.W., Britton W.J., Failbus S.S., Neupane K.D., Theuvenet W.J. Serological monitoring of the response to chemotherapy in leprosy patients. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1993; 61(1): 35—43.
19. Samuel N. *Asiat. Med. J.* 1985; 28: 568—79.
20. Weng X. et al. *China Lepr. J.* 1993; 9: 133—8.
21. Wu Q., Li X., Yin Y., Shu H., Wei W., Liu Q., Ye G. A study on the methods for early serological diagnosis of leprosy and their potential use. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1999; 67(3): 302—5.

Поступила 19.04.12

© В.Ю. УДЖУХУ, А. С. МЕДВЕДЕВА, 2013

УДК 616.5-002-099-085.37

Оптимизация лечебных мероприятий у больных токсидермией

В.Ю. Уджуху, А.С. Медведева

Кафедра дерматовенерологии (зав. — проф. Н.Г. Короткий) педиатрического факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Цель работы — изучение влияния экстракта из культуры термофильного штамма золотистого стафилококка (рузам) на состояние иммунометаболических процессов и оценка его клинической эффективности у больных медикаментозной токсидермией. Под наблюдением находились 47 пациентов с различными клиническими разновидностями токсидермии. Проведенные исследования показали, что использование рузама в комплексе лечебных мероприятий больных токсидермией позволило устранить явления иммунодефицита, нормализовать процессы естественной резистентности и в короткие сроки купировать кожно-воспалительный процесс.

Ключевые слова: токсидермия, иммунный гомеостаз, рузам, интерлейкины, оксид азота, молекулы адгезии

OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC MEASURES IN PATIENTS WITH TOXICODERMA

V.Yu. Udzhukhu, A.S. Medvedeva

N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russia

The effects of extract from thermophilic Staphylococcus aureus strain culture (ruzam) on the immunometabolic processes and its clinical efficiency in patients with drug-induced toxicoderma were studied. Forty-

Сведения об авторах:

Уджуху Владислав Юсуфович — доктор мед. наук, профессор (sovet140011@mail.ru); Медведева Анна Степановна — аспирант (amedvedeva71@gmail.com).

seven patients with clinical variants of toxicoderma were observed. Ruzam combined with complex therapeutic measures for these patients eliminated immunodeficiency, normalized natural resistance processors, and rapidly arrested the cutaneous inflammatory process.

Key words: toxicoderma, immune homeostasis, ruzam, interleukins, nitric oxide, adhesion molecules

Авторы изучали влияние экстракта из культуры термофильного штамма золотистого стафилококка (рузама) на состояние иммунного гомеостаза и целесообразность его применения у больных токсидермией. Под наблюдением находилось 47 больных различными клиническими формами токсидермии. Использование этого препарата в комплексной терапии токсидермий позволило в короткие сроки купировать кожно-воспалительный процесс, устранить проявления иммунодефицита у больных и нормализовать процессы естественной резистентности. Актуальность разработки новых, эффективных методов лечения и профилактики токсидермии определяется тем, что она является одной из наиболее часто встречающихся болезней кожи.

По современным представлениям, токсидермия развивается у человека в ответ на воздействие веществ, проникающих в организм гематогенным путем [1]. По природе агента, вызвавшего заболевание, выделяют медикаментозные токсидермии и алиментарные разновидности заболевания, возникающие при употреблении различных пищевых продуктов [2, 3]. Патогенез лекарственной токсидермии, являющейся по сути разновидностью лекарственной болезни, чрезвычайно сложен. Выявлена значительная активация моноцитарно-макрофагальной системы, сопровождающаяся дисбалансом цитокинового статуса, обнаружены существенные нарушения процессов свободнорадикального окисления, активация или недостаточность клеточного иммунитета, поражение кожи иммунными комплексами, содержащими IgG и C3-фракцию комплемента [4, 5]. Многоплановость патогенетических механизмов развития токсидермии определяет многообразие клинических проявлений заболевания и в то же время объясняет недостаточную эффективность традиционных методов лечения [6, 7].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 47 больных (25 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 21 года до 64 лет. У 18 больных была диагностирована пятнисто-папулезная токсидермия, представленная фиксированной и центробежной эритемой и высыпаниями типа красного плоского лишая, у 39 — токсидермия сопровождалась выраженным экссудативным компонентом. При этом в клинической картине преобладали явления отечной эритемы, везикуляции, мокнутия, нередко наблюдались буллезные элементы, волдыри, отек Квинке, высыпания по типу многоформной экссудативной эритемы. При токсидермии с явлениями васкулита у 10 больных патологический процесс был представлен геморрагическими высыпаниями и элементами по типу узловой эритемы. Парциальная (неполная) эритродермия, характеризовавшаяся крупными эритематозными очагами с крупнопластинчатым шелушением, диагностирована у 3 больных. Данная разновидность токсидермии развивалась остро, поражая в течение 1-х суток обширные участки кожного покрова. Причиной развития токсидермии являлись антибиотики (чаще пенициллин), нестероидные противовоспалительные препараты, сульфаниламиды и барбитураты. В ряде случаев выявить лекарственное средство, вызвавшее заболевание, было затруднительно, так как больные одновременно получали несколько препаратов.

