



Российское общество
дерматовенерологов и косметологов

ВЕСТНИК

ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

№ 2
2017



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

№ 2, 2017



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере массовых
коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-60448 от 30.12.2014 г.

Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
тел.: (499) 785-20-96
e-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Менеджер по рекламе

тел.: (499) 785-20-21
e-mail: ershova@cnikvi.ru

Издательство

АО ФИД «Деловой экспресс»
125167, Москва, 4-я ул. 8 Марта, д. 6а
тел./факс: (495) 787-52-26
e-mail: info@dex.ru

Перепечатка материалов или их фрагментов допускается только
по согласованию с редакцией в письменном виде.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 4 600 экз.

Отпечатано в типографии ОАО ПКПП.

Индекс для подписчиков — 72082.

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.**

Электронная версия журнала «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ
И ВЕНЕРОЛОГИИ» размещена на сайте журнала www.vestnikdv.ru
и сайте Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru.
Журнал «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»
включен в Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ)
Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Knowledge

Редакционная коллегия

Главный редактор

Кубанова А. А.

Заместитель главного редактора

Самцов А. В.

Ответственный секретарь

Карамова А. Э.

Научные редакторы

Заславский Д. В.
Соколовский Е. В.

Редакционная коллегия

Аравийская Е. А. (С.-Петербург)
Бакулев А. Л. (Саратов)

Волнухин В. А. (Москва)

Дубенский В. В. (Тверь)

Иванов А. М. (С.-Петербург)

Кубанов А. А. (Москва)

Мартынов А. А. (Москва)

Новиков А. И. (Омск)

Олисова О. Ю. (Москва)

Охлопков В. А. (Омск)

Перламутров Ю. Н. (Москва)

Рахматулина М. Р. (Москва)

Сидоренко С. В. (С.-Петербург)

Тищенко А. Л. (Москва)

Утц С. Р. (Саратов)

Международный редакционный совет

Jacek Szepietowski (Польша)

Jana Hercogova (Чехия)

Lasse R. Braathen

(Швейцария)

Torello Lotti (Италия)

Адаскевич В. П. (Беларусь)

Арифов С. С. (Узбекистан)

Балтабаев М. К. (Киргизия)

Батпенова Г. Р. (Казахстан)

Ешимов У. И. (Казахстан)

Знаменская Л. Ф. (Россия)

Иванов О. Л. (Россия)

Керимов С. Г. (Азербайджан)

Лукьянов А. М. (Беларусь)

Мавров Г. И. (Украина)

Молочков В. А. (Россия)

Рубинс А. Я. (Латвия)

Сабилов У. Ю. (Узбекистан)

VESTNIK

DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

№2, 2017



STATE RESEARCH CENTER OF DERMATOVENEROLOGY
AND COSMETOLOGY MINISTRY OF HEALTHCARE
OF THE RUSSIAN FEDERATION



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
«RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS AND
COSMETOLOGISTS»

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.
Established in 1924.

The journal is registered with the Federal Service for Media Law
Compliance and Cultural Heritage.

Certificate of Mass Media Registration PI No. ФС77-60448
dated December 30, 2014.

Editorial Address

Korolenko str. 3, bldg 6, 107076, Moscow
tel.: (499) 785-20-96
e-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager

tel.: (499) 785-20-21
e-mail: ershova@cnikvi.ru

Publishing House

AO FID Delovoi Express
125167, Moscow, 4-ya ul. 8 Marta, 6a
tel./fax: (495) 787-52-26
e-mail: info@dex.ru

Materials or their fragments may be reprinted only as agreed upon
with the Editorial Office in writing.

The Editorial Office takes no responsibility for the content
of advertising.

Free price.

Run: 4,600 copies

Printed by the PKPP.

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

**The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific
journals and editions recommended by the State Commission for
Academic Degrees and Titles, Russian Ministry of Education and
Science.**

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII
is published on the website www.vestnikdv.ru and on the website
of the Scientific Online Library. Please visit www.elibrary.ru to learn how
to get access to the journal. VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII
is listed in the Russian Index of Scientific Quotes (RINTs), Ulrich's
Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Knowledge

Editorial Board

Editor-in-Chief

Kubanova A. A.

Deputy Editors-in-Chief

Samtsov A. V.

Executive Editor

Karamova A. E.

Science Editors

Zaslavsky D. V.

Sokolovskiy E. V.

Editorial Board

Araviyskaya E. A.

(St. Petersburg)

Bakulev A. L. (Saratov)

Volnukhin V. A. (Moscow)

Dubensky V. V. (Tver)

Ivanov A. M. (St. Petersburg)

Kubanov A. A. (Moscow)

Martynov A. A. (Moscow)

Novikov A. I. (Omsk)

Olisova O. Yu. (Moscow)

Okhlopkov V. A. (Omsk)

Perlamutrov Yu. N. (Moscow)

Rakhmatulina M. R. (Moscow)

Sidorenko S. V. (St. Petersburg)

Tishchenko A. L. (Moscow)

Utz S. R. (Saratov)

International Advisory Board

Jacek Szepietowski (Poland)

Jana Hercogova (Czech)

Lasse R. Braathen (Switzerland)

Torello Lotti (Italy)

Adaskevich V. P. (Belarus)

Arifov S. S. (Uzbekistan)

Baltabaev M. K. (Kyrgyzstan)

Batpenova G. R. (Kazakhstan)

Eshimov U. I. (Kazakhstan)

Znamenskaya L. F. (Russia)

Ivanov O. L. (Russia)

Kerimov S. G. (Azerbaijan)

Lukiyanov A. M. (Belarus)

Mavrov G. I. (Ukraine)

Molochkov V. A. (Russia)

Rubins A. Ya. (Latvia)

Sabirov U. Ju. (Uzbekistan)

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	LITERATURE REVIEW
Т. В. КРАСНОСЕЛЬСКИХ, Е. В. СОКОЛОВСКИЙ Программы профилактики инфекций, передаваемых половым путем, в субпопуляциях повышенного поведенческого риска заражения	12 T. V. KRASNOSELSKIKH, E. V. SOKOLOVSKIY Programs of the preventive interventions against sexually transmitted infections in the high-risk subpopulations
А. С. ЖУКОВ, И. Н. ТЕЛИЧКО, И. Э. БЕЛОУСОВА, А. В. САМЦОВ Оценка прогностической значимости маркеров грибкового микоза	20 A. S. ZHUKOV, I. N. TELICHKO, I. E. BELOUSOVA, A. V. SAMCOV Assessment of prognostic predictive value at the mycosis fungoides
НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	SCIENTTIFIC RESEARCHES
С. В. КОШКИН, Т. В. ЧЕРМНЫХ, Г. А. ЗАЙЦЕВА, А. Л. ЕВСЕЕВА, В. В. РЯБОВА Ассоциативная связь клинических проявлений вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек с антигенами гистосовместимости первого класса	27 S. V. KOSHKIN, T. V. CHERMNYH, G. A. ZAJCEVA, A. L. EVSEEVA, V. V. RYABOVA Associative link of clinical manifestations of the secondary syphilis of skin and mucosa with histocompatibility antigens Class I
В. А. ФЕДОРОВА, Э. С. СУЛТАНАХМЕДОВ, Ю. В. САЛТЫКОВ, С. Р. УТЦ, В. Л. МОТИН Совершенствование лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции у пациентов с нарушением репродуктивной функции, инфицированных <i>Chlamydia trachomatis</i>	34 V. A. FEDOROVA, E. S. SULTANAKHMEDOV, Y. V. SALTYSKOV, S. R. UTZ, V. L. MOTIN Improvement of laboratory diagnostics of urogenital chlamydial infection in patients with impaired reproductive functions found to be infected with <i>Chlamydia trachomatis</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	GUIDELINES FOR PRACTITIONERS
А. Н. ХЛЕБНИКОВА, К. В. ОБЫДЕНОВА, Т. Г. СЕДОВА, В. В. АНДРЮХИНА Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии	45 A. N. KHLBNIKOVA, K. V. OBYDENOVA, T. G. SEDOVA, V. V. ANDRUKHINA Diagnosis of actinic keratosis by dermatoscopy
Э. БУЙНАУСКАЙТЕ, С. РУБИНС, А. РУБИНС, Ю. МАКСТИЕНЕ, Ю. БУЙНАУСКИЕНЕ Могут ли поражения, вызванные актиническим кератозом, стать загадкой для дерматологов? Результаты открытого перспективного исследования	53 E. BUJNAUSKAJTE, S. RUBINS, A. RUBINS, Y. MAKSTIENE, Y. BUJNAUSKIENE Can the lesions induced with actinic keratosis become an enigma for dermatologists? Results of an open perspective study
НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ	CLINICAL CASES
Е. В. СОКОЛОВСКИЙ, В. В. ЯСТРЕБОВ, А. В. ЩЕРБАТЫХ, Е. Р. МАЧУЛАЙТЕНЕ Агрессивный системный мастоцитоз с поражением кожи по типу генерализованной пигментной крапивницы (клинический случай)	60 E. V. SOKOLOVSKIY, V. V. IASTREBOV, A. V. SHCHERBATYKH, E. R. MACHULAITENE Aggressive systemic mastocytosis with skin involvement, the type of generated urticaria pigmentosa (clinical case)
В. И. АЛЬБАНОВА, М. А. НЕФЕДОВА Приобретенный буллезный эпидермолиз: сложности диагностики	64 V. I. AL'BANOVA, M. A. NEFEDOVA Acquired bullous epidermolysis: complexity of diagnostics
ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ	DRUG TREATMENT IN DERMATOVENEROLOGY
А. В. КУДРЯВЦЕВА, К. А. НЕСКОРОДОВА Крапивница у детей: патогенетические механизмы и возможности современной терапии	73 A. V. KUDRYAVCEVA, K. A. NESKORODOVA Urticaria in children: pathogenetic mechanisms and the possibilities of modern therapy
Н. Н. ФИЛИМОНКОВА, М. С. КОЛБИНА Новые возможности в терапии стероидчувствительных дерматозов — комбинация топического глюкокортикостероида с мочевиной	83 N. N. FILIMONKOVA, M. S. KOLBINA New opportunities in the therapy of steroid-specific dermatosis — combination of topical glucocorticosteroid with urinium
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ	MEDICAL HISTORY
Т. В. КРАСНОСЕЛЬСКИХ, Е. В. СОКОЛОВСКИЙ К 115-летию кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (часть II)	89 T. V. KRASNOSELSKIKH, E. V. SOKOLOVSKIY On the 115 th anniversary of the dermatovenerology department of the academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (part II)

АЭРОЗОЛИ для наружного применения



Информация только для специалистов

- Современная, удобная форма аэрозоля
- Отсутствие механического раздражения на коже
- Проникновение в труднодоступные места
- Низкая стоимость терапии

Аэрозоль:

Удобство использования, даже в труднодоступных местах	+
Отсутствие механического раздражения	+
Местное охлаждение и облегчение при зуде и жжении	+
Равномерное нанесение тонкого слоя	+
Стерильность продукта во время использования	+
Экономное расходование	+

Регистрационный номер: Оксикорт – П1012434/01; дата регистрации 19.11.2007; Полькортолон ТС – П1012544/01; дата регистрации 19.11.2007; Неомидин – П14-001197; дата регистрации 2011-11-11



Оксикорт (Oxycort)

Гидрокортизон + Окситетрацилин
(*Oxytetracycline hydrochloride + Hydrocortisone*)
– аэрозоль для наружного применения, 55 мл.

Показания к применению: аллергические заболевания кожи, осложненные вторичной бактериальной инфекцией (крапивница, экзема); заболевания кожи, вызванные чувствительными к окситетрациклину микроорганизмами, а также смешанные инфекции (импетиго, фурункулез, фолликулит, множественные абсцессы, рожистое воспаление др.); ожоги и отморожения I степени; вторичные инфекции после укусов насекомых.



Полькортолон ТС (Polcortolon TC)

Тетрацилин + Триамцинолон
(*Tetracycline + Triamcinolone*)
– аэрозоль для наружного применения, 30 мл.

Показания к применению: аллергические заболевания кожи, осложненные вторичной бактериальной инфекцией (импетиго, фурункулез, фолликулит, гидраденит, рожистое воспаление и др.); заболевания кожи, вызванные чувствительными к тетрациклину микроорганизмами, а также смешанные инфекции (крапивница, атопический дерматит, экзема).



Неомицин (Neomycin)

Неомицин
(*Neomycin*)
– аэрозоль для наружного применения, 1,172%

Показания к применению: Инфекционно-воспалительные заболевания кожи, вызванные чувствительными к неомицину микроорганизмами (в т.ч. фурункулез, контактное импетиго); Инфицированные ожоги и отморожения I и II степени.

 POLFA TARCHOMIN S.A.

www.polfa-tarchomin.com.pl

роспечать
ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1991 ГОДА

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2017 года

в каталоге агентства
«Роспечать»

«Газеты. Журналы»

во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки

72082

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» —

научно-практический рецензируемый журнал

Главный редактор — заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор А. А. Кубанова

Официальный журнал Российского общества дерматовенерологов и косметологов

Основан в 1924 г.

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России при защите кандидатских и докторских диссертаций

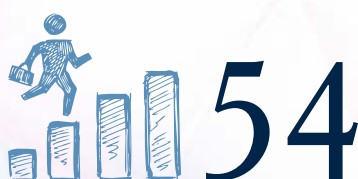
Включен в Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ)

Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Knowledge

Периодичность: 6 раз в год



Общие показатели



Место в рейтинге SCIENCE INDEX за 2014 год по тематике «Медицина и здравоохранение»



Двухлетний импакт-фактор РИНЦ в 2015 году



Пятилетний импакт-фактор РИНЦ в 2015 году

Содержание журнала включает следующие разделы:

- Организация здравоохранения
- Научные исследования
- Фармакотерапия в дерматологии
- Обзор литературы
- В помощь практическому врачу
- Косметология
- Оригинальные статьи
- Наблюдение из практики
- История медицины

■ Подписной индекс в каталоге «Роспечать» — 72082

■ ISSN 2313-6294 (Online)
ISSN 0042-4609 (Print)

■ E-mail: vestnik@cnikvi.ru

■ Сайт: <http://www.vestnikdv.ru/>



Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДВК в 2017 году

Мероприятия, состоявшиеся в 2017 году

- Краснодар, 30–31 марта 2017 г.

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа, заседание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии

- Самара, 21 апреля 2017 г.

VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области

- Великий Новгород, 19 мая 2017 г.

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа

Планируемые мероприятия

- Саратов, 1–2 июня 2017 г.

Ежегодная научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Григорьевские чтения»

- Москва, 20–23 июня 2017 г.

XVII Всероссийский Съезд дерматовенерологов и косметологов

- Тула, 8 сентября 2017 г.

Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа

- Севастополь, 29 сентября 2017 г.

III Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма

- Новосибирск, 12–13 октября 2017 г.

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа

- Москва, 20–21 октября 2017 г.

Школа молодых специалистов

- Санкт-Петербург, 26–28 октября 2017 г.

XI Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»

- Казань, 16–17 ноября 2017 г.

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа, заседание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии

- Калининград, 1 декабря 2017 г.

VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа

- Москва, 8–9 декабря 2017 г.

Школа молодых специалистов

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

ЦИКЛОВ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФГБУ «ГНЦДК» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2017 ГОД

Наименование цикла, контингент слушателей	Стоимость	Сроки обучения	Выдаваемый документ
Профессиональная переподготовка «Косметология» (576 часов) Врачи-дерматовенерологи	120 000 руб.	16.01.17—25.03.17 20.02.17—29.04.17 17.04.17—24.06.17 11.09.17—18.11.17 16.10.17—23.12.17	Диплом о профессиональной переподготовке установленного образца. Сертификат специалиста государственного образца
Сертификационный цикл «Косметология» (144 часа) Врачи-косметологи	27 000 руб.	16.01.17—11.02.17 20.02.17—18.03.17 17.04.17—13.05.17 11.09.17—07.10.17 16.10.17—11.11.17	Удостоверение о повышении квалификации установленного образца. Продление Сертификата специалиста государственного образца
Сертификационный цикл «Дерматовенерология» (144 часа) Врачи-дерматовенерологи	20 000 руб.	27.03.17—22.04.17 02.10.17—28.10.17	Удостоверение о повышении квалификации установленного образца. Продление Сертификата специалиста государственного образца

НЕОБХОДИМЫЕ ДОКУМЕНТЫ:

- паспорт;
- диплом с приложением об окончании медицинского института по специальности «Лечебное дело» или «Педиатрия» (копия нотариально заверенная);
- удостоверение или диплом об окончании ординатуры, интернатуры либо диплом о профессиональной переподготовке по специальности «Дерматовенерология» (копия нотариально заверенная);
- сертификат специалиста (копия нотариально заверенная);
- копия трудовой книжки, заверенная печатью, подписью начальника отдела кадров с указанием «работает по настоящее время в должности врача-дерматовенеролога».

Контактные телефоны для получения дополнительной информации:
заведующий образовательным отделом
Махакова Юлия Буяндылгеровна 8 (499) 785-20-65

Дополнительная информация доступна на сайте
www.cnikvi.ru

Занятия проводятся по адресу:
г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6.

Проезд: станция метро «Сокольники», далее троллейбусы 41, 32, 14 в сторону Преображенской площади до остановки «Социальный университет, ул. Короленко».

Программы профилактики инфекций, передаваемых половым путем, в субпопуляциях повышенного поведенческого риска заражения

Т. В. Красносельских, Е. В. Соколовский

Кафедра дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 4

В обзорной статье освещены практические вопросы разработки, проведения и оценки эффективности программ профилактики инфекций, передаваемых половым путем, направленных на коррекцию поведения, способствующего заражению. Рассмотрено значение метода эпидемиологического моделирования для организации превентивных вмешательств. Показана перспективность мультидисциплинарного поведенческого подхода к профилактике инфекций, передаваемых половым путем.

Ключевые слова: **инфекции, передаваемые половым путем, заболеваемость, рискованное сексуальное поведение, динамическая модель распространения ИППП, аутрич-работа, рекрутирование методом «снежного кома», индивидуальное сопровождение, коэффициент удержания участников, мультидисциплинарный подход к профилактике, профилактические интервенции.**

Контактная информация: tatiana.krasnoselskikh@gmail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 12—19.

Programs of the preventive interventions against sexually transmitted infections in the high-risk subpopulations

T. V. Krasnoselskikh, E. V. Sokolovskiy

Department of Dermatovenereology First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
Lev Tolstoy str., 6/8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russia

A review article highlights the practical issues of design, implementation and effectiveness estimation of STI prevention programs aimed to correct the behavior leading to infection. The importance of epidemiological modeling method for the organization of preventive interventions is discussed. The prospects of the multidisciplinary behavioral approach to STI prevention are demonstrated.

Key words: **sexually transmitted infections, incidence, risky sexual behavior, transmission dynamics of STI, outreach work, snowball recruitment, individual case management, retention rate, multidisciplinary approach to the prevention, preventive interventions.**

Corresponding author: tatiana.krasnoselskikh@gmail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 12—19.

■ Серьезные репродуктивные, личностные, социальные, финансовые и прочие последствия инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), определяют возрастающее число исследований, проводимых в основном за рубежом, посвященных разработке, проведению и оценке результативности профилактических вмешательств (интервенций), направленных на изменение поведения, способствующего заражению. Коррекция поведения — наиболее трудная область профилактики, и все же опыт многочисленных интервенций показывает, что люди могут изменять свое поведение, если им оказывают соответствующую поддержку. Поведенческая интервенция — это система воздействий с целью достижения позитивных изменений в отклоняющемся поведении личности, ее окружении либо во взаимодействии личности и окружения.

