

9. Сучкова Т.Н. Нарушение Т-клеточного иммунитета у больных очаговой склеродермией. Вестник дерматологии и венерологии. 1986; 11: 12—6.
10. Korn J.H. Immunologica aspects of scleroderma. Curr. Opin. Rheumatol. 1991; 45(3): 947—52.
11. Хамаганова И.В. Клинико-диагностическое значение показателей обмена соединительной ткани, липидов и иммунного дисбаланса у больных склеродермией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1987.
12. Юцковский А.Д., Дубняк Н.С., Федорова Е.Б. Дифференциально-диагностические и иммунологические аспекты бляшечной склеродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002; 4: 49—51.
13. Довжанский С.И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002; 4: 26—9.
14. Fleming J.N., Nash R.A., Mahoney W.M.Jr., Schwartz S.M. Is scleroderma a vasculopathy? Curr. Rheumatol. Rep. 2009; 11(2): 103—10.
15. Yamamoto T. Scleroderma — pathophysiology. Eur. J. Dermatol. 2009; 19(1): 14—24.
16. Fleming K.F., Wu J.J., Dyson S.W., Tsuchiya A.M. Unilateral multisegmental morphea. Cutis. 2011; 88(1): 41—2.
17. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина; 1989.
18. Иванов О.Л., ред. Кожные и венерические болезни: Справочник. М.: Медицина; 1997.
19. Пальцев М.А., Потеев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2006.
20. Charles C., Clements P., Furst D. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. Lancet. 2006; 367(9523):1683—91.
21. Волнухин В.А. К вопросу о лекарственной терапии ограниченной склеродермии. В кн.: Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 10-летию кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ и отделения дерматоаллергологии Российской детской клинической больницы. М.; 2002: 24—6.
22. Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкин Ю.К. Опыт применения лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией. Вестник дерматологии и венерологии. 2007; 5: 57—9.
23. Oh C.K., Lee J., Jang B.S., Kang Y.S., Bae Y.C., Kwon K.S., Jang H.S. Treatment of atrophies secondary to trilinear scleroderma en coup de sabre by autologous tissue cocktail injection. Dermatol. Surg. 2003; 29(10): 1073—5.
24. Obermoser G., Pfaußler B.E., Binder D.M., Sepp N.T. Scleroderma en coup de saber with central nervous system and ophthalmologic involvement: treatment of ocular symptoms with interferon gamma. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 49(3): 543—6.

Поступила 06.02.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-002.73-078.33

Серологический мониторинг больных лепрой как критерий излеченности и контроля за эпидемиологической ситуацией

О.В. Дегтярев, В.В. Дуйко, М.Н. Дячина, З.Я. Ибадулаев

ФГБУ НИИ по изучению лепры (дир. В.В. Дуйко) Минздрава России, Астрахань

*Обсуждены результаты серологических исследований, проведенных за 20-летний период в НИИ по изучению лепры Минздрава России, с использованием иммуноферментных тест-систем и в реакции встречного электрофореза, позволяющие выявить в сыворотках крови больных лепрой антитела к различным антигенным детерминантам *Mycobacterium leprae*. Показана возможность использования серологических методов исследования в определении критериев оценки эффективности проводимой противолепрозной терапии и степени излеченности больных лепрой.*

Ключевые слова: лепра, серологические методы исследования, антитела, антигены, диагностика

SEROLOGICAL MONITORING OF PATIENTS WITH LEPRA AS CRITERION OF CURE AND EPIDEMIOLOGICAL SITUATION CONTROL

O.V. Degtyarev, V.V. Duiko, M.N. Dyachina, Z. Ya. Ibadulaev

*The authors discuss the results of serological studies carried out at Institute of Lepra over 20 years by enzyme immunoassay systems and by counter-current electrophoresis, detecting antibodies to *M. leprae* antigenic determinants in the sera of leprous patients. The possibility of using serological methods in evaluation of criteria of antileprous therapy efficiency and cure of patients with lepra is demonstrated.*

Key words: lepra, serological methods, antibodies, antigens, diagnosis

Задачами противолепрозных служб как высоко-, так и низкоэндемичных регионов мира по лепре остаются своевременное выявление случаев заболевания и адекватная

химиотерапия. В связи с этим большое значение приобрели серологические методы контроля лепры. Эпидемиологическая ситуация по лепре в России характеризуется сни-

Сведения об авторах:

Дегтярев О.В. — доктор мед. наук., ведущий научный сотрудник (niil@astmail.astranet.ru); Дуйко В.В. — кандидат мед. наук; Дячина М.Н. — кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник; Ибадулаев З.Я. — аспирант.