Содержание цитокинов определяли в сыворотке крови больных токсидермией с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), используя наборы Pro-con ("Про-

теиновый контур", Санкт-Петербург). Для определения литической активности естественных клеток-киллеров (ЕКК) использовали стандартный ³H-уридиновый микроцитотоксический тест. Содержание фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (МИФ), в сыворотке крови и продукцию МИФ периферическими мононуклеарными клетками измеряли методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA). Содержание растворимых антигенов CD50 и CD54 (соответственно sCD50 и sCD54) определяли методом ИФА с использованием моноклональных антител ИКО-60 и ИКО-184. Содержание оксида азота (NO) в сыворотке крови оценивали по уровню его стабильных метаболитов — ионов NO₂+NO₃, определяемых спектрофотометрическим методом с помощью спектрофотометра DU-50 ("Beckman", США) при длине волны 520 нм. При лечении всех больных токсидермией применяли препарат рузам, который вводили подкожно по 0,2 мл 1 раз в неделю (на курс 2—3 инъекции), также использовали энтеросорбенты (полифепан, карбактин). При наличии показаний (сильный зуд, жжение) назначали H₁-блокаторы. У больных с явлениями васкулита и пациентов с эритродермией наряду с рузамом применяли небольшие дозы кортикостероидных гормонов (15—20 мг в сутки с постепенным снижением до полной отмены). Лечение больных проводили на фоне отмены лекарственных средств, вызвавших заболевание (лекарственные препараты, назначенные по жизненным показаниям, больные продолжали принимать).

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Word и Microsoft Excel (Windows). Вычисляли средние арифметические значения (*M*), ошибки средних величин (*m*). Статистически значимые различия оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Различия значений считали статистически значимыми при *p* < 0,05.

Результаты и обсуждение

Положительная клиническая динамика на 1—3-й день после первой инъекции рузама характеризовалась улучшением общего самочувствия, прекращением появления эфлоресценций и значительным уменьшением гиперемии в области пораженной кожи. Наиболее быстрый и значительный клинический эффект получен у больных токсидермией с выраженным экссудативным компонентом. У данных пациентов удавалось полностью купировать кожно-воспалительный процесс на 8—12-й день лечения. Более длительные сроки обратной эволюции патологического процесса прослеживались у больных с пятнисто-папулезным типом заболевания (10—16 дней). У больных с явлениями васкулита регресс узлоподобных и геморрагических элементов происходил на протяжении 18—21 дня. Как правило, к концу 3-й недели лечения на месте бывших высыпаний определялись лишь гипо- или гиперпигментированные пятна. У больных с парциальной эритродермией сочетанная терапия рузамом и кортикостероидными гормонами позволяла добиться полного регресса эритематозно-сквамозных очагов поражения в течение 14—19 дней.

Приводим наше наблюдение.

Больной М., 73 лет, поступил в отделение дневного стационара Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департа-



Больной М. Токсидермия.

а — до лечения; б — через 7 дней от начала лечения.

мента здравоохранения Москвы (филиал Черемушкинский) с жалобами на высыпания, сопровождающиеся сильным зудом.

Anamnes morbid. Считает себя больным около 10 дней, когда впервые появились зудящие высыпания. Начало заболевания связывает с избыточным потреблением меда и приемом цетрина. Обратился в поликлинику по месту жительства, где проходил амбулаторное лечение (глюконат кальция), акридерм, без видимого положительного эффекта, в связи с чем госпитализирован в дневной стационар с предварительным диагнозом токсидермии. Перенесенные заболевания: ОРВИ, детские инфекции. Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, хронический холецистит, хронический гастрит.

Объективно. Состояние средней тяжести. Телосложение правильное, температура тела $36,8^{\circ}\text{C}$, сознание ясное, ориентирован во времени и пространстве. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, костно-суставная и мышечная системы без особенностей. Дыхание везикулярное, частота дыхательных движений 18 в минуту, границы сердца в пределах нормы, частота сердечных сокращений 70 в минуту, артериальное давление 110/60 мм рт. ст., аускультивно шумов нет; язык свободен от высыпаний; границы печени в пределах нормы, пальпация безболезненна; мочеиспускание свободное, безболезненное; физиологические отправления в норме.