Критерием эффективности профилактической программы, в том числе поведенческой, является значимое снижение заболеваемости ИППП. Далеко не всякое поведенческое вмешательство, проводимое с самыми лучшими намерениями, приносит пользу. Иногда случалось, что интервенция приносила вред, и совсем нередки ситуации, когда она не вредила, но и не приносила никакой пользы. Поскольку сколько-нибудь значимое влияние на общественное здоровье профилактическая программа может оказать лишь при условии широкого внедрения в практику, а это — весьма дорогостоящий процесс, необходимо выбирать модели вмешательств, эффективность которых доказана статистическими методами. Только в реализацию действительно эффективных профилактических программ имеет смысл вкладывать человеческие и финансовые ресурсы.

Подобно клиническим испытаниям лекарственных препаратов исследование эффективности и приемлемости той или иной профилактической программы предполагает несколько фаз. Сначала проводят исследования первой и второй фаз с разными объемами выборок, в которых исследуют безопасность и приемлемость программы, и в заключение — третью фазу исследования, в рамках которой, собственно, и происходит окончательная оценка эффективности вмешательства. Исследования третьей фазы обязательно предполагают привлечение большого числа участников (от нескольких сотен до нескольких тысяч) из числа лиц, подвергающихся высокому риску заражения.

После выбора целевой субпопуляции проводят пилотные исследования для изучения социально-демографической, поведенческой и эпидемической ситуации в группе, нужд и потребностей ее представителей. Чтобы реалистично планировать проведение интервенции, необходимо иметь достоверную, т. е. полученную экспериментальным путем, информацию обо всех параметрах планируемого исследования. Экспертные оценки, основанные на предположениях и узкоспециализированном опыте, могут быть использованы лишь

в качестве дополнительной информации. Чтобы доказать эффективность профилактической программы, исходный уровень заболеваемости той или иной ИППП в целевой группе (ЦГ) должен быть достаточно высок, чтобы продемонстрировать значимое изменение этого показателя в интервенционной группе исследования по сравнению с контрольной. Если в субпопуляции новые случаи ИППП регистрируются редко, чтобы показать эффективность интервенции, потребуется включить в экспериментальную и контрольную группы очень большое число лиц. Далее разрабатывают детальный план реализации превентивной программы (дизайн).

Эпидемиологическое моделирование и его значение для организации превентивных вмешательств. Теоретической основой для разработки дизайна программ профилактики ИППП является концепция, предложенная английскими учеными R. May и R. Anderson [1, 2]. Они разработали динамическую модель распространения ИППП в популяции, сводящую все многообразие факторов, влияющих на эпидемический процесс, к простой формуле:

$$R_0 = \beta cD,$$

где R_0 — скорость распространения инфекции в популяции (среднее число вторичных случаев ИППП, происходящих из каждого первичного случая);

β — эффективность, или коэффициент, трансмиссии патогена (средняя вероятность заражения восприимчивого лица при однократной экспозиции);

c — вероятность, или частота, экспозиции (комплексная детерминанта, отражающая среднюю частоту контактов восприимчивых лиц с источниками инфекции в данной популяции);

D — средняя продолжительность заразного периода (время, в течение которого инфицированный субъект способен передавать заболевание восприимчивым лицам).

Эти три детерминанты являются необходимыми и достаточными для того, чтобы определить скорость распространения любой ИППП в любых социальных группах в любой момент [3]. Детерминанты сами по себе достаточно гетерогенны в разных популяциях, во времени, и, конечно, они различаются для разных патогенов, передающихся половым путем.

Согласно модели May — Anderson если среднее число новых заражений, происходящих из одного первичного источника, больше 1 ($R_0 > 1$), то распространенность данной инфекции в популяции возрастает, если $R_0 = 1$ — остается стабильной, а если R_0 поддерживается на уровне < 1 , то данная ИППП постепенно элиминируется из популяции (эпидемические цепи прерываются).

Достичь уровня $R_0 < 1$ можно путем влияния на детерминанты β , c и D (рис. 1). То есть контролировать распространение ИППП можно за счет осуществления профилактических вмешательств, направленных на умень-



шение вероятности инфицирования при экспозиции, снижение частоты экспозиции и сокращение периода заразительности источника. Показано, что превентивные интервенции, даже если они проводятся на индивидуальном уровне или на уровне малых групп, постепенно приводят к элиминации инфекции из популяции, если они осуществляются в течение длительного времени.

Превентивные вмешательства, направленные на снижение риска заражения во время сексуального контакта с инфицированным партнером (детерминанта β). Вероятность передачи возбудителей ИППП при контакте восприимчивого лица с источником заражения зависит от многих факторов:

- нарушения барьерной функции слизистой оболочки половых органов при воспалении и дисбиозе (гиперемия, зуд, мокнутие, кровоточивость, наличие эрозивно-язвенных дефектов, трещин);
- применения рискованных сексуальных практик, таких как незащищенный анальный секс, секс во время менструации, половые контакты без использования лубрикантов («сухой» секс), групповой секс и др., способствующих повышенной травматизации кожи и слизистых оболочек при половом контакте;
- гигиенических привычек, в частности применения спринцевания, способствующего «вымыванию» нормальной вагинальной микрофлоры и развитию дисбактериоза;
- пола — женщины подвержены более высокому риску заражения ИППП по сравнению с мужчинами (больше объем заразного материала, попадающего в половые пути при незащищенном сексе, больше продолжительность контакта слизистой оболочки

и заразного материала, больше восприимчивость слизистой к возбудителям ИППП вследствие гормонального дисбаланса на фоне беременности, аборта, расстройств менструального цикла, менопаузы и пр.);

- возраста — подростки биологически более подвержены инфицированию и осложненному течению ИППП вследствие функционального несовершенства эндокринной системы, дисбаланса половых гормонов, анатомо-физиологических особенностей репродуктивной системы. У сексуально активных подростков часто встречаются сочетанные инфекции, многоочаговые поражения, экстрагенитальные очаги. При бессимптомном или малосимптомном течении ИППП в подростковом возрасте высока частота осложнений (воспалительные заболевания органов малого таза у девушек, простатиты и эпидидимиты у юношей);
- вирулентности микроорганизма и его концентрации в биологических жидкостях (сперме, генитальных секретах, крови);
- при ИППП, в отношении которых в настоящее время невозможно добиться микробиологического излечения (ВИЧ-инфекция, генитальный герпес), вероятность заражения в дискордантных парах зависит от доступности медицинской помощи для инфицированного партнера, его желания обращаться за этой помощью и получать терапию, направленную на снижение вирусной нагрузки в заражном материале.

К числу профилактических вмешательств, направленных на снижение вероятности заражения при сексуальном контакте с инфицированным партнером, относятся:

- пропаганда регулярного и правильного использования презервативов, изменение индивидуальной поведенческой модели (путем преодоления негативного отношения к защищенному сексу), а также изменение социальной нормы, принятой в группе, к которой относится индивид. Дизайн таких вмешательств обычно предусматривает информирование участников о методах профилактики ИППП, формирование у них мотивации к изменению поведения, выработку навыков правильного использования презервативов и соответствующей коммуникации с сексуальным партнером, а также увеличение доступности презервативов (бесплатное распространение). Основным недостатком подобных интервенций заключается в трудности достижения долговременных поведенческих изменений: после завершения превентивной программы многие участники вновь возвращаются к нерегулярному использованию презервативов;
- проведение вакцинации против вируса гепатита В, папилломавирусной инфекции;
- выполнение циркумцизии;
- проведение супрессивной антивирусной терапии (при ВИЧ-инфекции, генитальном герпесе), направленной на снижение вирусной нагрузки в заражном материале;

- коррекция поведения, направленная на уменьшение частоты применения рискованных сексуальных и инъекционных практик;
- постэкспозиционная профилактика, или превентивное лечение, — при ВИЧ-инфекции, сифилисе, гепатите В. Вариантом постэкспозиционной является перинатальная профилактика (при ВИЧ-инфекции, сифилисе, гонорее, хламидиозе, трихомониазе, папилломавирусной инфекции, гепатите В).

Превентивные вмешательства, направленные на снижение риска вступления в сексуальный контакт с инфицированным партнером (детерминанта С). Вероятность вступления в сексуальный контакт с партнером, инфицированным ИППП, непосредственно коррелирует с характером полового поведения. К числу поведенческих факторов, повышающих риск инфицирования, относятся:

- раннее начало половой жизни, увеличивающее продолжительность периода сексуальной активности, а следовательно, и шансы встретить инфицированного партнера. Подросткам, рано вступающим в сексуальные отношения, свойственна недостаточная информированность о путях передачи и проявлениях ИППП, недооценка персонального риска, негативное отношение к защищенному сексу, они в большей степени подвержены сексуальному насилию. Основополагающая роль в формировании модели полового поведения, характеризующейся ранним сексуальным дебютом и беспорядочными половыми связями, принадлежит микросоциальным группам (школьным, уличным), где она считается «престижной». Подростки в силу возрастных особенностей подвержены сильному влиянию своих социальных групп, испытывают потребность в самоутверждении, доказательстве лидерства в коллективе сверстников, в то время как их социализация в рамках семьи и школы весьма слаба, им свойственно неприятие авторитетов. Такие подростки часто воспитываются в неполных семьях, семьях с низким образовательным уровнем и социальным статусом, злоупотребляют алкоголем, знакомы с наркотиками, им свойственны и другие формы девиантного поведения;
- большая частота смены половых партнеров (5 и более в год);
- наличие множественных, перекрывающихся сексуальных связей (конкурентная полигамия), когда индивид, не завершив предыдущих сексуальных отношений, вступает в новые, и они существуют параллельно;
- выбор партнеров с определенными поведенческими характеристиками, например применяющих рискованные сексуальные практики, из социальной группы с высоким уровнем зараженности ИППП (работники коммерческого сектора, потребители наркотиков), знакомство с партнерами в местах концентрации лиц с рискованным сексуальным поведением (ночные клубы, бары, сайты знакомств в Интернете и т.п.);
- употребление психоактивных веществ (алкоголя, психостимуляторов амфетаминового ряда, кокаина), что способствует повышению сексуальной активности, ослаблению контроля над поведением из-за снятия внутренних запретов, вступлению в сексуальные отношения с партнерами из групп высокого поведенческого риска, от контактов с которыми индивид воздержался бы в трезвом состоянии, отказу от использования презерватива или неправильному его использованию, повышению риска насилия и др.;
- вовлеченность в сексуальные отношения в обмен на деньги, наркотики или иные материальные ценности;
- применение определенных сексуальных практик (незащищенный анальный секс, групповой секс и др.);
- физическое и психологическое насилие со стороны полового партнера, связанное с экономической зависимостью от него, страхом и сопряженное с неспособностью жертвы настоять на использовании презервативов, отказаться от нежелательного полового контакта;
- психоэмоциональные расстройства (депрессия, тревожность, низкая самооценка, безнадежность в оценке будущего) способствуют возникновению различных форм деструктивного, или саморазрушительного, поведения, к которому относятся злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков, рискованное сексуальное поведение, пренебрежительное отношение к своему здоровью, нежелание лечиться и др.;
- отношение к использованию средств индивидуальной защиты от ИППП, частота и правильность их использования;
- путешествия в регионы, эндемичные по определенным ИППП.

Профилактические вмешательства, имеющие целью снижение вероятности вступления в сексуальный контакт с зараженным партнером, предусматривают изменение поведения как лиц, которые потенциально могут инфицироваться, так и тех, кто уже инфицирован. Такие интервенции особенно важны для профилактики неизлечимых вирусных ИППП (ВИЧ-инфекция, герпес, папилломавирусная инфекция), при которых терапия позволяет лишь улучшить качество жизни инфицированного, но не предотвращает заражение половых партнеров, в связи с чем насущной необходимостью является прекращение экспозиции. К этой категории относятся следующие вмешательства:

- пропаганда добровольного отказа подростков и молодежи от добрачных сексуальных контактов (сексуальной абстиненции);
- пропаганда обоюдно серийной, или последовательной, моногамии — типа межличностных и сексуальных отношений, которые характеризуются

рядом сменяющих друг друга относительно стабильных отношений с партнерами, когда индивид в конкретный период имеет только одного партнера, а, вступая в новые сексуальные отношения, завершает предыдущие;

- пропаганда применения сексуальных практик, при которых исключено попадание в организм спермы, крови или влагалищных выделений партнера;
- антиалкогольная и антинаркотическая пропаганда;
- тестирование на неизлечимые вирусные ИППП и консультирование с целью снижения частоты незащищенных половых контактов в дискордантных парах.

Превентивные вмешательства, направленные на уменьшение периода контагиозности ИППП (детерминанта D). Большинство традиционных клинически ориентированных методов профилактики ИППП направлено на снижение периода, в течение которого зараженный субъект способен передавать инфекцию контактным лицам. Уменьшение длительности периода контагиозности предусматривает максимально раннее выявление и эффективное лечение больных. Комплекс вмешательств включает:

- информирование представителей групп высокого поведенческого риска о путях заражения и проявлениях ИППП и формирование настороженности к ним;
- формирование у представителей групп риска мотивации к своевременному обращению за медицинской помощью. Профилактические мероприятия, связанные с побуждением пациентов к раннему обращению к специалистам при обнаружении признаков ИППП, значительно осложняются безрецептурным отпуском медикаментов, в частности антибактериальных препаратов, что способствует увеличению частоты случаев самолечения;
- доступность качественной диагностики для лиц с симптомами ИППП;
- активное выявление инфицированных лиц путем массового популяционного скрининга — для бессимптомно протекающих ИППП;
- доступность терапии, направленной на элиминацию/супрессию возбудителя;
- адекватность терапии, что предполагает: 1) применение схем и методик, эффективность которых обоснована в соответствии с принципами доказательной медицины, и 2) этиотропный характер терапии. Распространенное за рубежом синдромное лечение — т.е. клинический подход, основанный на своевременности терапии, а не на высокоспецифичной этиологической диагностике, — возможно, эпидемиологически обоснованно и применимо в исключительных ситуациях, но ни в коем случае не должно являться повседневной практикой;
- формирование приверженности пациентов терапии (установки на строгое следование рекомендациям врача) и комплаентности (соблюдения больным режима и схемы приема лекарственных препаратов).

Эти установки определяются полом, возрастом, уровнем интеллекта и образования, характерологическими и волевыми качествами пациента, клиническими проявлениями и особенностями течения заболевания, особенностями терапевтической методики (выбор препарата, быстрота наступления эффекта, переносимость), социально-экономическими факторами и организацией медицинской помощи. Учитывая многообразие факторов, влияющих на комплаентность, интервенции, направленные на ее формирование, должны носить комплексный, мультидисциплинарный характер;

- прослеживание эпидемической цепочки: выявление, информирование, обследование и лечение источника инфекции и предположительно зараженных половых партнеров. К сожалению, традиционный метод прослеживания эпидемической цепи — идентификация контактных лиц методом опроса инфицированного — оказывается недостаточно эффективным при ИППП с коротким инкубационным периодом (гонорея), при бессимптомно протекающих ИППП с высокой контагиозностью (хламидиоз), а также в обстоятельствах, когда отсутствуют данные для розыска контактных лиц (случайные и коммерческие партнеры).

Таким образом, динамическая математическая модель R. May и R. Anderson охватывает практически весь спектр направлений профилактики ИППП и является теоретическим базисом для разработки современных комплексных превентивных программ. Очевидно, что наиболее эффективными являются профилактические программы, оказывающие влияние на все три детерминанты заражения ИППП (β , c , D).

Практическая реализация и оценка эффективности профилактических программ. После разработки дизайна определяют необходимые ресурсы (помещение, оборудование, персонал), стратегии рекрутирования и длительного удержания представителей ЦГ в программе и критерии оценки эффективности превентивной интервенции.

Набор участников в профилактическую программу может осуществляться на базе государственных учреждений и общественных организаций, оказывающих помощь представителям ЦГ (например, на базе кожно-венерологических диспансеров), аутрич-методом, методом «снежного кома» через социальные сети, с помощью интернет-ресурсов и другими методами. Недостатком стратегии рекрутирования участников через государственные и общественные службы является то, что она не гарантирует формирование репрезентативной выборки, поскольку лица с наиболее рискованным поведением могут не обращаться в подобные учреждения из-за боязни стигматизации или проживать в местах, где такие службы недоступны.

Аутрич-метод применяют при необходимости установления контактов и донесения информации, консультаций, средств профилактики до закрытых соци-

альных групп (таких как потребители инъекционных наркотиков, работники коммерческого секса). Аутрич-работа проводится в условиях, привычных для представителей ЦГ, — в открытой уличной среде, местах их сбора и проведения досуга. Аутрич-подход повышает эффективность профилактической программы, так как позволяет увеличить охват ЦГ, ее представители охотнее идут на контакт в привычной для себя обстановке, и появляется возможность оперативного получения обратной связи о качестве работы и предоставляемых превентивных материалов.

Метод «снежного кома», также применяемый для изучения закрытых социальных групп, заключается в нахождении исследователями участников, которые распространяют информацию и помогают привлекать в программу представителей своей группы. При использовании выборки на основе «снежного кома» существует ряд проблем: зависимость выборки от исходных (индексных) участников, которых часто невозможно выбрать случайно (они, как правило, выбираются из уже существующих доступных баз данных); тенденция к смещению выборки по направлению к наиболее сотрудничающим респондентам; респонденты из закрытых социальных групп нередко склонны маскироваться, не давать информации о других представителях своей группы; субъекты с большим социальным окружением будут избыточно представлены, а субъекты с малым могут быть исключены из выборки.

Следует также продумать особенности формирования выборки: включаются только женщины, только мужчины, только определенные индивиды с высоким риском заражения или выборка формируется исходя из удобства проведения исследования с точки зрения доступности участников или наибольшей эффективности использования ресурсов.

Необходимо учитывать, что изменение поведения — это не одномоментное событие, а длительный процесс, проходящий последовательные стадии (рис. 2). Поэтому ключевым элементом планирования профилактической программы является определение необходимой продолжительности периода наблюдения (индивидуального сопровождения) участников, которая может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет (обычно 6—12 мес.). Естественно, что число вновь зарегистрированных случаев ИППП определяется длительностью наблюдения, однако гораздо более важен вопрос о снижении или усилении эффекта интервенции с течением времени. В начале вмешательства участники могут быть высоко мотивированы к снижению поведенческого риска, но их энтузиазм может снижаться с течением времени. И, наоборот, в некоторых случаях участникам (особенно женщинам) может потребоваться время, чтобы изменить к лучшему ситуацию, связанную с высоким риском [6, 7]. Период наблюдения должен быть достаточно продолжительным, чтобы обнаружить указанные тенденции, но при этом необходимо учитывать высокую



стоимость длительного сопровождения и возникающие в таких случаях трудности, связанные с удержанием участников, принадлежащих к группам риска.