Результаты серологического анализа образцов сыворотки крови больных лепрой, поступивших в иммунохимическую лабораторию из стационара и амбулатории НИИ по изучению лепры за период 2000—2004 гг.

Год	Общее число больных	Группа	Число больных в группе	Серопозитивные больные	
				абс.	%
2000	150	А	131	35	26,7
		С	9	8	88,8
		Д	10	2	20
2001	134	А	112	28	25
		С	12	11	91,6
		Д	10	3	30
2002	133	А	105	30	28,5
		С	11	10	90,9
		Д	17	3	17,6
2003	133	А	103	26	25,2
		С	3	3	100
		Д	27	5	18,5
2004	101	А	86	24	27,9
		С	3	2	66,6
		Д	12	3	25

Примечание. А — амбулаторные больные, С — стационарные, Д — диспансерные.

жением первичной заболеваемости и как следствие общей численности больных и регистрацией спорадических случаев лепры. Более 70% учтенных больных с клиническим регрессом и бактериоскопически негативных находятся на амбулаторном лечении и под диспансерным наблюдением. Особенностью серологического контроля в этих условиях является прогнозирование течения лепрозного процесса на фоне специфической химиотерапии. В ФГБУ НИИ по изучению лепры Минздрава России серологический контроль проводят более 20 лет с использованием тест-систем, позволяющих выявлять в сыворотках крови антитела к различным антигенам *Mycobacterium leprae*. Достижениями в этом вопросе можно считать следующие результаты наших работ [1—6].

При изучении секционного материала за 5 лет от больных лепрой, находящихся при жизни в клиническом регрессе, нам удалось установить, что у серопозитивных (СП) при жизни больных *M. leprae* обнаруживались в мазках-отпечатках из органов и тканей (печень, селезенка, лимфатические узлы, периферические нервы, яички) и гистологических препаратах. У серонегативных (СН) при жизни больных *M. leprae* в мазках-отпечатках отсутствовали. Это дало возможность прийти к следующему заключению, что антитела к *M. leprae*, стабильно выявляющиеся в сыворотках больных с клиническим регрессом и бактериоскопически негативных (бактериоскопический индекс — БИН = 0), являются маркерами возбудителя лепры, персистирующего в тканях [5].

Мы установили, что один из перекрестно реагирующих антигенов *M. leprae* присутствует в структуре *M. avium* и, вероятно, является иммунодоминантным антигеном *M. leprae*, поскольку антитела к нему выявляются у большинства больных лепрой как с многобактериальной (МВ), так и с малобактериальной (РВ) формами. Несмотря на то что этот антиген не является специфическим для *M. leprae*, антитела

к нему не обнаружены в сыворотках крови доноров, а среди больных туберкулезом выявлены только у 0,5%. Прогностически значимым является тот факт, что у СН-больных лепрой в отношении антител к фенольному гликолипиду 1 (ФГЛ-1) и протеиновым антигенам *M. leprae* обнаруживаются антитела к общему антигену *M. leprae* и *M. avium*, что дает возможность дополнительно выявить среди больных в стадии регресса и бактериоскопически негативных 12—15%, инфицированных *M. leprae* [3].

Результаты наших исследований показали, что среди больных, поступивших в институт с рецидивом лепры, 88% были СП за 6—24 мес до клинически установленного диагноза [4].

В последние годы серологический контроль в эндемичных по лепре регионах за рубежом проводится не только среди контактных лиц для выявления инфицированных, но и для контроля за эффективностью химиотерапии. Это связано с большим количеством рецидивов лепры, которые возникают после краткосрочных курсов комбинированной терапии лепры. Зарубежные авторы также полагают, что в основе развития рецидива у СП-больных лежит персистенция *M. leprae* в органах и тканях [7—12]. Среди СП-лиц рецидивы встречаются чаще, чем среди СН, а больные, получавшие монотерапию (дапсон), имеют стабильно высокий уровень антител ФГЛ-1 задолго до начала рецидива [7, 13—15].

Высокое содержание антител к *M. leprae* наблюдали через 5 лет лечения и более при отсутствии *M. leprae* в коже, поскольку антительный ответ связан с общей бактериальной нагрузкой — присутствием микобактерий не только в коже, но и в органах, тканях [16—18]. Кроме того, существует депо микобактериальных, в частности гликолипидных, антигенов (ФГЛ-1, липоарабиноманнан — ЛАМ), т.е. антигенная персистенция, индуцирующая антительные реакции, несмотря на прекращение химиотерапии [18, 19].