Status localis. Патологический процесс на коже носит распространенный островоспалительный характер, локализуется преимущественно на коже туловища, верхних и нижних конечностей и характеризуется разнообразной в морфологическом отношении сыпью. На коже туловища и конечностей высыпания представлены многочисленными пятнистыми, уртикарными, папулезными, папуловезикулезными элементами. Ногтевые пластинки обеих кистей визуально не изменены. Ногтевые пластинки пальцев обеих стоп желтого цвета, с явлениями подногтевого гиперкератоза (см. рисунок, а).

Анализ крови на сифилис, ВИЧ-инфекцию, маркеры гепатита В и С отрицательный. При определении методом ИФА специфических антител к *Treponema pallidum* не обнаружено.

Общий анализ крови: гемоглобин 114 г/л, эритроциты $3,73 \cdot 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $8,7 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты $25,3 \cdot 10^9/\text{л}$, гематокрит 33%.

Больному назначено лечение: гемодез 400 мл внутривенно, 10 инъекций; 10% глюконат кальция 10 мл внутривенно капельно, 10 инъекций; тавегил 1 мл внутримышечно 10 инъекций; рузам 1 мл подкожно 1 раз в неделю, 2 инъ-

екции; пимафукорт наружно на очаги; болтушка циндол наружно.

На фоне терапии отмечено выраженное улучшение в виде значительного регресса очагов инфильтрации и эритемы (см. рисунок, б). Спустя 2 нед после окончания лечения патологический процесс полностью регрессировал.

Проведенная терапия позволила добиться клинического излечения у 44 больных с различными клиническими разновидностями токсидермии, значительное клиническое улучшение, выражавшееся в регрессе большей части эффоресценций, получено у 3 больных.

Каких-либо побочных действий и осложнений в процессе терапии не выявлено. Комплексные иммунологические исследования показали, что рузам оказывает нормализующее воз-

действие на состояние иммунного гомеостаза больных токсидермией. Так, в сосудистом русле значительно понижалась концентрация провоспалительных цитокинов: ФНО α до $27,5 \pm 2,1$ пг/мл при $24,2 \pm 2,1$ пг/мл у здоровых доноров (группа сравнения) и ИЛ-17, вырабатываемого субпопуляцией Т-хелперов 17-го типа, до $0,4 \pm 0,3$ пг/мл при $0,3 \pm 0,3$ пг/мл у здоровых доноров. Уровень продукции ФНО α и ИЛ-17 до лечения значительно превышал референтные значения ($71,5 \pm 3,2$ и $4,9 \pm 1,1$ пг/мл соответственно). В результате терапии рузамом как спонтанное высвобождение МИФ культурой моноцитов ($17,9 \pm 1,2$ нг/мл исходно при $5,1 \pm 1,5$ нг/мл у здоровых доноров), так и под воздействием конканавалина А ($76,5 \pm 11$ нг/мл исходно и $23,1 \pm 1,3$ нг/мл у здоровых добровольцев) значительно снизилось (до $5,9 \pm 1,5$ и $2,4 \pm 1,3$ нг/мл соответственно).

Таким образом, применение рузама в комплексной терапии больных токсидермией способствовало прекращению избыточной продукции мононуклеарами провоспалительных цитокинов и МИФ, что привело к значительному уменьшению воспалительной реакции в дермо-эпидермальном пространстве больных токсидермией, восстановлению процессов адекватного ангиогенеза и значительному уменьшению миграции фагоцитирующих клеток в очаги воспаления. О значительном снижении воспалительного потенциала заболевания свидетельствовало также статистически значимое уменьшение выработки эндогенного NO — с $34,1 \pm 1,5$ до $20,2 \pm 1,4$ мкмоль/л при норме $19,4 \pm 1,4$ мкмоль/л.

У больных токсидермией после лечения рузамом концентрация сывороточного антигена sCD50 увеличилась с $213,4 \pm 40,5$ до $248,8 \pm 42,3$ МЕ/мл и sCD54 — с $33,4 \pm 5,9$ до $39,6 \pm 7$ МЕ/мл при референтных значениях, равных $258,7 \pm 43,3$ и $39,1 \pm 7$ МЕ/мл. Вместе с тем относительное количество мононуклеарных клеток CD50 $^{+}$ и CD54 $^{+}$ уменьшилось и практически не отличалось от аналогичных показателей у здоровых доноров ($61,1 \pm 9$ и $60,8 \pm 4,9\%$). Таким образом, был устранен дисбаланс в системе антигенов адгезии, который способствовал возникновению и поддержанию воспаления у больных токсидермией.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что основным достоинством разработанной методики, включавшей применение рузама, является сочетание высокой клинической эффективности и безопасности при лечении больных токсидермией.