Также большое значение имеет отработка стратегии достижения высокого уровня сохранения выборки (процента удержания участников) в течение всего периода реализации профилактической программы. Стабильность наблюдаемой когорты, или коэффициент удержания (ретенции) участников, является необходимым условием объективной оценки эффективности превентивного вмешательства. В идеале стабильность когорты должна составлять 95% за полугодичный период. Персонал исследования несет ответственность за разработку и применение таких стандартных операционных процедур, которые позволили бы достичь максимально высокого уровня удержания участников. Считается, что уровень сохранения выборки менее 80% в течение года ставит под сомнение целесообразность дальнейшего проведения лонгитюдного исследования эффективности превентивной поведенческой программы в данной группе. Чем более уязвима и труднодоступна ЦГ, тем более значительные усилия и ресурсы необходимо будет вложить в удержание ее представителей в профилактической программе.

Особенности сопровождения участников и необходимые для этого ресурсы зависят от того, какие показатели планируется оценивать, в частности, требуется ли взятие и лабораторное исследование образцов биологического материала. Изучение заболеваемости ИППП, как правило, предполагает выполнение лабораторных тестов, причем необходимо обеспечить возможность взятия образцов не только в дни запланированных визитов в исследовательский центр, но в любой момент, когда у пациента возникают какие-либо симптомы или подозрения. Необходимость выполнения медицинских

манипуляций (гинекологического осмотра, взятия мазков) при значительном числе участников и большой частоте обследований создает серьезную нагрузку для учреждения и персонала, проводящего исследование, а также дискомфорт и неудобства для участников. С внедрением в практику полимеразной цепной реакции появилась возможность исследовать на ИППП образцы мочи, что исключает необходимость врачебного осмотра, значительно упрощает сбор биологических образцов и дает возможность осуществлять широкомасштабные исследования не на клинической базе. Значительно меньшие ресурсы требуются для сбора поведенческих данных путем интервью или с помощью письменных или компьютеризированных опросников. В целом крупномасштабные комплексные интервенции весьма дорогостоящи и трудоемки, независимо от того, какие поведенческие риски исследуются.

Для анализа эффективности интервенции по снижению заболеваемости ИППП важно правильно выбрать показатели, на основе которых будет производиться оценка. Основными критериями эффективности профилактических программ обычно являются биологические (документированные новые случаи ИППП в экспериментальной и контрольной группах за определенный период) и поведенческие характеристики (частота использования презервативов, число половых партнеров, «рискованность» партнеров и употребление алкоголя и наркотиков в связи с сексуальной активностью по данным самоотчетов). В настоящее время изменение поведенческих характеристик чаще всего рассматривают как второстепенный результат вмешательства, позволяющий объяснить механизмы влияния интервенции на снижение заболеваемости ИППП, которое считается основным показателем эффективности программы. Это связано с тем, что в отличие от возможности объективного лабораторного определения уровня заболеваемости ИППП (инцидент-показателя) не существует способов прямого измерения степени рискованности поведения.

Последняя оценивается на основе самоотчетов респондентов, надежность которых может быть недостаточной в силу ряда причин. Одна из причин — погрешность воспоминаний, т. е. практическая невозможность точно припомнить детали сексуальной активности в течение продолжительного периода (например, за предшествующие полгода), особенно для участников с наиболее высоким уровнем риска, имеющих многочисленных половых партнеров и высокую частоту сексуальных контактов. Другая систематическая ошибка, возникающая при получении данных на основе самоотчетов, — погрешность социальной желательности, когда участник дает такие ответы на вопросы, которые, по его мнению, желает услышать интервьюер, а не соответствующие действительности. Если в профилактической программе используются очные интервью, фактор социальной желательности может побуждать

респондентов не сообщать подробностей, касающихся деликатных тем, либо наоборот, позволять себе преувеличения в отношении более социально приемлемых форм поведения [8]. Использование письменных анкет или методологии компьютеризированного интервью позволяет уменьшить это искажение, предоставляя респондентам более конфиденциальный способ ответа на чувствительные вопросы. Однако возможность использования самостоятельно заполняемых опросников ограничена уровнем грамотности респондентов. Опрашиваемый должен быть в состоянии полностью понять суть задаваемых ему вопросов, а также избежать содвела анкеты незаполненными или бездумно «расставить галочки», не вникая в смысл.

Процесс разработки, апробации, подтверждения эффективности вмешательства путем рандомизированных контролируемых исследований с последующим внедрением в широкую практику может считаться завершенным тогда, когда исследователи получают ответную реакцию от работников практического звена, что позволит разрабатывать последующие интервенции с учетом опыта, накопленного в реальных условиях. Таким образом, получение обратной связи замыкает круг разработки научно обоснованной поведенческой интервенции, направленной на снижение заболеваемости ИППП.

Заключение

Основной вопрос, возникающий в связи с не вызывающей сомнений необходимостью широкого применения программ первичной профилактики ИППП, — как они могут быть внедрены в повседневную практику работы венерологических учреждений? Очевидно, что врачи-венерологи в рамках амбулаторного приема не имеют возможности осуществлять интервенции, направленные на коррекцию рискованного поведения. Для этого у них нет ни времени, ни ресурсов, ни необходимых знаний. Формирование мотивации и поведенческих навыков может быть осуществлено только специалистами, знакомыми с психологическими теориями бихевиоризма. Длительное удержание представителей целевой группы в профилактической программе, их индивидуальное сопровождение — сложная задача, требующая скоординированной работы мультидисциплинарной команды сотрудников.

Мультидисциплинарные профессиональные команды, включающие врачей (инфекциониста, нарколога, фтизиатра), психолога, специалиста по социальной работе, медицинскую сестру, «равного» консультанта, сегодня организованы на базе государственных центров по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. В структуру этих центров официально включены отделения медико-социальной реабилитации, где психологи и социальные работники оказывают необходимую помощь ВИЧ-инфицированным пациентам. Между тем не менее важным является социально-

психологическое сопровождение представителей других групп повышенного поведенческого риска заражения ИППП. Ранее высказывались идеи о необходимости организации и в венерологических учреждениях кабинетов психотерапии и психологической разгрузки с целью коррекции разнообразных психоземotionalных реакций больных ИППП в период диагностики заболевания и лечения, а также о необходимости адресных мер по повышению уровня сексуальной культуры среди широких слоев населения и в группах повышенного риска [9]. К сожалению, привлечение психологов и социальных работников к профилактической работе в венерологических учреждениях в настоящее время не практикуется.

Условия для создания мультидисциплинарной команды и реализации в ней пациент-центрированного подхода есть практически в каждом медицинском учреждении. Для этого не требуется большое помещение, дорогостоящее оборудование и значительное финансирование. В идеале мультидисциплинарная команда должна по составу специалистов охватывать все аспекты оказания комплексной помощи: медицинский, психологический, социальный. Однако при отсутствии социального работника и психолога их функции может взять на себя (на практике так зачастую и происходит) медицинская сестра — как специально обученная основам консультирования, так и обладающая природными коммуникативными способностями, способностью к эмпатии [10].

Мультидисциплинарный подход — это способ оказания наиболее полной и эффективной помощи пред-

ставителям групп повышенного риска, основанный на точной первичной и динамической диагностике проблем индивида, построении коллективом специалистов индивидуального плана сопровождения пациента, максимально содействующего восстановлению его соматического, психологического здоровья, утраченных социальных навыков и связей [10].

Работа специалистов в мультидисциплинарной команде, объединенной общим пациент-центрированным подходом, для них также имеет преимущества: происходит комплексная диагностика потребностей пациентов (медицинских, психологических, социальных); коллегиально решаются вопросы о наиболее актуальных проблемах, требующих первоочередного решения, и способах помощи пациенту; объединяются ресурсы специалистов «внутренней» сети медицинского учреждения и «внешней» сети служб, оказывающих помощь представителям уязвимых групп; пациент получает длительную, систематическую и всестороннюю поддержку, что позволяет формировать приверженность лечению; работа в мультидисциплинарной группе — способ профилактики профессионального «выгорания» специалистов [10]. Работа в мультидисциплинарной команде повышает профессионализм ее участников — занимаются ли они клинической, профилактической или научной деятельностью. Именно на стыке дисциплин, в плоскостях соприкосновения и взаимопроникновения теорий, методов и практических подходов к решению проблем и происходит развитие науки. ■

Литература

- Anderson R. M. The transmission dynamics of sexually transmitted diseases: the behavioral component. In: J. N. Wasserheit et al. (eds). Research issues in human behavior and sexually transmitted diseases in the AIDS era. Washington, D. C.: American Society for Microbiology 1991; 38—60.
- May R. M., Anderson R. M. Transmission dynamics of HIV infection. *Nature* 1987; 326 (6109): 137—142.
- Aral S. O. Determinants of STD epidemics: implications for phase appropriate intervention strategies. *Sex Transm Infect*, 2002; 78 (Suppl. 1): i3—i13.
- St. Louis M. E., Holmes K. K. Conceptual framework for STD/HIV prevention and control. In: K. K. Holmes et al. (eds). *Sexually Transmitted Diseases*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill 1999; 1239—1253.
- Prochaska J. O., DiClemente C. C. Toward a comprehensive model of change. In: W. R. Miller and N. Heather (eds). *Treating addictive behaviors: process of change*. New York: Plenum Press 1986; 3—27.
- Piper J. M. Prevention of sexually transmitted infections in women. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22 (4): 619—635.
- Wetmore C. M., Manhart L. E., Wasserheit J. N. Randomized controlled trials of interventions to prevent sexually transmitted infections: learning from the past to plan for the future. *Epidemiol Rev* 2010; 32 (1): 121—136.
- Gribble J. N., Miller H. G., Rodgers S. M., Turner C. F. Interview mode and measurement of sexual behaviors: methodological issues. *J Sex Res* 1999; 36 (1): 16—24.
- Zakharova M. A., Alekseeva R. S., Yarushina R. M., Syrneva T. A. Types of psychoemotional reactions in patients with sexually transmitted infections. *Vestn Dermatol Venerol* 2005; 6: 49. [Захарова М. А., Алексеева Р. С., Ярушина Р. М., Сырнева Т. А. Типы психоэмоциональных реакций у больных инфекциями, передаваемыми половым путем. *Вестн дерматол венерол* 2005; 6: 49.]
- Multi-professional approach to treatment and care for persons living with HIV/AIDS: practice of collaborative counseling and treatment. D. V. Ostrovsky (ed.). St. Petersburg, RPO «SPID info-vyaz» 2005; 212. [Мультипрофессиональный подход в лечении и уходе за людьми, живущими с ВИЧ/СПИДом: практика совместного консультирования и лечения. Под ред. Д. В. Островского. СПб: РОО «СПИД инфосвязь» 2005; 212.]

об авторах:

Т. В. Красносельских — д.м.н., доцент ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России

Е. В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Оценка прогностической значимости маркеров грибовидного микоза

А. С. Жуков¹, И. Н. Теличко², И. Э. Белоусова¹, А. В. Самцов¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 4»
197227, г. Санкт-Петербург, пр-т Сизова, д. 3

Грибовидный микоз — первичная лимфома кожи, характеризующаяся индолентным течением и благоприятным прогнозом, и только у небольшой части пациентов наблюдается агрессивное развитие с переходом в опухолевую стадию и внекожным распространением процесса. В обзоре представлены современные сведения о прогностических факторах, обнаружение которых позволит предсказать течение заболевания. Уделено внимание суммарной оценке показателей выживаемости на основании проведения TNMB-стадирования и расчета CLIP-индекса. Определение комбинации различных прогностических факторов позволит создать прогностические модели и на их основе выявлять пациентов с высоким риском прогрессии грибовидного микоза на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: **грибовидный микоз, прогноз, прогностические маркеры, выживаемость, риск прогрессии.**

Контактная информация: md.zhukov@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 20—26.

Assessment of prognostic predictive value at the mycosis fungoides

A.S. Zhukov¹, I.N. Telichko², I.E. Belousova¹, A.V. Samcov¹

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, St. Petersburg, 194044, Russia

² Dermatovenerologic dispensary No. 4
Prospekt Sizova, 3, St. Petersburg, 197227, Russia

Mycosis fungoides is a primary skin lymphoma characterized with indolent disease course and favorable prognosis. Only at some patients one can observe aggressive development of the disease to malignant stage with the extracutaneous outspread. The modern data about the prognostic factors are presented in the review. Disclosure of these factors allows to forecast the course of disease. There is given attention to integral estimation of survival rates on the ground of TNMB-staging and estimation of the CLIP-index. Definition of combination of different prognostic factors would allow to create prognostic models enabling to diagnose on the early stages of disease the patients with high risk of progression of mycosis fungoides.

Key words: **mycosis fungoides, prognosis, prognostic markers, survival rates, risk of disease progression.**

Corresponding author: md.zhukov@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 20—26.

■ Грибовидный микоз (ГМ) является самой распространенной формой Т-клеточных лимфом кожи. Заболевание встречается в любом возрасте с преобладанием в группах старше 50 лет. В классическом варианте оно проявляется тремя стадиями: пятнистой, бляшечной и опухолевой.

В большинстве случаев болезнь протекает индолентно и существенно не влияет на качество и продолжительность жизни. Так, доля пациентов с I стадией составляет 85%, а риск прогрессии в опухолевую стадию достигает не более 2% [1]. Кроме того, установлено, что десятилетняя выживаемость для больных с IA стадией составляет 95%, с IB стадией — 85% [2], а для внекожного распространения болезни требуются многие годы и десятилетия [3]. Только у 15—20% больных ГМ является основной причиной смерти [4].

При некоторых онкологических заболеваниях выявлены различные маркеры (клинические, гистологические, иммунологические), которые позволяют прогнозировать его течение. Например, давно вошло в повседневную практику определение АФП — альфа-фетопротеина — маркера гепатоцеллюлярного рака печени; ПСА — простатического специфического антигена — онкомаркера рака предстательной железы или СА-125 — маркера рака яичников, которые применяют как для определения прогноза болезни, так и для планирования терапии. Есть и другие, менее известные примеры: установлено, что увеличение плотности зрелых дендритных клеток в очаге поражения с маркером DC-LAMP+ у больных меланомой коррелирует с отсутствием метастазов в лимфатических узлах [5], а повышенная экспрессия незрелых дермальных DC-SIGN/209+ дендритных клеток ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при остром лимфобластном лейкозе [6].

На настоящий момент в мировой литературе накоплен большой объем сведений о клинических, биохимических и патоморфологических факторах, влияющих на прогноз ГМ. Для их оценки с целью дальнейшей разработки прогностических моделей мы предприняли попытку систематизации разрозненных и хаотичных данных, представленных в литературе.

Маркеры, выявляемые на основе эпидемиологических и клинических данных

Сделать предварительную оценку прогноза ГМ можно уже на основании проведения общеклинического обследования пациента. Доказано, что пожилой возраст, мужской пол, темный цвет кожи и наличие лимфаденопатии являются неблагоприятными прогностическими факторами болезни [4, 7, 8].

Известно, что у ГМ имеется огромное количество так называемых вариантов, или форм заболевания (петжеоидный ретикулез, синдром гранулематозной вялой кожи и т. д.), которые различают по показателю выживаемости и ответу на проводимое лечение. На-

пример, установлено, что пойкилодермический, гипопигментный вариант и ГМ, ассоциированный с лимфоматоидным папулезом, протекают более благоприятно [7]. При этих вариантах отмечаются повышение общей выживаемости, болезнь-обусловленной выживаемости и снижение риска прогрессии заболевания [9]. С другой стороны, фолликулярный вариант ГМ протекает агрессивно, характеризуется неблагоприятным прогнозом (пятилетняя выживаемость — 80%, а при классическом течении — 88%) [3, 7]. Реакция на топическую терапию плохая даже в начальной стадии заболевания, у большинства пациентов поражаются лимфатические узлы и внутренние органы, у 1/3 больных развивается крупноклеточная трансформация.

Отсутствие полной ремиссии после первого курса терапии ГМ является одним из наиболее важных факторов, определяющих неблагоприятный прогноз заболевания [10].

Гистологические и иммуногистохимические маркеры

У пациентов с ГМ могут развиваться морфологические изменения, заключающиеся в появлении в дермальном инфильтрате крупных лимфоидных клеток. Крупноклеточная трансформация может возникать как в бляшечной, так и в опухолевой стадии. В настоящее время используются следующие критерии ее диагностики: наличие, по крайней мере, в одном кожном срезе крупных лимфоидных клеток (с диаметром ядра, более чем в 4 раза превышающим диаметр малого лимфоцита), составляющих не менее 25% от всего лимфоидного инфильтрата или образующих крупные скопления. Выявление крупноклеточной трансформации в коже больных ГМ существенно снижает показатели выживаемости таких пациентов [7, 9, 11, 12].

Кроме того, в исследовании E. Vonderheid и соавт. установлены следующие неблагоприятные прогностические факторы: крупные микроабсцессы Потрие (содержащие 10 и более лимфоидных клеток) и атипичные лимфоциты в дермальном инфильтрате. Учитывая, что определение степени атипичности лимфоцитов достаточно субъективно, необходимо отметить, что авторы к данной категории относили лимфоциты с гиперхромными и везикулярными ядрами [2].

Дендритные клетки (Langerin+, CD1a+ клетки и др.), составляющие околоопухолевый инфильтрат, регулируют баланс между иммунным ответом и иммунологической толерантностью, что определяет их значение в развитии опухоли. Обнаружены ассоциации между степенью зрелости, количеством субпопуляций дендритных клеток и прогнозом ряда онкологических заболеваний. K. Meissner и соавт. установили положительную корреляционную связь между количеством клеток Лангерганса и выживаемостью пациентов с ГМ, выявив более благоприятные показатели при увеличении количества CD1a+ клеток в эпидермисе [13].

Изучая дендритные клетки, исследователи не нашли ассоциаций между количеством langerin+ или CD1a+ клеток и возрастом, полом, ответом на терапию, но в то же время обнаружили прямую зависимость между количеством дермальных дендритных клеток и стадией заболевания [14—17].

Кроме дендритных клеток в патогенез лимфом кожи вовлечены foxp3+ Т-регуляторные клетки [18]. Они являются специализированной субпопуляцией Т-лимфоцитов, которая обладает иммуносупрессорными свойствами. Foxp3+ клетки поддерживают гомеостаз иммунной системы, подавляя избыточную активность эффекторных Т-клеток в реакциях с чужеродными антигенами. Увеличение выживаемости больных ГМ ассоциировано с повышенным содержанием Т-регуляторных клеток в пораженной коже [19]. В работе I. Fried и L. Cerroni представлено наблюдение пациента, у которого установлена положительная корреляционная связь между повышенным содержанием foxp3+ клеток в дерме и длительным благоприятным течением заболевания [20].

CD8+ клетки в кожных высыпаниях больных ГМ активируются и экспрессируют цитотоксические протеины, проявляющие противоопухолевые свойства. Отмечается более низкое процентное содержание CD8+ клеток в дермальном инфильтрате у больных с опухолевой стадией по сравнению с бляшечной. Считается, что CD8+ клетки в высыпаниях больных ГМ элиминируются Fas-лигандами, экспрессируемыми неопластическими Т-лимфоцитами. При определении иммунофенотипа опухолевых клеток обнаружено, что наличие менее чем 20% CD8+ клеток в дермальном инфильтрате ассоциировано с ухудшением прогноза болезни [21].

Повышение пролиферативной активности клеток является отличительным признаком большинства злокачественных опухолей. В качестве маркеров клеточной пролиферации в настоящее время используют протеин Ki-67, циклин D1 и белок MCM (Mini Chromosome Maintenance protein) [22]. В ходе исследований обнаружено, что повышенный уровень экспрессии маркера MCM-3 ассоциирован с более частыми рецидивами и внекожным распространением процесса, а увеличение экспрессии маркеров Ki-67 и MCM-3 коррелирует с уменьшением периода выживаемости больных ГМ [23].