Так же, как и мы в своей работе, зарубежные авторы предлагают проводить серологический мониторинг для оценки эффективности лечения, используя несколько антигенов *M. leprae*, так как отмечена гетерогенность серологического ответа больных на различные антигены *M. leprae*, а сочетание тестов определяет большую группу СП-больных, чем любой тест в отдельности [3, 10, 19, 20].

По мнению некоторых авторов [7, 11, 15], целесообразно использовать серопозитивность как дополнительный тест к результатам скарификатов, БИН, гистологии и проводить высокосеропозитивным РВ-больным, как и МВ-больным, комбинированную терапию независимо от результатов БИН. Другие считают необходимым пересмотреть классификацию ВОЗ (клиническая картина + БИН) при делении больных по формам лепры с учетом результатов серологии, так как, по их данным, 10% среди больных РВ лепрой были высокосеропозитивными и нуждались в курсе химиотерапии той же продолжительности, что и больные МВ-лепрой [21].

Цель работы — оценить результаты специфической серодиагностики больных лепрой, находящихся на лечении в НИИ лепры за 5 лет (2000—2004).

Материалы и методы

В 2000 г. исследованы образцы сывороток крови у 150 больных лепрой, в 2001 г. — у 134, в 2002 г. — у 133, в 2003 г. — у 133, в 2004 г. — у 101. Ежегодно от каждого больного в динамике были исследованы от 2 до 5 образцов сывороток. По клиническому статусу больные лепрой относились к различным группам: А — амбулаторной, Д — диспансерной (пациенты без клинических проявлений заболевания), С — стационарной (впервые выявленные больные с клиническими проявлениями лепры или рецидивом заболевания). Серологический контроль проводили путем постановки реакций в иммуноферментном анализе (ИФА) и

встречном иммуноэлектрофорезе (ВИЭФ). Каждый образец сыворотки анализировали в трех серологических тестах, разработанных в НИИ лепры (ИФА — УЗД — *M. leprae*, ИФА — DIS-BSA, ВИЭФ — *M. avium*), что позволило выявлять антитела как к специфическим антигенам *M. leprae*, так и к антигенам микобактерий, перекрестно реагирующих с *M. leprae*. В ИФА критерием серопозитивности для УЗД — *M. leprae* (0—0,2), DIS-BSA (0—0,15) и УЗД — *M. avium* в ВИЭФ служило наличие или отсутствие реакции в системе (+/—) [3].

Результаты и обсуждение

Исследованы образцы сывороток крови 651 больного, находившегося на лечении в стационаре или посетившего амбулаторию института. Результаты представлены в **таблице**.

Наибольшее число СП-больных было в стационарной группе, т. е. среди больных с клиническими проявлениями заболевания в 2000—2003 гг. (88,8; 91,6; 90,2 и 100%). Серопозитивность у этих больных установлена в 2—3 серологических тестах и при повторных заборах крови. В эту группу входили активные больные лепрой с обострением лепрозного процесса, рецидивами, реактивными состояниями типа лепрозо-узловой эритемы, обострениями лепрозной невропатии. В 2004 г. число таких больных сократилось, некоторые были переведены на амбулаторное лечение, у других обнаружена положительная динамика (снижение уровня антител к *M. leprae*), свидетельствующая об эффективности противолепрозной терапии.

Число СП лиц среди амбулаторных больных в 2000 г. соответствовало 26,7%, в 2001 г. — 25%, в 2002 г. — 28,5%, в 2003 г. — 25,2%, в 2004 г. — 27,9%. Клинически у всех СП-больных имеются лепрозные невропатии различной степени тяжести (у многих в стадии обострения), у некоторых больных — висцеральная лепра (иридоциклиты, гепатиты). Удалось установить, что у амбулаторных длительно СП-больных в анамнезе были неоднократные рецидивы заболевания. Иногда больных, будучи СП, переводят на амбулаторное лечение с последующим назначением монотерапии (дапсон). Несмотря на отсутствие активных клинических проявлений на коже и БИН = 0, у большинства больных группы А была стабильно высокая серопозитивность. Исходя из этого, можно предположить, что специфическая монотерапия данной категории больных малоэффективна. Несколько больных группы Д — 2 из 46, которые обследованы в течение 2000—2004 гг., — оказались СП в течение 3—5 лет в 1—3 серологических тестах, что также требует дополнительной коррекции в их специфическом лечении.