В основе патогенетического действия рузама лежит модуляция иммунорегуляторной функции Т-лимфоцитов и нормализация фагоцитарного звена иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Magina S., Lisboa C., Leal V., Palmares J., Mesquita-Guimaraes J. Dermatological ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2003; 207(1): 33—6.
2. Веселова Л.В., Хамаганова И.В., Савина М.И. Патогенетическая терапия алергодерматозов. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2007; 1: 21—5.
3. Glosber M., Carsin H., Leclerc F. Epidermal necrolysis in association with Mycoplasma pneumonia infection. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(1): 23.
4. Измерова Н.И., Иванова Л.А., Чикин В.В., Савельева А.А. Новые перспективы в терапии профессиональных алергодерматозов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; 9: 37—41.
5. Chung W.H., Hung S.I., Yang J.Y., Su S. C., Huang S.P., Wei C.Y., et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat. Med.* 2008; 14(12): 1343—50. doi: 10.1038/nm.1884.
6. Mockenhaupt M. Severe cutaneous adverse reactions. In: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., eds. *Braun-Falco's dermatology*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009: 473—83.
7. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7(6): 803—15.

Поступила 19.03.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.5-002.582-036.1-085

Аннулярный саркоидоз Бека

Е.С. Снарская¹, К.В. Акопова², О.А. Вакулишина¹

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. В.А. Молочков) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва; ²кафедра дерматологии и дерматоонкологии (зав. — проф. В.А. Молочков) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Описан редкий атипичный вариант саркоидоза (аннулярная форма) у больной 63 лет. Диагноз подтвержден гистологически. Проводили комплексную внутритканевую терапию препаратами пролонгированного действия.

Ключевые слова: аннулярная форма саркоидоза кожи, эпителиоидно-клеточная гранулема, внутритканевая терапия

BOECK'S ANNULAR SARCOIDOSIS

Е.С. Snarskaya¹, К.В. Akopova², О.А. Vakulishina¹

¹I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

A rare atypical sarcoidosis variant (annular form) in a 63-year-old female patient is described. The diagnosis was confirmed by histological findings. Combined intralesional therapy with long-acting drugs was carried out.

Key words: annular cutaneous sarcoidosis, epithelioid cell granuloma, intratissue therapy

Многочисленные эпидемиологические исследования последних лет показывают рост заболеваемости саркоидозом в мире. В России, по данным 1995 г., заболеваемость саркоидозом составляла 3 случая на 100 тыс. населения, в Москве — 5,8 на 100 тыс. По статистическим данным на 2004 г., этот показатель вырос в 2 раза и составил в России 5 случаев на 100 тыс. населения, при этом заболеваемость в Москве составляет — 11,2 случая на 100 тыс. населения [1—3].

Саркоидоз — мультисистемное заболевание, протекающее с формированием специфических эпителиоидно-клеточных гранул в различных органах и тканях (лимфатические узлы, органы дыхания, кожа, кости и др.) в виде их моно- и полипоражения [2, 4].

Наиболее часто при саркоидозе поражаются лимфатические узлы (23—90%), органы дыхания (10—57%),

кожа (20—50%), печень (15,8—56%), селезенка (15—25%), сердце (10,6—19,1%), глаза (5—24%), нервная система (3—8,4%), реже — кости (1,1—5%) и другие органы [4, 5].

Термин "саркоиды кожи", или "саркоидные опухоли", впервые ввел венгерский дерматолог М. Капоси в 1893 г. [5], однако группа "саркоидных опухолей" Капоши включала также лейкозы, саркомы и другие опухолевые заболевания, не имеющие отношения к саркоидозу. История истинных саркоидозов связана с именем норвежского дерматолога С. Воеск, который в 1899 г. впервые выделил саркоидоз как самостоятельное заболевание [6].

Этиология заболевания до сих пор не известна, в настоящее время саркоидоз расценивают как полиэтиологическое заболевание, в развитии которого определенная роль принадлежит следующим факторам:

Сведения об авторах:

Снарская Елена Сергеевна — доктор мед. наук, профессор (snarskaya-dok@mail.ru); Акопова Карина Витальевна — кандидат мед. наук (k.v.akopova@gmail.com); Вакулишина Ольга Андреевна — клинический ординатор (ola-la008@mail.ru).