Кроме детекции фенотипа опухолевых лимфоцитов исследуются белковые и углеводные соединения, экспрессирующиеся на поверхности этих клеток. В ряде работ изучен гетеродимерный гликопротеид — кластерин, который экспрессируется опухолевыми клетками у больных с лимфопрлиферативными заболеваниями. Установлено, что повышение экспрессии кластерина у пациентов с ГМ ассоциировано со снижением показателей выживаемости [24].

Биохимические маркеры ГМ

Выявление биохимических маркеров относится к наиболее дешевым, быстрым по времени проведения и наименее трудоемким методам, применяемым для определения прогноза болезней.

Отмечено, что уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), β_2 -микроглобулина и иммуноглобулина E (IgE) является независимым прогностическим маркером у пациентов с ГМ.

Установлено, что увеличение уровня ЛДГ и IgE выше нормативных показателей в сыворотке крови является независимым предиктором уменьшения общей выживаемости и увеличения риска прогрессии заболевания [2, 7, 9].

Известно, что уровень β_2 -микроглобулина увеличивается при опухолях лимфоидной ткани. R. Talpur и соавт. показано, что при уровне β_2 -микроглобулина в сыворотке крови более 1,8 мг/л определяются снижение медианы выживаемости и увеличение риска прогрессии ГМ [9].

Кроме того, установлено, что определение повышенного уровня растворимого интерлейкина-2 (IL-2) в сыворотке крови является высокоспецифичным показателем для неблагоприятного течения ГМ [25].

Цитогенетические маркеры

Активное развитие цитогенетических методов исследования позволило выявить новые звенья патогенеза ГМ и, как следствие, выделить значимые прогностические маркеры [26].

Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило установить, что обнаружение идентичного клона лимфоидных клеток в крови и коже ассоциировано с ухудшением прогностических показателей у больных ГМ [27].

Усовершенствованным видом ПЦР является ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Данный метод позволяет исследовать экспрессию отдельных генов, превращая РНК в комплементарную ДНК для дальнейшего изучения. Применяя ОТ-ПЦР, E. Litvinov и соавт. установили, что экспрессия гена CDKN1C ассоциирована с благоприятным прогнозом заболевания, в то время как увеличение экспрессии гена ANI1 связано с агрессивным течением болезни [28]. В сходной работе улучшение прогноза у больных с ГМ было ассоциировано с инактивацией гена CDKN2A-CDKN2B [29].

Открытием последних лет стал количественный анализ экспрессии генов (Gene expression profiling), позволяющий измерять активность (экспрессию) тысячи генов одновременно для создания глобальной картины клеточной активности. С помощью данного метода исследования J. Shin и соавт. удалось выделить три кластера генов, имеющих прогностическое значение для течения ГМ [30]. Установлено, что снижение выживаемости пациентов отмечалось при выявлении генов, связанных с Т-клеточной активацией,

хомингом и передачей сигналов фактора некроза опухолей, которые отнесли к первому кластеру генов. Ограниченные формы заболевания и дальнейшее благоприятное течение ассоциированы с генами, активирующими пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, которые выделили во второй кластер генов. Значения промежуточных показателей выживаемости оказались у пациентов с генами, вовлеченными в функционирование кератиноцитов и WNT сигнальную систему, которые объединили в третий кластер [30].

Применение сравнительной геномной гибридизации (Comparative Genomic Hybridization — CGH) позволило установить прогностически значимые изменения генетического материала у больных ГМ. Показано, что хромосомная нестабильность генома, которая проявляется в потере или приобретении участков хромосом, будет свидетельствовать об уменьшении продолжительности жизни таких пациентов [31]. Кроме того, в исследовании W. Lin и соавт. было выявлено, что амплификации на 4q12 (включающая KIT), 7p11.2 (включающая EGFR) и 17q25.1 могут быть ассоциированы с рефрактерностью к проводимой терапии у больных ГМ. Определение данных молекулярных изменений до начала лечения будет способствовать выбору терапевтической тактики у таких пациентов [32].

Суммарная оценка прогноза ГМ (TNMB-стадирование и CLIP-индекс)

Для большинства лимфопрролиферативных заболеваний ведущими прогностическими маркерами считаются цитогенетические и лабораторные показатели. В то же время для определения прогноза у пациентов с ГМ наиболее актуальным является

определение стадии заболевания по специальной схеме TNMB-стадирования, которую используют для риск-адаптированного подхода в лечении больных (табл. 1) [33].

Для проведения TNMB-стадирования и дальнейшей оценки показателей выживаемости необходимо определить распространенность и вид высыпаний (Т), наличие поражения лимфатических узлов (N) и висцеральных органов (M) и количество клеток Сезари в периферической крови (B).

Стадирование проводится согласно рекомендациям ISLE-EORTC, которые отражены в Российских рекомендациях по лечению кожных и венерических больных [34, 35].

Кроме TNMB-стадирования актуальным на сегодня является Международный прогностический индекс лимфом кожи — Cutaneous Lymphoma International Prognostic index (CLIPi). Известно, что для ранних стадий ГМ неблагоприятными маркерами являются мужской пол, возраст старше 60 лет, наличие бляшек, вовлечение в процесс волосяных фолликулов и лимфатических узлов (стадия N1 и выше). Для поздних стадий к неблагоприятным факторам относятся мужской пол, возраст старше 60 лет, вовлечение крови (B1/B2), лимфатических узлов (N2/N3) и висцеральных органов. При разработке Международного прогностического индекса лимфом кожи была проведена систематизация сведений по уровню риска в зависимости от количества выявленных неблагоприятных маркеров: 0—1 фактор — низкий риск, 2 фактора — средний риск, 3—5 факторов — высокий риск. Для каждого уровня рассчитаны значения общей выживаемости (OS) и риска прогрессии заболевания (RDP) для больных с ранними и поздними стадиями ГМ [36]. Напри-

Таблица 1 Показатели выживаемости пациентов и риска прогрессии заболевания в зависимости от стадии ГМ [34]

Стадия	TNMB-классификация				Медиана OS, годы	10 лет		
	T	N	M	B		OS, %	DSS, %	RDP, %
IA	1	0	0	0,1	35,5	88	95	12
IB	2	0	0	0,1	21,5	70	77	38
IIA	1,2	1	0	0,1	15,8	52	67	33
IIB	3	0—2	0	0,1	4,7	34	42	58
IIIA	4	0—2	0	0	4,7	37	45	62
IIIB	4	0—2	0	1	3,4	25	45	73
IVA ₁	1—4	0—2	0	2	3,8	18	20	83
IVA ₂	1—4	3	0	0—2	2,1	15	20	80
IVB	1—4	0—3	1	0—2	1,4	18 (5 л.)	18 (5 л.)	82 (5 л.)

Примечание. OS (overall survival) — общая выживаемость; DSS (disease-specific survival) — болезнь-обусловленная выживаемость; RDP (risk of disease progression) — риск прогрессии заболевания.

Таблица 2 Сводные сведения по прогностически значимым маркерам прогноза ГМ

Группа	Маркеры неблагоприятного прогноза	Маркеры благоприятного прогноза
Варианты течения ГМ	Фолликулярный вариант ГМ	Пойкилодермический вариант ГМ Гипопигментный вариант ГМ ГМ, ассоциированный с лимфоматоидным папулезом
Эпидемиологические и клинические данные	Пожилый возраст Мужской пол Темный цвет кожи Лимфаденопатия Отсутствие полной ремиссии после первого курса терапии	
Гистологические и иммуногистохимические маркеры	Крупноклеточная трансформация Наличие больших микроабсцессов Потрие (10 и более клеток) Наличие атипичных клеток в дермальном инфильтрате Повышение экспрессии маркеров Ki-67 и MCM-3 Наличие менее чем 20% CD8+ клеток в дермальном инфильтрате — экспрессия кластерина опухолевыми клетками Увеличение уровня экспрессии MCM-3 и Ki-67	Увеличение количества CD1a+ клеток в эпидермисе Повышение содержания Т-регуляторных клеток в пораженной коже
Биохимические маркеры	Увеличение уровня ЛДГ, растворимого IL-2, β_2 -микроглобулина, IgE в сыворотке крови	
Цитогенетические маркеры	Экспрессия гена ANI1 Экспрессия кластерина Хромосомная нестабильность генома — амплификации на 4q12 (включающая KIT), 7p11.2 (включающая EGFR) и 17q25.1	Экспрессия гена CDKN1C Инактивация гена CDKN2A-CDKN2B

мер, 10-летняя общая выживаемость (OS) у больных с ранними стадиями ГМ составляет при низком риске 90,3%, среднем — 76,2% и высоком — 48,9% [36].

Сводные сведения по прогностически значимым маркерам представлены в табл. 2.

Заключение

На настоящий момент данные о прогностических факторах ГМ являются разрозненными, не репрезентативными и не позволяют рассчитать влияние сочетанных маркеров на прогноз развития заболевания.

Наиболее доступным на сегодняшний день является оценка течения ГМ на основании TNMB-стадирования. Проведена стратификация риска прогрессии и показателей выживаемости в зависимости от стадии болезни. Наиболее важными прогностическими параметрами являются стадия заболевания на момент установления диагноза, отсутствие полной ремиссии после первого курса терапии, возраст и раса пациента, а также уровень ЛДГ в сыворотке крови.

Зная особенности течения различных форм болезни, можно предвидеть, что у пациента с фолликулярным вариантом заболевание будет хуже реагировать на наружную терапию ввиду более глубокого расположения опухолевых клеток. Наличие у больных пойкилодермического или гипопигментного варианта позволяет прогнозировать благоприятное течение болезни.

При оценке биохимических показателей выявления повышенного уровня β_2 -микроглобулина, IgE в сыворотке крови свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания.

Наличие крупноклеточной трансформации является важным фактором прогноза ГМ, существенно ухудшающим показатели выживаемости. Оценка иммуногистохимических показателей также приобретает все большее значение [37]. Особенно ценными являются определение уровня пролиферативной активности опухолевых клеток и расчет популяций дендритных клеток, что может отражать активность опухолевого процесса.

За последние годы наибольшее развитие получило изучение цитогенетических маркеров. Были предприняты попытки дифференцировать их по уровню значения для прогноза ГМ, что позволило определять показатели выживаемости больных на основании анализа экспрессируемых генов.

Перспективным является математическая оценка прогностической значимости каждого фактора, а также их совместного влияния на различные показатели течения заболевания. Прогнозирование хода и ответа на терапию больных с ГМ позволит заранее предсказать активность процесса и спланировать лечение.

Значение большинства молекулярно-биологических маркеров требует их дальнейшего изучения для применения в качестве прогностических показателей.

Определение сочетаний различных прогностических факторов может быть полезным для создания прогностических моделей и на их основе выявления пациентов с ранними стадиями ГМ и высоким риском прогрессии заболевания. ■

Литература

1. Quaglino P., Pimpinelli N., Berti E., Calzavara-Pinton P., Alfonso Lombardo G., Rupoli S., Alaibac M., Bottoni U., Carbone A., Fava P., Fimiani M., Mamusa A. M., Titti S., Zinzani P. L., Bernengo M. G.; Gruppo Italiano Linfomi Cutanei. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer* 2012 Dec 1; 118 (23): 5830—9.
2. Vonderheid E. C., Pavlov I., Delgado J. C., Martins T. B., Telang G. H., Hess A. D., Kadin M. E. Prognostic factors and risk stratification in early mycosis fungoides. *Leuk Lymphoma* 2014 Jan; 55 (1): 44—50.
3. Willemze R., Jaffe E. S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S. H., Ralfkiaer E., Chimenti S., Diaz-Perez J. L., Duncan LM, Grange F., Harris N. L., Kempf W., Kerl H., Kurrer M., Knobler R., Pimpinelli N., Sander C., Santucci M., Sterry W., Vermeer M. H., Wechsler J., Whittaker S., Meijer C. J. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005 May 15; 105 (10): 3768—85.
4. Zackheim H. S., Amin S., Kashani-Sabet M., McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999 Mar; 40 (3): 418—25.
5. Elliott B., Scolyer R. A., Suci S., Lebecque S., Rimoldi D., Gugerli O. et al. Long-term protective effect of mature DC-LAMP+ dendritic cell accumulation in sentinel lymph nodes containing micrometastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3825—3830.
6. Jovanovich M. P., Jakovich L., Bogdanovich A., Markovich O., Martinovich V. C., Mihaljević B. Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki-67-positive tumor cells. *Vojnosanit Pregl* 2009 Sep; 66 (9): 738—43.
7. Agar N. S., Wedgeworth E., Crichton S. et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: Validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4730—4739.
8. Sun G., Berthelot C., Li Y., Glass D. A. 2nd, George D., Pandya A., Kurzrock R., Duvic M. Poor prognosis in non-Caucasian patients with early-onset mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2009 Feb; 60 (2): 231—5.
9. Talpur R., Singh L., Daulat S., Liu P., Seyfer S., Trynosky T. et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5051—60.
10. Kim Y. H., Liu H. L., Mraz-Gernhard S., Varghese A., Hoppe R. T. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*. 2003 Jul; 139 (7): 857—66.
11. Diamandidou E., Colome M., Fayad L., Duvic M., Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 914—24.
12. Diamandidou E., Colome-Grimmer M., Fayad L., Duvic M., Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998; 92: 1150—9.
13. Meissner K., Loning T., Rehenpenning W. Epidermal Langerinerhans cells and prognosis of patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *In Vivo* 1993; 7: 277—280.
14. Goteri G., Filosa A., Mannello B., Stramazotti D., Rupoli S., Leoni P., Fabris G. Density of neoplastic lymphoid infiltrate, CD8+ T cells, and CD1a+ dendritic cells in mycosis fungoides. *J Clin Pathol* 2003 Jun; 56 (6): 453—8.
15. Schlapbach C., Ochsenbein A., Kaelin U., Hassan A. S., Hunger R. E., Yawalkar N. High numbers of DC-SIGN+ dendritic cells in lesional skin of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010 Jun; 62 (6): 995—1004.
16. Schwingshackl P., Obermoser G., Nguyen V. A., Fritsch P., Sepp N., Romani N. Distribution and maturation of skin dendritic cell subsets in two forms of cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Acta Derm Venereol* 2012 May; 92 (3): 269—75.
17. Zhukov A. S., Belousova I. E., Khairutdinov V. R., Samtsov A. V. Rol' langerinopozitivnih i CD83+ kletok v patogeneze gribovidnogo mikroza. *Vestn dermatol venerol* 2013; (4): 38—43.
18. Zhukov A. S., Belousova I. E., Samtsov A. V. Foxp3+ T-lymphocytes in the pathogenesis of mycosis fungoides. *Vestn dermatol venerol* 2014; 5: 68—72.
19. Gjerdrum L. M., Woetmann A., Odum N., Burton C. M., Rossen K., Skovgaard G. L., Ryder L. P., Ralfkiaer E. FOXP3+ regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with disease stage and survival. *Leukemia* 2007 Dec; 21 (12): 2512—8.
20. Fried I., Cerroni L. FOXP3 in sequential biopsies of progressive mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2012 May; 34 (3): 263—5.
21. Olsen E. A., Whittaker S., Kim Y. H., Duvic M., Prince H. M., Lessin S. R. et al. Clinical endpoints and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2598—607.
22. Zhukov A. S., Belousova I. E., Khairutdinov V. R., Telichko I. N., Samtsov A. V. Level of the proliferative activity of lymphocytes in case of mycosis fungoides and plaque parapsoriasis. *Vestn dermatol venerol* 2014; 1: 30—36.
23. Jankowska-Konsur A., Kobierzycki C., Reich A., Grzegorzolka J., Maj J., Dziegiel P. Expression of MCM-3 and MCM-7 in Primary Cutaneous T-cell Lymphomas. *Anticancer Res* 2015 Nov; 35 (11): 6017—26.
24. Tobisawa S., Honma M., Ishida-Yamamoto A., Saijo Y., Iizuka H. Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sezary syndrome: clusterin expression as a novel prognostic factor. *J Dermatol Sci* 2013 Sep; 71 (3): 160—6.
25. Eklund Y., Aronsson A., Schmidtchen A., Relander T. Mycosis Fungoides: A Retrospective Study of 44 Swedish Cases. *Acta Derm Venereol* 2016 Jun 15; 96 (5): 669—73.
26. Zhukov A. S., Belousova I. E., Samtsov A. V. Immunological and molecular genetic mechanisms of the development of mycosis fungoides. *Vestn dermatol venerol* 2015; 4: 42—50.
27. Fraser-Andrews E. A., Woolford A. J., Russell-Jones R., Seed P., Whittaker S. J. Detection of a peripheral blood T cell clone an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 117—21.
28. Litvinov I. V., Kupper T. S., Sasseville D. *Exp Dermatol*. The role of AHI1 and CDKN1C in cutaneous T-cell lymphoma progression 2012 Dec; 21 (12): 964—6.
29. Laharanne E., Chevret E., Idrissi Y. et al. CDKN2A-CDKN2B deletion defines an aggressive subset of cutaneous T-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2010; 23: 547—558.
30. Shin J., Monti S., Aires D. J., et al. Lesional gene expression profiling in cutaneous T-cell lymphoma reveals natural clusters associated with disease outcome. *Blood* 2007; 110: 3015—3027.
31. Salgado R., Servitje O., Gallardo F., et al. Oligonucleotide array-CGH identifies genomic subgroups and prognostic markers for tumor stage mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1126—1135.
32. Lin W. M., Lewis J. M., Filler R. B., Modi B. G., Carlson K. R., Reddy S., Thornberg A., Sakseena G., Umlauf S., Oberholzer P. A., Karpova M., Getz G., Mane S., Garraway L. A., Dummer R., Berger C. L., Edelson R. L., Girardi M. Characterization of the DNA copy-number genome in the blood of cutaneous T-cell lymphoma patients. *J Invest Dermatol* 2012 Jan; 132 (1): 188—97.
33. Wilcox R. A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014 Aug; 89 (8): 837—51.

34. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713–1722.
35. Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: prof. Poddubnaya I. V., prof. Savchenko V. G. M: MMA MediaMedica 2014; 128.
36. Benton E. C., Crichton S., Talpur R. et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2859—2868.
37. Zhukov A. S., Belousova I. E., Samtsov A. V. Immunohistochemistry method and diagnostics of mycosis fungoides. *Vestn dermatol venerol* 2014; 2: 38—46.

об авторах:

А. С. Жуков — младший научный сотрудник научной роты ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

И. Н. Теличко — д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер №4»

И. Э. Белоусова — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

А. В. Самцов — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Ассоциативная связь клинических проявлений вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек с антигенами гистосовместимости первого класса

С. В. Кошкин¹, Т. В. Чермных¹, Г. А. Зайцева², А. Л. Евсева¹, В. В. Рябова¹

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России
610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

² ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72

Обследованы 60 больных с различной клинической симптоматикой вторичного сифилиса (язвенные шанкры, пустулезные сифилиды, гипертрофические папулы, распространенная лейкодерма и алопеция) с целью изучения характера распределения антигенов гистосовместимости I класса у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых. Установлено наличие ассоциативной связи между характером распределения антигенов гистосовместимости I класса и различными клиническими проявлениями у больных вторичным сифилисом.