Необходимо отметить, что большинство СП-больных амбулаторной группы проживают в семьях и представляют опасность для окружающих с эпидемиологической точки зрения, так как антитела являются маркерами присутствия *M. leprae* в организме.

Таким образом, при анализе результатов серологических исследований, проведенных в НИИ лепры за 2000—2004 гг., установили, что СП были более 93% активных больных лепрой и больных с рецидивом, более 27% амбулаторных больных, 4,3% диспансерных больных. Исходя из этого, по результатам серологического контроля можно выделить несколько групп риска:

- стабильно высокосеропозитивные больные с активной лепрой, клиническими проявлениями на коже, БИН+, получающие специфическую химиотерапию более 3—5 лет;
- СП-больные лепрой в стадии регресса при отсутствии клинических проявлений на коже, БИН = 0;
- СН-больные лепрой, находящиеся на амбулаторном лечении, с наступившей сероконверсией, иногда сопровождающейся клиническим рецидивом болезни.

Причинами указанных состояний в каждом отдельном случае можно считать малоэффективность проводимой противолепрозной терапии, появление резистентных форм *M. leprae*, возникновение очагов персистенции возбудителя лепры в периферических нервах, лимфатических узлах, печени и т.д. с последующим размножением микобактерий.

Полагаем, что результаты серологического контроля необходимо учитывать при оценке излеченности больных лепрой и их реабилитации. Но тогда надо дифференцировать серопозитивность, связанную с бактериальной или антигенной персистенцией, в последнем случае уровень антител будет снижаться по мере элиминации депонированных антигенов.

Используя для серологического контроля 3 тест-системы, т. е. антительный ответ на различные антигенные детерминанты *M. leprae*, мы со всей определенностью не можем сказать, на какие антигены *M. leprae* антительный ответ можно считать анамнестическим. Полагаем, что это может быть слабосеропозитивный ответ в тест-системе ИФА—УЗД—*M. leprae* или в системе ВИЭФ—*M. avium* (+). Антительный ответ в системе ИФА—DIS-BSA наблюдается только при размножении *M. leprae*, т.е. при активном лепрозном процессе.

Если в течение 1—3 лет после перевода на амбулаторное лечение содержание антител к комплексному антигену *M. leprae* не превышает 0,25—0,3, а антительный ответ на перекрестно реагирующие антигены в системе ВИЭФ не более 1+, больного оценивают как слабосеропозитивного. При стойкой серонегативности в течение последующих 2 лет можно говорить об излеченности. Сроки появления и продолжительность выявления анамнестических антител к антигенам *M. leprae* сугубо индивидуальны для каждого больного и зависят от клинического выздоровления и бактериологической негативности. Учитывая, что более 70% больных амбулаторной группы серонегативны в течение многих лет, полагаем, что вопрос об анамнестических антителах при лепре имеет теоретический интерес.

Таким образом, динамика уровня антител к антигенам *M. leprae* служит индикатором устойчивости течения лепрозного процесса (стабильность, регресс или активация) у больных, получающих специфическое лечение, т.е. позволяет оценить эффективность химиотерапии, выявить группу риска развития рецидива или установить наличие в организме очагов персистенции *M. leprae*. Серодиагностика дополняет бактериоскопические методы исследования, а в случае отрицательной бактериоскопии является единственным способом контроля за эффективностью химиотерапии. Уровень антител к *M. leprae* должен расцениваться как один из критериев излеченности больных лепрой. Данные серологического мониторинга могут стать дополнительной характеристикой эпидемиологической обстановки в регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярев О.В., Дячина М.Н., Дуйко В.В., Паршин М.П. Проблемы туберкулеза. 1995; 2: 35—7.
2. Дегтярев О.В. Иммуноэпидемиологический контроль в условиях спорадической заболеваемости лепрой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
3. Дегтярев О.В. Новые диагностические алгоритмы активности лепрозного процесса и мониторинг эффективности лечения больных лепрой в амбулаторных условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2006.
4. Дячина М.Н., Дегтярев О.В. Способ определения группы риска рецидива лепры. Пат. №2082979. Открытия. Изобретения. 1997; 18.
5. Дячина М.Н., Дегтярев О.В., Васильев А.Э. Способ определения *M. leprae* у больных с регрессом заболевания. Пат. № 2137137. Открытия. Изобретения. 1999; 25.

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-Becket 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).