Ключевые слова: **вторичный сифилис, HLA-антигены I класса.**

Контактная информация: koshkin_sergei@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 27—33.

Associative link of clinical manifestations of the secondary syphilis of skin and mucosa with histocompatibility antigens Class I

S. V. Koshkin¹, T. V. Chermnyh¹, G. A. Zajceva², A. L. Evseeva¹, V. V. Ryabova¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
K. Marx Street, bldg 112, Kirov, 610027, Russia

² Federal State Budget of Science Institution "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency"
Krasnoarmeyskaya str., bldg 72, Kirov, 610027, Russia

Sixty patients with different clinical symptoms of secondary syphilis (ulcer chancres, pustular syphilis, hypertrophic papules, widespread leukoderma and alopecia) were examined in order to study the distribution pattern of histocompatibility antigens of the first class in patients with secondary syphilis of the skin and mucous membranes.

As a result of the study, the presence of an associative relationship between the distribution pattern of histocompatibility antigens of the first class and various clinical manifestations in patients with secondary syphilis was established.

Key words: **secondary syphilis, HLA-antigens of the first class.**

Corresponding author: koshkin_sergei@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 27—33.

■ Сифилис на современном этапе является заболеванием с высокой медико-социальной значимостью и, несмотря на его широкую известность и изученность, до сих пор характеризуется высокой заболеваемостью и трудностями в диагностике и лечении. В некоторой степени это, возможно, связано с возрастанием числа эпидемиологически опасных ранних скрытых, а также поздних форм, в том числе нейро- и висцерального сифилиса [1, 2]. Кроме того, наблюдается увеличение частоты атипичных и осложненных форм твердого шанкра и числа больных с изолированными проявлениями сифилитической инфекции [3—7].

После открытия *Treponema pallidum* как возбудителя сифилиса многие ученые стали искать причину полиморфизма клинических проявлений болезни в возможной вариабельности возбудителя. Уже более века бытует мнение о существовании дермато-, нейро-, вазо- и гепатотропных штаммов этого микроорганизма [8—10]. Вместе с тем была выявлена зависимость клинических проявлений заболевания от конституциональных характеристик индивида [8, 11, 12]. При взаимодействии макро- и микроорганизма (возбудителя заболевания) исход болезни во многом зависит от иммунологической реактивности первого. Она определяет не только возникновение, но и особенности клинического течения заболевания [13]. Известно, что способность организма человека реагировать на какой-либо определенный антиген, а также выраженность иммунного ответа генетически детерминированы. Установлено, что гены, контролирующие силу иммунного ответа, находятся в тесной связи с антигенами гистосовместимости — human leukocyte antigens — HLA [14—17]. Исследованиями отечественных и зарубежных авторов показано, что различия в характере иммунного реагирования на антигенное воздействие зависят от HLA-фенотипа [18, 19], в том числе имеются данные о наличии ассоциации между особенностями течения сифилитической инфекции и определенными HLA I класса [20—24]. В работе М. Б. Дрождиной и соавт. показано, что замедленная негативация серологических реакций у больных сифилисом ассоциируется с гаптоглобином типа 1—1, антигенным сочетанием HLA-B7B18, специфичностью DRB1*10 (у мужчин). В то же время авторами не выявлено особенностей в распределении эритроцитарных антигенов системы АВ0 у данной категории больных [25].

Цель настоящей работы заключалась в изучении характера распределения антигенов гистосовместимости I класса у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек.

Объект исследования и методы

Антигены HLA I класса были идентифицированы в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте с набором гистотипирующих сывороток (ЗАО «Гисанс», г. Санкт-Петербург) у больных вторичным си-

филисом, находившихся на стационарном лечении в Кировском областном кожно-венерологическом диспансере. Клинические проявления характеризовались наличием язвенных шанкров, розеолезных, папулезных и пустулезных сифилидов, гипертрофических папул, распространенной лейкодермы и алопеции. Всего обследовано 60 пациентов (общая группа), в том числе 32 мужчины, 28 женщин, 16 больных с проявлениями, характерными для вторичного свежего сифилиса: язвенные шанкры на фоне розеолезных и папулезных элементов, 44 больных с проявлениями, характерными для рецидивного сифилиса: гипертрофические папулы, лейкодерма, алопеция, пустулезные высыпания, из них 14 с распространенной сифилитической лейкодермой, 13 с алопецией. Группу сравнения составили 795 практически здоровых доноров той же популяции населения.

Статистическую обработку для установления существенности различий в характере распределения антигенов проводили с использованием критерия Пирсона — χ^2 . Для определения степени ассоциации вариантов клинических проявлений сифилитической инфекции с HLA вычисляли показатель относительного риска (RR). Расчет названного показателя, определяющего степень ассоциации иммуногенетического параметра с предрасположенностью или резистентностью к какой-либо патологии, широко используется в популяционной генетике, в частности в ее разделе «HLA и болезни» [27—29].

Расчет RR осуществляется по формуле

$$RR = \frac{f_n \cdot (1 - f_k)}{f_k \cdot (1 - f_n)}$$

где f_n — частота встречаемости антигена в исследуемой группе (в десятичных дробях);

f_k — частота встречаемости того же антигена в группе сравнения (в десятичных дробях).

Показатель RR обнаруживает, насколько чаще конкретное заболевание (симптом) выявляется у лиц, имеющих данный HLA-антиген, по сравнению с теми, у кого он отсутствует. При нулевом значении одного из составляющих величину RR рассчитывают по формуле J. Haldane [28].

Силу положительной ($RR > 2$) или отрицательной ($RR < 1$) ассоциаций рассчитывали по формулам этиологической и превентивной фракций (EF и PF). Этиологическую фракцию (EF), характеризующую силу положительной ассоциации, рассчитывают при значении $RR > 2,0$ по формуле A. Svejgaard, L. Ryder [28]:

$$EF = \frac{RR - 1}{RR} \cdot F,$$

где F — частота встречаемости антигена, выраженная в десятичных дробях.

Таблица 1 Распределение некоторых HLA-антигенов и их внутрилокусных сочетаний у больных вторичным сифилисом (общая группа)

HLA	Частота выявления антигенов в обследованных группах				χ^2	p	RR
	здоровые ($n = 795$)		больные (общая группа; $n = 60$)				
	абс.	%	абс.	%			
A10	130	16,3	5	8,3	2,1	> 0,05	0,5
A19	104	13,1	10	16,6	0,4	> 0,05	1,3
B5	92	11,6	11	18,3	1,8	> 0,05	1,7
B8	102	12,8	3	5,0	2,5	> 0,05	0,4
B5B7	14	1,8	5	8,3	8,3	< 0,001	5,1
B5B22	1	0,1	2	3,3	8,5	< 0,001	27,4
B13B35	15	1,9	4	6,7	3,9	< 0,05	3,7

Превентивную фракцию (PF), отражающую силу отрицательной ассоциации, определяют при значении $RR < 1,0$ по формуле [28]

$$PF = \frac{(1 - RR) \cdot F}{RR \cdot (1 - F) + F},$$

где F — частота антигена, выраженная в десятичных дробях.

При одинаковых величинах RR значение EF будет больше в том случае, когда связанный с развитием заболевания HLA-маркер имеет большее распространение в популяции населения. Показатель PF характеризует превентивные свойства определенного HLA-антигена также на популяционном уровне.

Результаты

При анализе результатов типирования лейкоцитов периферической крови по HLA не получено достоверных различий в частоте встречаемости антигенов у больных общей группы в сравнении с результатами у здоровых лиц. Учитывая, что ценную информацию о предрасположенности людей к различным заболеваниям могут дать не только отдельные антигены, но и их сочетания, проанализировали частоту встречаемости внутрилокусных и межлокусных ассоциаций антигенов. Выявлена более высокая частота встречаемости фенотипических сочетаний HLA-B5B7, HLA-B5B22 и HLA-B13B35 у больных общей группы. Если среди здоровых лиц фенотип HLA-B5B7 встречался у 1,8%, то в общей группе больных идентифицирован у 8,3% ($\chi^2 = 8,3; p < 0,001; RR = 5,1; EF = 0,07$); частота выявления HLA-B5B22 составила 0,1% против 3,3% ($\chi^2 = 8,5; p < 0,001; RR = 27,4; EF = 0,03$), а частота комбинации HLA-B13B35 составила 1,9% у здоро-

вых против 6,7% у больных ($\chi^2 = 3,9; p < 0,05; RR = 3,7; EF = 0,05$). Установлено, что частота гаплотипических сочетаний HLA-A11B15, HLA-A19B5, HLA-A19B13, HLA-A19B35, HLA-A28B15 у больных значительно превышала таковую у здоровых: 2,2 против 0,4%; 4,0 против 0,4%; 3,1 против 0,9%; 2,7 против 0,4% и 2,5 против 0,1% соответственно. Показатели RP представлены в табл. 1 и 2.

Анализ частоты распределения HLA у больных сифилисом в зависимости от пола в сравнении с результатами у здоровых лиц выявил более низкую частоту встречаемости гаплотипических сочетаний HLA-A1B8 (0,7 против 5,2%; $RR = 0,1$), HLA-A3B7 (0,2 против 6,9%; $RR = 0,1$) и HLA-A11B35 (0,9 против 1,7%; $RR = 0,5$), более высокую частоту комбинаций HLA-A11B15 ($RR = 3,0$), HLA-A19B5 ($RR = 4,0$), HLA-A19B7 ($RR = 7,0$)

Таблица 2 Распределение межлокусных сочетаний HLA-антигенов у больных вторичным сифилисом (общая группа)

Гаплотип	Частота выявления антигенов в обследованных группах, %		RR
	здоровые ($n = 795$)	больные (общая группа; $n = 60$)	
A1B8	5,2	0,7	0,1
A3B7	6,9	3,6	0,5
A11B15	0,4	2,2	5,6
A19B5	0,4	4,0	10,4
A19B13	0,9	3,1	3,5
A19B35	0,4	2,7	6,9
A28B15	0,1	2,5	25,6

Таблица 3 Распределение HLA-антигенов и их сочетаний у больных вторичным сифилисом в зависимости от пола

HLA и их комбинации	Частота выявления антигенов в обследованных группах								
	здоровые (n = 795)	больные (общая группа)							
		мужчины (n = 32)				женщины (n = 28)			
	%	%	χ^2	p	RR	%	χ^2	p	RR
B5	11,6	21,9	2,2	> 0,05	2,1	14,3	0,1	> 0,05	1,3
B35	24,8	37,5	2,0	> 0,05	1,8	10,7	2,2	> 0,05	0,4
B5B7	1,8	12,5	12,0	< 0,001	8,0	3,6	0,1	> 0,05	2,1
B5B22	0,1	3,1	2,4	> 0,05	25,6	3,6	2,9	> 0,05	29,4
B13B35	1,9	9,4	5,0	< 0,05	5,4	3,6	0,1	> 0,05	1,9
A1B8	5,2	2,7	—	—	0,5	0,7	—	—	0,1
A3B7	6,9	6,5	—	—	0,9	0,2	—	—	0,1
A11B15	0,5	2,9	—	—	5,9	1,5	—	—	3,0
A11B35	1,7	4,1	—	—	2,5	0,9	—	—	0,5
A19B5	0,4	6,1	—	—	16,2	1,6	—	—	4,0
A19B7	0,5	1,6	—	—	3,2	3,4	—	—	7,0
A19B13	0,9	4,7	—	—	5,4	1,5	—	—	1,7
A19B35	0,4	3,3	—	—	8,5	1,7	—	—	4,3

Таблица 4 Распределение HLA-антигенов и их сочетаний у больных вторичным свежим и рецидивным сифилисом

Антигены и их комбинации	Частота выявления антигенов в обследованных группах								
	здоровые (n = 795)	больные вторичным свежим сифилисом (n = 16)				больные вторичным рецидивным сифилисом (n = 44)			
		%	%	χ^2	p	RR	%	χ^2	p
B5	11,6	6,3	0,1	> 0,05	0,5	22,7	3,9	< 0,05	2,2
B8	12,8	12,5	0,1	> 0,05	0,9	2,3	3,4	> 0,05	0,2
B5B7	1,8	6,3	0,2	> 0,05	3,7	9,1	7,5	< 0,001	5,6
B5B22	0,1	—	11,9	< 0,001	16,1	4,5	12,1	< 0,001	37,8
B13B35	1,9	6,3	0,1	> 0,05	3,5	6,8	2,8	> 0,05	3,8
A1B8	5,2	0,4	—	—	0,1	3,2	—	—	0,6
A11B15	0,5	6,2	—	—	13,1	0,8	—	—	1,6
A19B5	0,4	3,0	—	—	7,7	5,5	—	—	14,5
A19B7	0,5	1,3	—	—	2,6	3,7	—	—	7,6
A19B13	0,9	3,2	—	—	3,6	3,0	—	—	3,4
A28B15	0,1	3,2	—	—	33,0	2,2	—	—	22,5

и HLA-A19B35 (RR = 4,3) у женщин (табл. 3). У мужчин же, как и у женщин, выявлены достоверно более низкая частота встречаемости гаплотипического сочетания HLA-A1B8 (2,7 против 5,2%; RR = 0,5), более высокая частота HLA-A11B15 (RR = 5,9), HLA-A19B5 (RR = 16,2), HLA-A19B7 (RR = 3,2) и HLA-A19B35 (RR = 8,5), и, кроме того, зарегистрирована более высокая частота фенотипических комбинаций HLA-B5B7 ($\chi^2 = 12,0$; $p < 0,001$; RR = 8,0; EF = 0,11), HLA-B13B35 ($\chi = 5,0$; $p < 0,05$; RR = 5,4; EF = 0,07) и гаплотипических HLA-A11B35 (RR = 2,5) и HLA-A19B13 (RR = 5,4) сочетаний.

Анализ результатов типирования лейкоцитов периферической крови у больных с поздними проявлениями вторичного сифилиса в сравнении с результатами у здоровых лиц (табл. 4) выявил достоверно более высокую частоту регистрации антигена HLA-B5 ($\chi^2 = 3,9$; $p < 0,05$; RR = 2,2, EF = 0,12). Чаще, чем у здоровых лиц, встречались фенотипические сочетания HLA-B5B7 ($\chi = 7,5$; $p < 0,001$; RR = 5,6; EF = 0,07), HLA-B5B22 ($\chi^2 = 12,1$; $p < 0,001$; RR = 37,8; EF = 0,04) и гаплотипические сочетания HLA-A19B5 (RR = 14,5), HLA-A19B7 (RR = 7,6), HLA-A19B13 (RR = 3,4) и HLA-A28B15 (RR = 22,5). Более высокая частота встречаемости комбинаций HLA-A19B5 (RR = 7,7), HLA-A19B7 (RR = 2,6), HLA-A19B13 (RR = 3,6) и HLA-A28B15 (RR = 33,0) отмечена и в группе больных с ранними проявлениями вторичного сифилиса. Кроме того, в этой группе пациентов зарегистрировано значительное увеличение частоты гаплотипического сочетания HLA-A11B15 (RR = 13,1).

Обнаружено, что у больных с лейкодермой повышена частота сочетаний HLA-A1B17 (14,3 против 1,5%; RR = 10,9) и HLA-A2B5 (15,4 против 1,7%; RR = 10,0), а у больных с сифилитической алопецией констатировали более высокую частоту фенотипических комбинаций HLA-B5B7 ($\chi^2 = 15,8$; $p < 0,001$; RR = 13,9) и гаплотипических HLA-A3B13 (15,4 против 2,5%; RR = 7,0), чем у здоровых (табл. 5, 6).

Обсуждение

Представленные в литературе сведения, касающиеся особенностей HLA-фенотипа у больных сифилисом, неоднозначны. Так, по данным Н. Ф. Цераиди и соавт. [20], у больных ранним скрытым сифилисом повышена частота встречаемости HLA-B7, HLA-B18, HLA-DR2. По данным других публикаций [21], пациенты со скрытым сифилисом, содержащие в фенотипе HLA-B7, имеют высокий риск развития серорезистентности, HLA-A11 у этих больных определяет благоприятное течение процесса с негативацией комплекса серологических реакций; вместе с тем при скрытом сифилисе антиген A10 встречается реже. А. Э. Ким показал, что у больных с латентным сифилисом чаще обнаруживаются HLA-A11, HLA-B15 [22]. В монголоидной популяции тувинцев у больных

Таблица 5 Частота некоторых HLA сочетаний у больных сифилисом с распространенной лейкодермой

Антиген	Частота выявления				RR
	здоровые (n = 795)		больные (n = 14)		
	абс.	%	абс.	%	
A1B17	12	1,5	2	14,3	10,9
A2B5	13	1,7	2	15,4	10,0

Таблица 6 Частота некоторых HLA сочетаний у больных сифилисом с алопецией

Антиген	Частота выявления				χ^2	p	RR
	здоровые (n = 795)		больные (n = 13)				
	абс.	%	абс.	%			
B5B7	14	1,8	3	20	15,8	< 0,001	13,9
A3B13	20	2,5	2	15,4	—	—	7,0

сифилисом выявлены повышение частоты встречаемости HLA-A3, HLA-B17, HLA-B40 и снижение частоты HLA-B5. У больных манифестным сифилисом с повышенной частотой идентифицировались HLA-A3, HLA-B7, HLA-B17, HLA-B40 и гаплотипы HLA-A3B17, HLA-A3B40, HLA-A9B7, а у больных ранним скрытым сифилисом с повышенной частотой встречались HLA-A1, HLA-Cw3, HLA-B8, HLA-B17 и гаплотипы HLA-A2B17, HLA-A9B8 и с пониженной частотой — HLA-B5 [23]. Китайскими исследователями у больных сифилисом показаны повышение частоты обнаружения HLA-A*2, HLA-B*15, HLA-B*40 и снижение частоты HLA-A*26, а также значительное повышение частоты аллеля HLA-A*30 при манифестном сифилисе, в то время как при скрытом сифилисе отмечены снижение частоты данного аллеля и увеличение частоты встречаемости HLA-A*02, HLA-11 и HLA-29 [24]. Полученные нами данные отличаются от результатов, представленных выше. Предполагаем, что это можно объяснить в первую очередь популяционными особенностями в распределении HLA-антигенов. Также имеются данные об ассоциации HLA-антигенов II класса у больных сифилисом [26]. Таким образом, исследование роли иммуногенетического компонента в патогенезе сифилиса и развития его клинических проявлений является актуальным.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о наличии ассоциативной связи между характером распределения антигенов гистосовместимости I класса и различными клиническими проявлениями у больных вторичным сифилисом. При этом гаплотипические комбинации HLA-A1B8 и HLA-A3B7 можно расценивать как протективные маркеры, а сочетания HLA-B5B7, HLA-B5B22, HLA-A11B15, HLA-A19B5, HLA-A19B7, HLA-A19B35 и HLA-A28B15 — как факторы, которые могут способство-

вать развитию сифилиса, в том числе повышают риск развития выраженной симптоматики: пустулезных сифилидов, гипертрофических папул, широких кондилом и распространенной лейкодермы. Установлено, что у мужчин достоверно чаще встречаются фенотипические комбинации HLA-B5B7, HLA-B13B35 и гаплотипические сочетания HLA-A11B15, HLA-A19B5, HLA-A19B13 в сравнении со здоровыми лицами. Результаты исследований в данном направлении могут быть использованы для прогнозирования риска развития сифилиса и его различных клинических форм. ■

Литература

- Volkova E. N., Morozov S. G., Mitichkina E. V., Grigoreva A. A., Elistratova I. V. Rol narusheniy idiotip-antidiotipicheskikh vzaimodeistviy v formirovaniy zamedleniya negativatsii serologicheskikh reaktsiy u patsientov s rannimi formami sifilisa, poluchavshih spetsificheskuyu terapiyu. *Vestn dermatol venerol* 2014; (1): 37—44. [Волкова Е. Н., Морозов С. Г., Митичкина Е. В., Григорьева А. А., Елистратова И. В. Роль нарушений идиотип-антиидиотипических взаимодействий в формировании замедления негативации серологических реакций у пациентов с ранними формами сифилиса, получавших специфическую терапию. *Вестн дерматол венерол* 2014; (1): 37—44.]
- Loseva O. K., Katunin G. L. Skrytyy sifilis i serorezistentnost. *Vestn dermatol venerol* 2004; (5): 42—43. [Лосева О. К., Катунин Г. Л. Скрытый сифилис и серорезистентность. *Вестн дерматол венерол* 2004; (5): 42—43.]
- Batkaeva N. V. Epidemiologicheskie osobennosti sifiliticheskoy infektsii v nastoyashee vremya. *Prakticheskaya medicina* 2009; (37): 84—93. [Баткаева Н. В. Эпидемиологические особенности сифилитической инфекции в настоящее время. *Практическая медицина* 2009; (37): 84—93.]
- Bugorskiy V. N., Haldin A. A., Ryumkina N. A. Sovremennye osobennosti kliniki rannih form sifilisa (na primere Tulskego regiona). *Klin dermatol venerol* 2004; (1): 30—33. [Бугорский В. Н., Халдин А. А., Рюмкина Н. А. Современные особенности клиники ранних форм сифилиса (на примере Тульского региона). *Клин дерматол венерол* 2004; (1): 30—33.]
- Komkina N. G., Nazarenko N. V., Prohozhev A. Yu., Metalnikova O. P., Nazarenko T. V. Ranniy manifestnyy neirosifilis kak prichina smerti. *Fundamentalnye issledovaniya* 2011; (10): 86—90. [Комкина Н. Г., Назаренко Н. В., Прохожев А. Ю., Метальникова О. П., Назаренко Т. В. Ранний манифестный нейросифилис как причина смерти. *Фундаментальные исследования* 2011; (10): 86—90.]
- Vislobokov A. V. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy sifilisa u selskikh zhitel'ey. *Ros J Skin and Venereal Diseases* 2006; (1): 46—49. [Вислобоков А. В. Особенности клинических проявлений сифилиса у сельских жителей. *Рос журн кож вен бол* 2006; (1): 46—49.]
- Koshkin S. V., Chermnykh T. V., Zaitseva G. A. Immunologicheskie pokazateli u bolnyh s manifestnymi formami sifilisa. *Immunopatol allergol infektol* 2014; (1): 57—62 [Кошкин С. В., Черных Т. В., Зайцева Г. А. Иммунологические показатели у больных с манифестными формами сифилиса. *Иммунопатол аллергол инфектол* 2014; (1): 57—62.]
- Ehrmann S. *Initialaffect. Handbuch der Geschlechtskrankheiten*. Wien — Leipzig 1912; 2.
- Levaditi and Mari. Pluralites des virus syphilitiques. *Ann Inst Pasteur* 1910; 37: 189.
- Konigstein H., Wertheim L. *Constitution und Syphilis: Handbuch der Haut*. Berlin 1929; XVII: 2: 197—220.
- Nonne. *Syphilis und Nervensystem*. Berlin: S. Karger 1921; 4.
- Smykova A. N., Prohorenkov V. I., Nikolaev V. G. et al. Sifilis I konstitutsiya cheloveka: noviy vzglyad na staruyu problem. *Klin dermatol venerol* 2009; (2): 65—69. [Смыкова А. Н., Прохоренков В. И., Николаев В. Г. и соавт. Сифилис и конституция человека: новый взгляд на старую проблему. *Клин дерматол венерол* 2009; (2): 65—69.]
- Totolyan A. A., Freidlin I. S. *Kletki immunnoy sistemy*. SPb: Nauka 2000; (1): 231. [Тотолян А. А., Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы. СПб: Наука 2000; (1): 231.]
- Haitov R. M., Alekseev L. P. *Genomika HLA: novye vozmozhnosti molekulyarnoy genetiki cheloveka v diagnostike i terapii*. *Molecular medicine* 2003; (1): 17—31. [Хаитов Р. М., Алексеев Л. П. Геномика HLA: новые возможности молекулярной генетики человека в диагностике и терапии. *Молекулярная медицина* 2003; (1): 17—31.]
- Averbah M. M., Moroz A. M., Ant A. S., Nikonenko B. V. *Immunogenetika infektsionnyh zabo-levaniy*. M: Meditsina 1985. [Авербах М. М., Мороз А. М., Ант А. С., Никоненко Б. В. Иммуногенетика инфекционных заболеваний. М: Медицина 1985.]
- Alekseev L. P., Boldyreva M. N. *Fiziologicheskie funktsii sistemy HLA — novye predstavleniya*. *Journ Allergol Immunol*. 2004; (5): 27. [Алексеев Л. П., Болдырева М. Н. Физиологические функции системы HLA — новые представления. *Журн Аллергол и иммунол* 2004; (5): 27.]
- Mayanskiy N. A., Mayanskiy A. N. *Nomenklatura I funktsii glavnogo kompleksa gistosovmestimosti*. *Immunol* 2006; (1): 43—46. [Маянский Н. А., Маянский А. Н. Номенклатура и функции главного комплекса гистосовместимости. *Иммунология* 2006; (1): 43—46.]
- Sochnev A. M., Alekseev L. P., Tananov A. T. *Antigeny sistemy HLA pri razlichnykh zabol-evaniyakh I transplantatsii*. Riga: Zinante, 1987. [Сочнев А. М., Алексеев Л. П., Тананов А. Т. Антигены системы HLA при различных заболеваниях и трансплантации. Рига: Зинанте, 1987.]
- Svejgaard A., Ryder L. P. HLA and disease associations: detecting the strongest associations. *Tissue Antigens* 1994; 43: 18—27.
- Tseraidi N. F., Mazhnikov A. T., Pospelov L. E. *Antigeny HLA u bolnyh rannim, pozdnim I serorezistentnym sifilisom*. *Vesnt dermatol venerol* 1992; (8): 14—18. [Цераиди Н. Ф., Мажников А. Т., Поспелов Л. Е. Антигены HLA у больных ранним, поздним и серорезистентным сифилисом. *Вестн дерматол и венерол* 1992; (8): 14—18.]
- Kim A. E., Rezaikina A. V., Akovbyan V. A. *Antigeny HLA u bolnyh skrytyim sifilisom*. *Vesnt dermatol venerol* 2000; (5): 23—26. [Ким А. Э., Резайкина А. В., Аковбян В. А. Антигены HLA у больных скрытым сифилисом. *Вестн дерматол венерол* 2000; (5): 23—26.]

22. Kim A. E. Chastota vstrechaemosti HLA-gaplotipov u bolnyh skryтым sifilisom. IPPP 2000; (3): 18—21. [Ким А. Э. Частота встречаемости HLA-гаплотипов у больных скрытым сифилисом. ИППП 2000; (3): 18—21.]
23. Obuhov A. P., Prohorenkov V. I., Pospelov L. E., Karacheva Yu. V. HLA-antigeny u bolnyh sifilisom v tuvinskoj populyatsii. Bulletin sibirskoy meditsiny 2008; (7): 46—50. [Обухов А. П., Прохоренков В. И., Поспелов Л. Е., Карачева Ю. В. HLA-антигены у больных сифилисом в тувинской популяции. Бюллетень Сибирской медицины 2008; (7): 46—50.]
24. Jiang Hong-Wei, Tian Hong-Jing, Li Zhong-Wei, Deng. Association of HLA-A and -B alleles with syphilis in Shandong Han population. Chinese J Dermatol 2011; 44 (2): 124—126.
25. Drozdina M. B., Koshkin S. V., Zaitseva G. A. Znachenie antigenov HLA-klassov I i II v formirovaniy serorezistentnosti posle perenesennogo sifilisa. Klin dermatol venerol 2009; (3): 27—29. [Дроздина М. Б., Кошкин С. В., Зайцева Г. А. Значение антигенов HLA классов I и II в формировании серорезистентности после перенесенного сифилиса. Клин дерматол венерол 2009; (3): 27—29.]
26. Koshkin S. V., Chernnykh T. V., Zaitseva G. A. Karakter raspredeleniya antigenov HLA klassa II u bolnyh sifilisom s vyrazhennymi klinicheskimi proyavleniyami. Immunopatol allergol infektol 2012; (2): 62—65. [Кошкин С. В., Черных Т. В., Зайцева Г. А. Характер распределения антигенов HLA класса II у больных сифилисом с выраженными клиническими проявлениями. Иммунопатол аллергол инфектол 2012; (2): 62—65.]
27. Zaretskaya Yu. M. Klinicheskaya immuno-genetika. M, 1988; 208. [Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика. М, 1988; 208.]
28. Pevnitskiy L. A. Statisticheskaya otsenka asociatsiy HLA antigenov s zabolevaniyami. Vestn Akademii med nauk SSSR 1988; (7): 48—55. [Певницкий Л. А. Статистическая оценка ассоциаций HLA антигенов с заболеваниями. Вестн Академии мед наук СССР 1988; (7): 48—55.]
29. Woolf B. On estimating the relation between blood groups and disease. Ann Hum Genet 1995; 19: 251—253.

об авторах:

С. В. Кошкин — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ Минздрава России
 Т. В. Черных — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ Минздрава России
 Г. А. Зайцева — д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГБУН КНИИГ и ПК ФМБА России, Киров
 А. Л. Евсеева — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ Минздрава России
 В. В. Рябова — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского ГМУ Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Совершенствование лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции у пациентов с нарушением репродуктивной функции, инфицированных *Chlamydia trachomatis*

В. А. Федорова^{1, 2, 3}, Э. С. Султанамедов⁴, Ю. В. Салтыков^{1, 2, 3}, С. Р. Утц⁴, В. Л. Мотин⁵

¹ ГНУ ВНИИВВИМ

601125, Владимирская область, Петушинский район, п. Вольгинский, ул. Академика Бакулова, стр. 1

² Федеральное исследовательское учреждение вирусологии и микробиологии, филиал в Саратове

410028, г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, д. 6

³ ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ

410000, г. Саратов, Театральная пл., д. 1А

⁴ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

⁵ Университет Техаса, факультет медицины (UTMB)

г. Галвестон, США, TX 77555, 301 University Boulevard

В развитии бесплодия доминирующую роль отводят инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), среди которых лидирует урогенитальная хламидийная инфекция (УГХИ), вызываемая *Chlamydia trachomatis* (СТ). Известно два варианта возбудителя, представленных дикими (wtСТ) и новыми (nvСТ) штаммами СТ с делецией размером 377 bp в участке гена *orf1* криптохромической плазмиды.

Цель исследования. Изучение клинического материала, полученного из урогенитального тракта супружеских пар с бесплодием, на наличие генетического материала wtСТ и nvСТ.

Материал и методы. Клинический материал (соскобы из уретры и цервикального канала) супружеских пар ($n = 14$) в возрасте от 25 лет до 41 года на наличие специфической хламидийной ДНК wtСТ и nvСТ или специфических антигенов *C. trachomatis* исследовали моноплексными и дуплексными вариантами ПЦР, элементарных телец хламидий — ПИФ, обнаружение хламидийных антител в образцах сыворотки крови проводили методом ТИФА.

Результаты. У 100% супружеских пар с бесплодием был детектирован nvСТ с типичной делецией в 377 bp геновара E1. Отрицательные результаты на наличие ДНК wtСТ зарегистрированы у 87,5% пациентов этой группы, у одного пациента (12,5%) — вероятная коинфекция nvСТ + wtСТ геноваров E1 + D. В контрольной группе с УГХИ выявлены штаммы только wtСТ геноваров E (субтипов E1, E2, E6), G (субтипов G1, G2), F (субтип F1) и K. Показаны трудности обнаружения nvСТ при использовании МАНК, ПИФ и ТИФА, приводятся сведения о сравнительной эффективности методов.

Заключение. Хроническая УГХИ у пациентов с нарушением репродуктивной функции может быть вызвана моноинфекцией nvСТ или коинфекцией nvСТ + wtСТ. Отрицательные результаты МАНК не могут в 100% случаев коррелировать с отсутствием УГХИ и требуют дальнейшего подтверждения в тестах, позволяющих выявлять все известные варианты *C. trachomatis*.

Ключевые слова: **урогенитальная хламидийная инфекция, *Chlamydia trachomatis*, новый «шведский» вариант, nvСТ, ПЦР-диагностика, бесплодие.**

Контактная информация: feodorovav@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 34—44.

Improvement of laboratory diagnostics of urogenital chlamydial infection in patients with impaired reproductive functions found to be infected with *Chlamydia trachomatis*

V. A. Fedorova^{1,2,3}, E. S. Sultanakhmedov⁴, Y. V. Saltykov^{1,2,3}, S. R. Utz⁴, V. L. Motin⁵

¹ State Science Institution National Research Institute of Veterinary Virology and Microbiology
Academician Bakoulov str., 1, Volginsky, Petushki area, Vladimir region, 601125, Russia

² Federal Research Center of Virology and Microbiology, the Branch in Saratov
53-y Strelkovoy Divizii str., 6, Saratov, 410028, Russia

³ Saratov State Agrarian University named after N. I. Vavilov
Teatral'naya pl., 1A, Saratov, 410000, Russia

⁴ Saratov State Medical University named after V. I. Rasumovsky
Bol'shaya Kazach'ya str., 112, Saratov, 410012, Russia

⁵ University of Texas Medical Branch (UTMB), University Boulevard
301, Galveston, TX 77555, USA

The dominant role in human infertility has been attributed to sexually transmitted infections (STIs) with a leading contribution of urogenital chlamydial infection (UGCI) caused by *Chlamydia trachomatis* (CT). The two variants of this pathogen are represented by the wild-type (wtCT) and new Swedish (nvCT) strains containing 377 bp deletion within the cryptic plasmid *orf1* gene.

Objective. The purpose of the study was investigation of the clinical specimens obtained from the urogenital tract of couples coping with infertility for the presence of genetic material of wtCT and nvCT.

Material and methods. Clinical samples (scrapings from the urethra and cervix) obtained from 25 to 41 years old couples ($n = 14$) were tested for the presence of identifiable wtCT and nvCT chlamydia DNA by monoplex and duplex PCR, specific antigens *C. trachomatis* in elementary bodies by using immunofluorescence analysis (IFA), while detection of anti-chlamydia antibodies in sera was determined by immunoenzymatic assay (IEA).

Results. The nvCT variant with typical deletion of 377 bp within the *orf1* gene that belongs to the genovar E subtype E1 was detected in 100% of couples with infertility. The negative results of DNA testing for wtCT were registered in 87.5% of patients from this group, while one individual (12.5%) was likely coinfecting with nvCT and wtCT of E1 and D genovars, respectively. The wtCT strains of genovar E (subtypes E1, E2, E6), G (subtypes G1, G2), F (subtypes F1), and K were identified in control group among patients with UGCI. The study revealed difficulties in detection of nvCT by nucleic acid amplification test (NAAT), IFA, and IEA; data on comparison of the efficacy of these methods are presented.

Conclusion. Chronic UGCI in patients with reproductive dysfunctions can be caused by nvCT alone or as result of co-infection with nvCT and wtCT. The negative results in NAAT may not 100% correlate with the absence of UGCI that requires further confirmation in tests allowing detection of all known variants of *C. trachomatis*.

Key words: uro-genital chlamydial infection, *Chlamydia trachomatis*, novel Swedish strain, nvCT, PCR-diagnostics, infertility.

Введение

Сохранение и укрепление репродуктивного здоровья населения является важной и одновременно сложной задачей современного здравоохранения и одним из приоритетных направлений государственной политики РФ [1]. Несмотря на серьезный прогресс в повышении доступности качественной медицинской помощи во многом благодаря улучшению материально-технического обеспечения учреждений здравоохранения, а также осуществлению эффективных мероприятий по предупреждению и раннему выявлению инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [2], общее количество бесплодных браков среди лиц репродуктивного возраста достигает 15—18% [3]. По мнению экспертов [3], примерно для каждой седьмой пары в нашей стране бесплодие является одной из важнейших проблем планирования семьи.

Как известно, нарушение фертильности мужчин и женщин может быть обусловлено различными патологическими состояниями организма: инфекционными процессами, органическими дисфункциями, аутоиммунными заболеваниями, эндокринопатиями и др. [4]. Однако доминирующую роль в развитии бесплодия отводят инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), среди которых, безусловно, лидирует урогенитальная хламидийная инфекция (УГХИ), вызываемая *Chlamydia trachomatis* [5]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 90 млн новых случаев инфицирования лиц репродуктивного возраста данным патогеном с тенденцией к росту заболеваемости как в развитых, так и в развивающихся странах [4]. При этом расходы национальных служб здравоохранения на лечение пациентов с УГХИ ежегодно составляют до 10 млрд долларов США [4, 6]. Считается, что в настоящее время более 30% молодых женщин инфицированы *C. trachomatis* и имеют лабораторное подтверждение этого [6].

Глобальный характер распространенности УГХИ и отсутствие специфических клинических проявлений заболевания предопределили важность лабораторной диагностики для выявления возбудителя как в нашей стране, так и за рубежом. С этой целью разработаны и широко применяются иммуносерологические, культуральный и молекулярно-биологические методы, направленные на выявление как антигенов и/или антител к *C. trachomatis* (твердофазный иммуноферментный анализ — ТИФА), так и непосредственно самого возбудителя (прямая иммунофлюоресценция — ПИФ), различные клеточные линии, эмбрионы и т. д., или специфической хламидийной ДНК/РНК [4]. Несмотря на широкую востребованность, согласно точке зрения международных экспертов [4], далеко не все из перечисленных методов по основным параметрам (чувствительности и специфичности) соответствуют критериям, предъявляемым к диагностическим тестам, рекомендованным для установления диагноза

УГХИ. В частности, выявление хламидийных антител в большей степени указывает на перенесенную ранее УГХИ, чем на активность и динамику инфекционного процесса, а чувствительность культурального метода не превышает 40—70% [4]. Поэтому основное место в диагностике УГХИ в настоящее время международные эксперты отводят методам амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) [4, 7]. Однако даже среди многообразия современных высокочувствительных молекулярно-диагностических тест-систем, основанных на детекции различных генетических мишеней хламидий с применением разных методов выявления нуклеиновых кислот, равно как и диагностических платформ последнего поколения, зачастую сложно подобрать набор, обеспечивающий детекцию специфической хламидийной ДНК в клиническом материале 100% пациентов с УГХИ.

Сравнительные испытания основных характеристик отечественных тест-систем для выявления ДНК *C. trachomatis* в клинических образцах больных людей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) трех компаний-производителей («ДНК-технология», «Литех» и «Интерлабсервис», Москва) доказали высокую специфичность и чувствительность каждого набора, сопоставимые с аналогичными параметрами зарубежных китов производства США (Roche Diagnostics, Abbot Molecular Diagnostics, Gen-Probe Inc., Becton Dickinson Diagnostic Systems и др.) [8]. Сообщалось также о соответствии в целом указанных характеристик российских ПЦР-систем таковым наборов, одобренных Food and Drug Administration (FDA, США), в частности Cobas Amplicor (традиционная/конвенциональная ПЦР) и Cobas TagMan48 (реал-тайм ПЦР) (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, США), как тест-систем, полностью отвечающих всем требованиям мирового практического здравоохранения [9]. Более того, некоторые отечественные ПЦР тест-системы оказались пригодны для детекции как диких штаммов хламидий (wtCT от англ. wild type of *C. trachomatis*), так и нового «шведского» варианта *C. trachomatis* (nvCT от англ. novel *C. trachomatis*), впервые детектированного в 2006 г. у пациентов с УГХИ в Швеции [10]. Как известно, характерной особенностью таких «дефектных» штаммов хламидий является наличие делеции размером 377 bp в участке гена *orf1* криптической плазмиды, который долгое время использовался в качестве мишени в коммерческих ПЦР тест-системах, применяемых в большинстве диагностических лабораторий мира [11, 12]. Соответственно, поэтому штаммы nvCT, в отличие от wtCT, невозможно выявить в ПЦР коммерческими наборами, направленными на выявление указанного индивидуального гена *C. trachomatis*, что зачастую может обеспечивать получение ложноотрицательных результатов лабораторного анализа [11—12]. В такой ситуации примерно 10 лет назад оказалась Швеция,

в отдельных регионах которой обнаруживалось 20—64% пациентов с УГХИ, инфицированных дефектными штаммами *C. trachomatis* и не выявляемых обычной ПЦР [13].

Разработка и широкое применение для лабораторной диагностики наборов для выявления других генов плазмидного репликона или дуплексных вариантов ПЦР с одновременной детекцией генов плазмиды и хромосомы, равно как и обязательная регистрация новых случаев инфицирования УГХИ, значительно повысили эффективность выявления бактерий *C. trachomatis* в клиническом материале и, соответственно, первоначально обеспечили более чем двукратное увеличение заболеваемости в ряде европейских стран, составив в 2000 г. 143 случая на 100 тыс. населения, а в 2009 г. — 332 на 100 тыс. населения [14]. Последующее резкое снижение количества пациентов с УГХИ в указанных странах подтвердило правильность стратегии, направленной на применение ПЦР тест-систем для детекции обоих вариантов возбудителя [15].

В РФ официальные статистические данные указывают прямо противоположную динамику: показатели заболеваемости УГХИ за последние 12 лет снизились на 50,6% [2]. С одной стороны, это свидетельствует о повышении качества оказания населению медицинской помощи, а с другой — наводит на мысль о необходимости более углубленного лабораторного обследования пациентов с отрицательными результатами моноплексной ПЦР, у которых имеются какие-либо другие, пусть даже косвенные, признаки заболевания. В первую очередь это может быть наличие скудных клинических проявлений в виде незначительных признаков цервицита или уретрита, выявление хламидийных антител даже в невысоких диагностических титрах, анамнестических данных об потенциальных осложнениях после ранее перенесенной УГХИ или сведений об обнаружении специфической хламидийной ДНК у партнера. Особую важность своевременное выявление *nvST* может иметь для супружеских пар с диагнозом бесплодие. Очевидно, в последнем случае клинический материал должен быть в обязательном порядке исследован только теми диагностическими тестами, которые позволяют детектировать «дефектные» штаммы *C. trachomatis*.

Недавно сообщалось о выявлении в РФ (Санкт-Петербург, Саратов) отдельных случаев инфицирования пациентов с УГХИ *nvST* при их целенаправленном поиске коммерческими или экспериментальными вариантами ПЦР [10, 16]. Также есть сведения о различиях (до 50,9%) в результатах ПЦР при сравнении с референтным дуплексным вариантом анализа (Roche Cobas Amplicor) или альтернативными иммунотестами (ПИФ, дот-иммуноанализом — ДИА), позволяющими детектировать хламидийные антигены, кодируемые хромосомой, или элементарные тельца *C. trachomatis*

[17, 18]. Вполне вероятно, что по крайней мере определенная часть ложноотрицательных результатов моноплексных вариантов ПЦР может обеспечиваться наличием у пациентов с УГХИ *nvST*. При этом остается неясным, играют ли такие дефектные штаммы роль возбудителя хламидиоза в развитии осложнения в виде бесплодия, и если да, то в виде самостоятельного этиологического фактора или как коинфекция с дикими штаммами хламидий.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинического материала, полученного из урогенитального тракта супружеских пар с бесплодием, на наличие генетического материала дикого и/или нового «шведского» вариантов *C. trachomatis* (*wtST* и *nvST*).

Материал и методы

В исследовании принимали участие 28 человек — 14 супружеских пар (14 мужчин и 14 женщин) репродуктивного возраста от 25 до 44 лет (средний возраст — 34,4 года), обратившихся в Клинику кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России в период 2012—2014 гг. Пациенты были разделены на три группы, включающие супружеские пары: №1 — четыре пары (4 женщины и четверо мужчин, $n = 8$) с диагнозом бесплодие и в анамнезе перенесенной ранее хронической УГХИ; №2 — 5 гетеросексуальных пар ($n = 10$) с подтвержденной УГХИ и с ненарушенной репродуктивной функцией (положительный контроль); №3 — 5 гетеросексуальных пар ($n = 10$) заведомо здоровых доноров, не имевших симптомов со стороны мочеполювого тракта (отрицательный контроль). Все пациенты и здоровые доноры были ознакомлены с этапами исследования и подписали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Каждому пациенту проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование с целью исключения других нозологий, а также иных ИППП. Обследование включало изучение жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные исследования (бактериоскопия для определения *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*; ПЦР для идентификации *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, вируса папилломы человека, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва); ТИФА для исключения сифилитической инфекции, вирусных гепатитов В и С, ВИЧ (ЗАО «ВекторБест», Новосибирск), а также инструментальное обследование (ультразвуковое сканирование мочеполювых органов). Лабораторные методы исследования включали бактериоскопическое исследование отделяемого цервикального канала, влагалища и уретры, эякулята и секрета предстательной

железы в соответствии с рекомендациями ВОЗ [19]. Бактериоскопическое исследование клинического материала на наличие гонореи и трихомонад проводилось согласно методическим рекомендациям МЗ РФ «Стандартизация медицинской помощи больным гонококковой инфекцией» (Приказы №173, 176 от 28.02.2005), Положения МЗ РФ «О мерах по предупреждению распространения заболеваний, передающихся половым путем» (Приказ №291 от 30.07.2001) и реализации мероприятий в рамках подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем», утвержденной Постановлением Правительства РФ №280 от 10.05.2007. Материалом для всех молекулярно-биологических исследований служили клинические образцы (соскобы из уретры и цервикального канала), взятие которых производилось одноразовыми цитощетками или ватными зондами.

ДНК из материала изолировали методом нуклеосорбции с применением набора «ДНК-сорб-АМ» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Наличие специфической хламидийной ДНК wtCT и nvCT вариантов определяли ПЦР коммерческими наборами «РеалБест ДНК *Chlamydia trachomatis*, комплект 1» (ЗАО «ВекторБест», Новосибирск) для одновременного выявления хромосомного и плазмидного генов *C. trachomatis* в режиме реального времени (дуплекс-ПЦР) или «АмплиСенс *Chlamydia trachomatis*-EPH» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва), позволяющим детектировать плазмидную ДНК хламидий (плазмид-ПЦР). Также все клинические образцы тестировали в ПЦР с панелью оригинальных праймеров для выявления плазмидных генов (*orf1* с или без делеции, *orf2* и *orf8* (соответственно варианты nvCT или wtCT) или участков гена *omp1*, кодирующего основной белок наружной мембраны MOMP (от англ. Major outer membrane protein), как указано ранее [16, 20]. Определение генов хламидий по варибельному региону VD2 гена *omp1* *C. trachomatis* проводили согласно рекомендациям [21]. Все праймеры были валидированы относительно коммерческого набора Roche Cobas Amplicor (США). Секвенирование ампликонов для подтверждения наличия делеции в гене *orf1* и генотипирования осуществляли в компании «Евроген» (<http://evrogen.ru/>, Москва). Элементарные тельца *C. trachomatis* в клинических образцах выявляли ПИФ с использованием набора «ХлаМоноСкрин-2» производства ООО «Ниармедик плюс» (Москва). Хламидийные антитела в сыворотках пациентов детектировали в ТИФА с применением наборов «ХламиБест *C. trachomatis*-IgG/IgA/IgM» (ЗАО «ВекторБест», Новосибирск) с определением диагностических титров согласно инструкции к наборам.

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами, как указано ранее [4, 18].

Результаты

По результатам клинико-лабораторного обследования у всех женщин группы №1 с диагнозом бесплодие выявлены незначительные клинические признаки цервицита, подтвержденные данными микроскопического анализа материала. У всех пациенток наблюдалось слизисто-гнойное отделяемое из цервикального канала; у одной пациентки — болезненные тракции шейки матки, у двух пациенток при проведении бимануального исследования определялись характерные симптомы воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), подтвержденные результатами трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) (табл. 1). У женщин контрольной группы №2 наблюдались типичные проявления УГХИ в виде цервицита и уретрита с наличием слизисто-гнойных выделений из цервикального канала.

Только у одного мужчины группы №1 был выявлен уретрит, а у трех пациентов при проведении пальцевого ректального исследования наблюдалось изменение консистенции и увеличение размеров предстательной железы (ПЖ) и болезненность при пальпации. У этих же пациентов по результатам трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) отмечалось наличие ультразвуковых критериев простатита. Еще у одного мужчины зафиксированы аналогичные ультразвуковые признаки воспаления в ПЖ, хотя изменений при пальцевом ректальном исследовании выявлено не было (см. табл. 1). Пациенты группы №2 продемонстрировали практически весь спектр клинических симптомов со стороны верхних и нижних отделов мочеполового тракта: ВЗОМТ, уретрит, эпидидимит, простатит, слизисто-гнойные выделения из уретры, которые были представлены у некоторых пациентов в разных сочетаниях. Ни у кого из пациентов не было выявлено клинических проявлений или возбудителей других ИППП.

Изучение спермограммы в целом показало сходные изменения микро- и макроскопических характеристик эякулята у пациентов с бесплодием группы №1 аналогично больным с УГХИ группы №2 (табл. 2). В первую очередь обращала на себя внимание явная олигозооспермия, т.е. значительное снижение общего количества и концентрации сперматозоидов у половины пациентов с бесплодием, хотя это оказалось менее выраженным по сравнению с параметрами, зарегистрированными у представителей группы №2 (положительный контроль). При этом в группе №1 в 100% (4/4) случаев также наблюдалось изменение подвижности сперматозоидов. Только у 40% (2/5) пациентов группы №2 зарегистрировано значительное снижение количества сперматозоидов с прогрессивной подвижностью. В контрольной группе №3 отмечено полное соответствие нормам ВОЗ в виде нормозооспермии [19]. Также следует отметить изменение макроскопических параметров,

Таблица 1 Сравнительная характеристика клинических проявлений УГХИ у пациентов групп № 1—3

Группа пациентов	Пол	Генетический вариант <i>C. trachomatis</i>	Клиническая характеристика				Клинические проявления**													
			наличие субъективных признаков		отсутствие субъективных признаков		признаки цервицита/уретрита		слизисто-гнойные выделения из цервикального канала/уретры		дисурия		симптомы проктита		бесплодие		ВЗОМТ/эпидидимит		простатит	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Женщины	Вариант pvCT	1/4	25	3/4	75	4/4	100	4/4	100	0/4	0	0/4	0	4/4	100	2/4	50	—	—
2		Вариант wtCT	5/5	100	0	0	5/5	100	5/5	100	2/5	40	0/5	0	0/5	0	1/5	20	—	—
3		Контроль*	0/5	0	5/5	100	0/5	0	0/5	0	0/5	0	0/5	0	0/5	0	0/5	0	—	—
1	Мужчины	Вариант pvCT	1/4	25	3/4	75	1/4	25	1/4	25	0/4	0	0/4	0	4/4	100	1/4	25	4/4	100
2		Вариант wtCT	5/5	100	0	0	5/5	100	5/5	100	2/5	40	0/5	0	0/5	0	2/5	40	2/5	40
3		Контроль*	0/5	0	5/5	100	0/5	0	0/5	0	0/5	0	0/5	0	0/5	0	0/5	0	0/5	0

Примечание. * — отрицательный контроль — здоровые доноры. ** — согласно рекомендациям [4].

Таблица 2 Сравнительный анализ эякулята пациентов групп № 1—3 в соответствии с рекомендациями ВОЗ*

Параметр	Норма ВОЗ*	Соответствие норме ВОЗ у пациентов группы номер					
		1 (вариант pvCT)		2 (вариант wtCT)		3 (контроль**)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Объем, мл	> 1,5	4/4	100	5/5	100	5/5	100
Вязкость, см	0,1—2,0	1/4	25	1/5	20	5/5	100
Цвет	белый	3/4	75	1/5	20	5/5	100
pH	7,2—7,8	2/4	50	2/5	40	5/5	100
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	> 15,0	2/4	50	1/5	20	5/5	100
Общее кол-во сперматозоидов в эякуляте, млн	> 39,0	2/4	50	1/5	20	5/5	100
Кол-во сперматозоидов с прогрессивной подвижностью, %	> 32,0	0/4	0	2/5	40	5/5	100
Кол-во сперматозоидов с подвижностью, %	> 40,0	4/4	100	5/5	100	5/5	100
Морфология (нормальных форм), %	4	2/4	50	1/5	20	5/5	100
Кол-во живых сперматозоидов, %	> 58,0	0/4	0	5/5	100	5/5	100
Агглютинация сперматозоидов	Отсутствует	0/4	0	2/5	40	5/5	100
Агрегация сперматозоидов	Отсутствует	2/4	50	1/5	20	5/5	100
Лейкоциты, млн/мл	< 1,0	3/4	75	2/5	40	5/5	100
MAR-тест***, %	< 50	0/4	0	5/5	100	5/5	100

Примечание. * — представлено в источнике [18]. ** — отрицательный контроль — здоровые доноры. *** — от Mixed antiglobulin reaction [18].

Таблица 3 Сравнительная эффективность детекции специфической хламидийной ДНК в ПЦР, ПИФ и ТИФА у пациентов с УГХИ

Группа пациентов	Генетический вариант <i>C. trachomatis</i>	Коммерческие варианты ПЦР				ПЦР на мишень								ПИФ		ТИФА		Геновар <i>C. trachomatis</i>	Кол-во выявленных случаев	
		плазмид-ПЦР		дуплекс-ПЦР*		плазмидная				хромосомная				абс.	%	абс.	%		абс.	%
		абс.	%	абс.	%	ПЦР- <i>orf2</i>		ПЦР- <i>orf8</i>		ПЦР- <i>nvCT</i>		ПЦР- <i>omp1</i>								
						абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	Вариант <i>nvCT</i>	2/8	25	2/8	25	0/8	0	3/8	37,5	8/8	100	8/8	100	5/8	62,5	7/8	87,5	E (E1, E+D (E1+D))	7/8	87,5
2	Вариант <i>wtCT</i>	6/10	60	10/10	100	10/10	100	10/10	100	0/10	0	10/10	100	10/10	100	5/10	50	E (E1, E2, E6) G (G1, G2) F (F1) K	4/10	40
3	Контроль**	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0	0	0

Примечание. * — одновременная детекция плазмидной и хромосомной мишени. ** — отрицательный контроль — здоровые доноры.

таких как вязкость и цвет, что могло косвенно указывать на дисфункцию предстательной железы [19] у большинства пациентов группы №2 и пациентов с бесплодием из группы №1. Правомерность данного предположения может быть подтверждена лейкоцитоспермией у тех же пациентов (табл. 2). Почти у половины мужчин групп №1 и 2 имел место также незначительный сдвиг pH эякулята в щелочную сторону. Тератозооспермия в виде морфологически аномальных сперматозоидов обнаружена только у половины мужчин с бесплодием, что в 2,5 раза меньше, чем у пациентов группы №2. Наиболее важным следует считать практически полное отсутствие живых сперматозоидов у мужчин группы №1. Ни у одного пациента контрольных групп №2 и 3 снижения жизнеспособности сперматозоидов не выявлено.

Другой отличительной особенностью является наличие выраженной сперматоагглютинации у всех 100% (4/4) пациентов с бесплодием (группа №1), что в полной мере было подтверждено результатами МАР-теста (от англ. Mixed antiglobulin reaction). Аналогичный параметр оказался менее выражен у пациентов с УГХИ контрольной группы №2, хотя среди последних было выявлено значительно меньше (на 30%) случаев агрегации сперматозоидов — 20% (1/5) против 50% (2/4) в группе №1.

При исследовании клинического материала пациентов на наличие или отсутствие ДНК *C. trachomatis* у 100% (8/8) пациентов группы №1 был детектирован *nvCT*, что подтверждено последующим секвенированием индивидуальных ампликонов. Как видно на рисунке, расшифровка нуклеотидных последовательностей показала наличие типичной делеции размеров

377 bp., полностью идентичной таковой в референтном штамме *nvCT C. trachomatis* Sweden 2, ранее выделенном от пациента с УГХИ в Швеции и депонированном в мировом геномном банке (номера доступа (Accession number): NC_017441.1 и FN652779.2). Ни в одном из клинических образцов пациентов групп №2 и 3 не было выявлено положительных проб, содержащих аналогичную делецию (табл. 3). Наибольшую эффективность определения специфической хламидийной ДНК у пациентов с бесплодием (группа №1), кроме специально сконструированной ПЦР-*nvCT*, показали варианты ПЦР, направленные на детекцию хромосомного гена *omp1* или гена криптической плазмиды *orf8*. В указанной группе оба коммерческих набора позволили выявить относительно небольшое количество позитивных ответов, хотя и большее по сравнению с ПЦР, в которой в качестве мишени была использована последовательность гена *orf2*. Оба коммерческих набора оказались довольно эффективными при детекции хламидийной ДНК у доноров обеих контрольных групп (№2 и 3), причем дуплексный вариант анализа показал преимущества при выявлении ДНК *wtCT* по крайней мере на 40%, поскольку обеспечивал 100% (10/10) позитивных реакций у пациентов группы №2 по сравнению с моноплексным вариантом, способным определять хламидийную ДНК только у 60% (6/10) обследуемых той же группы (см. табл. 3). При этом наличие антихламидийных антител в диагностических титрах 1:32 — 1:160 (согласно инструкции к наборам) регистрировалось у большинства пациентов с бесплодием (группа №1) и значительно реже (не более чем у половины) у больных с УГХИ (группа №2). Напротив, ПИФ усту-

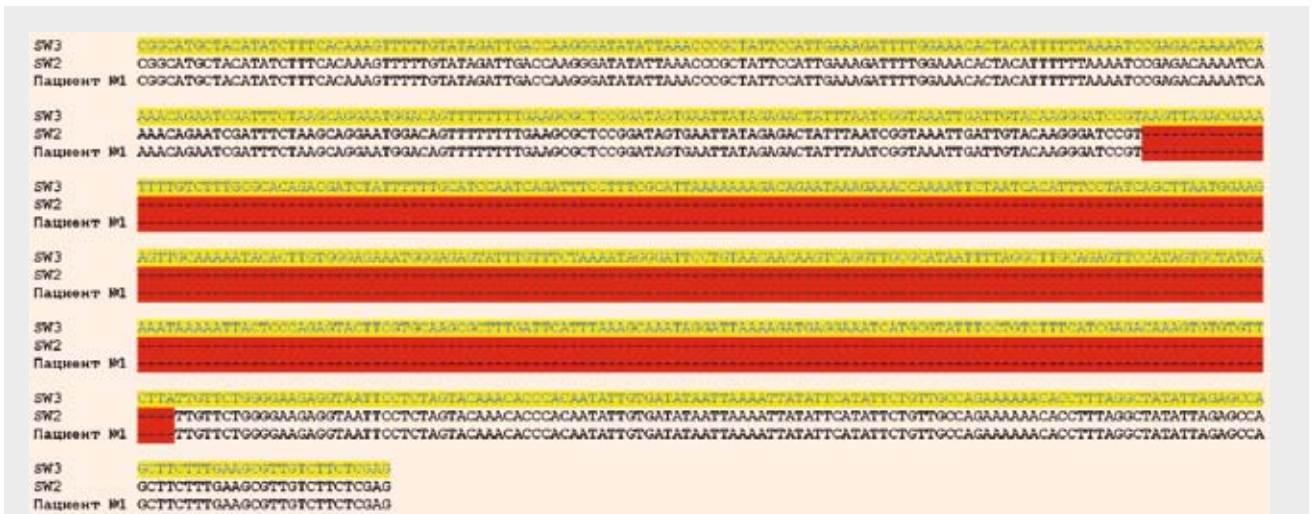


Рисунок. Репрезентативное сравнение фрагмента гена *orf1* референтных штаммов *C. trachomatis* SW2 (nvCT) и SW3 (wtCT) с расшифрованной последовательностью ДНК, изолированного из клинического материала пациента № 1 с бесплодием (группа № 1). Делеция в референтном штамме SW2 (nvCT) и материале пациента обозначена символами «----» и выделена красным маркером

пал по количеству позитивных ответов ТИФА и вариантам ПЦР, направленным на детекцию nvCT и гена *omp1*, но демонстрировал 100% эффективность при исследовании клинических образцов на наличие или отсутствие клеток *C. trachomatis* у доноров обеих контрольных групп — 10/10 и 0/10 в группах №2 и 3 соответственно (см. табл. 3).

Генотипирование хламидийной ДНК также показало определенные различия в принадлежности штаммов возбудителя УГХИ к тому или иному субтипу. Так, у пациентов группы № 1 была выявлена ДНК только одного геновара — E1, идентичного штамму *C. trachomatis* E/Bour, ранее изолированного из конъюнктивы пациента с УГХИ в Калифорнии (номер в Генном банке NC_020971.1). Только у одной женщины этой группы одновременно была обнаружена хламидийная ДНК геновара D (см. табл. 3). У пациентов группы №2 удалось обнаружить большее разнообразие в виде четырех различных геноваров (E, G, F и K), причем первые два оказались представлены тремя (штаммы геновара E) или двумя (штаммы геновара G) субтипами, что было обнаружено по наличию типичных однонуклеотидных замен в позициях 997 и 995 у штаммов геновара E и в позиции 1003 у штаммов геновара G аналогично ранее сделанным наблюдениям [22, 23].

Изучение сравнительной эффективности полностью подтвердило высокую специфичность и положительную прогностическую ценность (ППЦ) каждого из использованных в настоящем исследовании ме-

тодов выявления хламидийной ДНК как у пациентов с бесплодием (группа № 1), так и у доноров обеих контрольных групп. Однако в группе пациентов с УГХИ, инфицированных только nvCT, wtCT или обоими вариантами *C. trachomatis*, только у двух методов — ПЦР-nvCT или ПЦР-*omp1*, были зафиксированы 100% (8/8 реакций) чувствительность и отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) (табл. 4). Детекцию wtCT оказалось возможно проводить большим количеством методов, включая ПИФ и все использованные нами экспериментальные варианты ПЦР. При этом коммерческий метод ПЦР, позволяющий выявлять только плазмидную ДНК, явно уступал по чувствительности и ОПЦ коммерческому дуплексному набору, направленному на одновременную детекцию плазмидной и хромосомной хламидийной ДНК.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые доказана возможность обнаружения специфической хламидийной ДНК у пациентов с хронической УГХИ, осложненной бесплодием, и ложноотрицательными результатами МАНК. Детальное изучение клинического материала, полученного из нижних отделов урогенитального тракта супружеских пар с соответствующей патологией, позволило выявить наличие у всех пациентов этой группы детектируемых количеств ДНК nvCT. Очевидно, последний является этиологическим фактором УГХИ, поскольку других патогенов у больных данной группы обнаружено не было. Только в одном случае удалось детектировать

Таблица 4 Сравнительная эффективность использования методов диагностики УГХИ у пациентов групп № 1—3

Метод детекции <i>S. trachomatis</i>	Чувствительность	Специфичность	ППЦ	ОПЦ
Группа № 1 (вариант nvST) Плазмид-ПЦР	64,3	100	100	50
Дуплекс-ПЦР	75	100	100	62,5
ПЦР- <i>orf2</i>	69,2	100	100	55,6
ПЦР- <i>orf8</i>	78,3	100	100	66,7
ПЦР-nvST	100	100	100	100
ПЦР- <i>omp1</i>	100	100	100	100
ПЦР-nvST+ ПЦР- <i>omp1</i>	100	100	100	100
ПИФ	85,7	100	100	76,9
ТИФА	75	100	100	62,5
Группы № 2 (вариант wtST — положительный контроль) и № 3 (здоровые доноры — отрицательный контроль) Плазмид-ПЦР	71,4	100	100	71,4
Дуплекс-ПЦР	100	100	100	100
ПЦР- <i>orf2</i>	100	100	100	100
ПЦР- <i>orf8</i>	100	100	100	100
ПЦР-nvST	0*	100	0*	100
ПЦР- <i>omp1</i>	100	100	100	100
ПЦР-nvST+ ПЦР- <i>omp1</i>	100	100	100	100
ПИФ	100	100	100	100
ТИФА	66,7	100	100	66,7

Примечание. * — неприменимо.

одновременно ДНК обоих вариантов *S. trachomatis*, что может указывать на способность nvST преимущественно и самостоятельно вызывать развитие осложненных вариантов УГХИ, хотя данный вариант возбудителя, видимо, может встречаться и в виде коинфекции с wtST. При этом перед практическим врачом стоит трудная задача своевременного выявления пациентов, инфицированных nvST (моноинфекция), либо идентификации nvST в виде коинфекции с wtST. Ситуация осложняется почти полным отсутствием у больных, инфицированных nvST, специфических субъективных и объективных проявлений заболевания, т.е. фактически указывает на асимптоматическое течение УГХИ, вызванного данным вариантом *S. trachomatis* [24]. Основываясь на данных литературы [4, 8, 9, 11, 12, 16, 18, 20] и настоящего исследования (см. табл. 3—4), далеко не каждый тест или вариант МАНК, даже такой самый современный, высокочувствительный, как ПЦР в реальном времени, позволяющий детектировать отдельные микробные

клетки, способен реально выявлять в клиническом материале штаммы хламидий с вариабельностью в отдельных локусах генома. Поэтому задача своевременной детекции мутантных штаммов, отличающихся от диких отсутствием всего нескольких сотен нуклеотидов, кажется неразрешимой без целенаправленного поиска таких микроорганизмов. С одной стороны, оба отечественных коммерческих набора, использованных в настоящей работе, как было заявлено [10], должны детектировать nvST. Однако по факту оба набора идентифицировали хламидийную ДНК не более чем в 25% (2/8) образцов, содержащих ДНК nvST, как было установлено в ПЦР-nvST и подтверждено секвенированием (см. рисунок). Наличие ДНК криптической плазмиды *S. trachomatis* в этих же образцах было также обнаружено вариантом ПЦР, нацеленным на выявление гена *orf8*, т.е. соответственно двумя независимыми тестами, а генотипирование позволило установить принадлежность обнаруженных штаммов хламидий к геновару E субтипу E1, что

может подтверждать определенную способность обоих коммерческих тестов выявлять в отдельных случаях nvCT в клиническом материале. В то же время здесь нельзя исключать потенциальную коинфекцию с дикими штаммами хламидий того же субтипа, которую мы четко зарегистрировали у одной из пациенток с бесплодием в виде штаммов хламидий двух разных геноваров — E и D (см. табл. 3). Может ли этот случай оказаться уникальным сочетанием двух субтипов nvCT (D и E) как второго варианта «шведского» делеционного мутанта, пока сказать сложно, поскольку в доступной литературе отсутствуют такие данные.

Следует отметить также относительно низкую диагностическую значимость гена *orf2* (CDS2), который из-за своей высокой консервативности рассматривается Seth-Smith et al. [25] в качестве одной из наиболее перспективных альтернативных молекулярных мишеней для детекции nvCT. Результаты настоящего исследования указывают на довольно низкую чувствительность, ОПЦ и практически отрицательные результаты тестирования в ПЦР-*orf2* ДНК клинических образцов пациентов, инфицированных указанным вариантом *C. trachomatis* (см. табл. 2—3), что может быть связано помимо мутации в гене *orf1* с дополни-

тельными модификациями в других генах плазмиды, в частности *orf2*, аналогично штаммам nvCT, выявляемым у пациентов за рубежом [26].

Тем не менее резкое снижение показателей фертильности в группе № 1 у мужчин с бесплодием диктует необходимость скорейшего внедрения в практическое здравоохранение методов, эффективно детектирующих оба варианта возбудителя УГХИ — nvCT и wtCT.

Заключение

Появление новых генетических вариантов *C. trachomatis* создает серьезные трудности лабораторной диагностики возбудителя УГХИ и может обеспечивать определенное количество ложноотрицательных результатов при тестировании клинического материала пациентов МАНК, направленными на детекцию только wtCT. Соответственно, отрицательные результаты МАНК не могут в 100% случаев коррелировать с отсутствием УГХИ и в определенных случаях (анамнестические и лабораторные параметры) требуют дальнейшего подтверждения в тестах, позволяющих выявлять все известные варианты *C. trachomatis*, в первую очередь nvCT как один из наиболее эпидемически опасных штаммов хламидий. ■

Литература

1. Указ Президента РФ № 1351 от 09.10.2007 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года». Собрание законодательства Российской Федерации от 15.10.2007. №42, ст. 5009 с изменениями и дополнениями от 1 июля 2014 г.
2. Kubanova A. A., Melekhina L. E., Kubanov A. A., Bogdanova E. V. Resources and activities of dermatovenereological medical organizations in Russian Federation in 2013. *Vestnik Dermatol Venerol* 2014; (3): 16—36. [Кубанова А. А., Мелехина Л. Е., Кубанов А. А., Богданова Е. В. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации в 2013 году. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014; (3):16—36.]
3. Murzabayeva S. Sh. The importance of primary preventive measures in reproductive health preservation of Russian Federation population. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health* 2014; (2): 15—19. [Мурзабаева С. Ш. Первичная профилактика — приоритетное направление в сохранении репродуктивного здоровья населения в Российской Федерации. *Репродукт здоровье детей и подростков* 2014; (2): 15—19.]
4. Domeyka M., Savicheva A. M., Sokolovskiy E., Ballard R., Unemo M. Guidelines for the laboratory diagnosis of infections of the urogenital tract. Spb: Izd-vo N-L 2012: 10—47. [Домейка М., Савичева А. М., Соколовский Е., Баллард Р., Унемо М. Руководство по лабораторной диагностике инфекций уrogenитального тракта. СПб: Изд-во Н-Л 2012: 10—47.]
5. Torrone E., Papp J., Weinstock H. Prevalence of Chlamydia trachomatis Genital Infection Among Persons Aged 14–39 Years — United States, 2007–2012. *CDC, MMWR* <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6338a3.htm> (26 September 2014)
6. Chiaradonna C. The Chlamydia cascade: enhanced STD prevention strategies for adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21(5):233–41.
7. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Geneva: World Health Organization, 2013.
8. Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Agné-Stadling I., Krysanova A., Savicheva A., Sokolovsky E., Domeika M., Unemo M. First evaluation of six nucleic acid amplification tests widely used in the diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Mar;23(3):268–76.
9. Emmadi R., Boonyaratankornkit J. B., Selvarangan R., Shyamala V., Zimmer B. L., Williams L., Bryant B., Schutzbank T., Schoonmaker M. M., Amos Wilson J. A., Hall L., Pancholi P., Bernard K. Molecular methods and platforms for infectious diseases testing: a review of FDA-approved and cleared assays. *J Mol Diagn* 2011; 13(6): 583—604.
10. Shipitsyna E., Hadad R., Ryzhkova O., Savicheva A., Domeika M., Unemo M. First reported case of the Swedish new variant of Chlamydia trachomatis (nvCT) in Eastern Europe (Russia), and evaluation of Russian nucleic acid amplification tests regarding their ability to detect nvCT. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92(3):330—1.
11. Ripa T., Nilsson P. A variant of Chlamydia trachomatis with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests. *Euro Surveill* 2006; 9;11(11):E061109.2.
12. Ripa T., Nilsson P. A. A Chlamydia trachomatis strain with a 377-bp deletion in the cryptic plasmid causing false-negative nucleic acid amplification tests. *Sex Transm Dis* 2007;34(5):255–6.
13. Pedersen L. N., Herrmann B., Møller J. K. Typing Chlamydia trachomatis: from egg yolk to nanotechnology. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;55(2):120—30.

14. [Антибактериальная терапия урогенитальной хламидийной инфекции у взрослых: позиция европейских экспертов. Гинекология 2012. 2—10 стр.]
15. Persson K., Hammas B., Janson H., Bjartling C., Dillner J., Dillner L. Decline of the new Swedish variant of Chlamydia trachomatis after introduction of appropriate testing. Sex Transm Infect 2012;88(6):451—5.
16. Feodorova V.A., Sultanakhmedov E.S., Saltykov Yu.V., Polyanina T.I., Utz S.R., Zaitsev S.S., Bogoutdinov N.Sh., Motin V.L. The first case of the Swedish new variant Chlamydia trachomatis in the Southeastern European region of Russia. Proceeding Book, IUSTI Europe Scientific Meeting in St Julian. Malta. 2014; 106.
17. [Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М.З. Улучшение качества лабораторной диагностики инфекций урогенитального тракта. Практическая медицина 2009;5(37)24.]
18. Feodorova V.A., Bannikova V.A., Alikberov Sh.A., Eliseev Iu.Iu., Grashkin V.A. Comparative efficiency of detection of the causative agent of urogenital chlamydia by immunofluorescence, polymerase chain reaction, and dot immunoassay. Klin Lab Diagn 2007; (7): 30-35. [Федорова В.А., Банникова В.А., Аликберов Ш.А., Елисеев Ю.Ю., Грашкин В.А. Сравнительная эффективность обнаружения возбудителя урогенитального хламидиоза методами иммунофлуоресценции, ПЦР и Дот-иммуноанализа. Клин Лаб Диагн 2007; (7): 30—35.]
19. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition, 2010.
20. Catsburg A. TaqMan Assay for Swedish Chlamydia trachomatis Variant / A. Catsburg, L. van Dommelen, V. Smelov, H. J. C. de Vries, A. Savitcheva, M. Domeika, B. Herrmann, S. Ouburg, C. J. P. A. Hoebe, A. Nilsson, P. H. M. Savelkoul, S. A. Morré // Emerg. Infect. Dis. 2007. Vol. 13(9). P. 1432—1434.
21. Quint K. D., van Doorn L. J., Kleter B., de Koning M. N., van den Munkhof H. A., Morre S. A., ter Harmsel B., Weiderpass E., Harbers G., Melchers W. J., Quint W. G. A highly sensitive, multiplex broad-spectrum PCR- DNA-enzyme immunoassay and reverse hybridization assay for rapid detection and identification of Chlamydia trachomatis serovars. J Mol Diagn 2007; 9:631—638.
22. Lysén, Osterlund A., Rubin C. J., Persson T., Persson I., Herrmann B. Characterization of ompA genotypes by sequence analysis of DNA from all detected cases of Chlamydia trachomatis infections during 1 year of contact tracing in a Swedish County. J Clin Microbiol 2004;42(4):1641—7.
23. Feodorova V. A., Konnova, S. S., Saltykov, Y. V., Zaitsev, S. S., Polyanina, T. I., Druzhkin, I. V., Fedotov, E. A., Gaydos, C. A., Quinn, T. C. and Motin, V. L. Chlamydia trachomatis isolate Saratov E6/61.35-B1 major outer membrane protein (ompA) gene, partial cds 1,156 bp linear DNA Accession: KU963177.1
24. Bjartling C., Osser S., Johnsson A., Persson K. Clinical manifestations and epidemiology of the new genetic variant of Chlamydia trachomatis. Sex Transm Dis. 2009; 36(9):529—35.
25. Seth-Smith H.M., Harris S.R., Persson K., Marsh P., Barron A., Bignell A., Bjartling C., Clark L., Cutcliffe L.T., Lambden P.R., Lennard N., Lockey S.J., Quail M.A., Salim O., Skilton R.J., Wang Y., Holland M.J., Parkhill J., Thomson N.R., Clarke I.N. Co-evolution of genomes and plasmids within Chlamydia trachomatis and the emergence in Sweden of a new variant strain. BMC Genomics 2009; 10:239.
26. Unemo M., Clarke I.N. The Swedish new variant of Chlamydia trachomatis. Curr Opin Infect Dis. 2011; 24: 62—9.

об авторах:

В.А. Федорова — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной биологии хламидиозов ГНУ ВНИИВВиМ, главный научный сотрудник ФИЦ вирусологии и микробиологии, филиала в Саратове, профессор кафедры «Микробиология, биотехнология и химия» ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ

Э.С. Султанакмедов — врач-дерматовенеролог клиники кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России

Ю.В. Салтыков — научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии хламидиозов ГНУ ВНИИВВиМ, научный сотрудник ФИЦ вирусологии и микробиологии, филиала в Саратове, аспирант ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ

С.Р. Утц — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России

В.Л. Мотин — д.м.н., профессор, зав. лабораторией, медицинский факультет Университета Техаса (UTMB), Галвестон

Информация о грантах, контрактах и других формах финансовой поддержки

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-16-01099)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии

А. Н. Хлебникова¹, К. В. Обыденнова², Т. Г. Седова³, В. В. Андрюхина²

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² ГБУЗ МО МОНКИ им. М. Ф. Владимирского
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

³ ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера
614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Актинический кератоз (АК) является локальной внутриэпидермальной атипией кератиноцитов, образующейся вследствие интенсивного и длительного воздействия солнечных лучей. Очаги АК располагаются на открытых участках кожного покрова, в основном на лице, в связи с этим более актуальны неинвазивные методы диагностики, в первую очередь дерматоскопия.

Материал и методы. Было обследовано 35 пациентов и выявлено у них 204 очага.

Результаты. Среди 204 очагов эритематозная форма встречалась в 160 (78,4%) случаях, кератотическая — в 24 (11,8%), пигментная — в 20 (9,8%). У пациентов с АК наиболее частыми дерматоскопическими признаками явились эритема (90,2%), сосудистые структуры (67,65%), кератиновые чешуйки (51,47%), псевдосетка (23,04%).

Обсуждение. При анализе дерматоскопической картины наиболее частых форм АК встречались характерные признаки для каждой формы. Детальное изучение сосудистых структур позволяет проводить дифференциальный диагноз с раком *in situ*. При АК наблюдали точечные и клубочковые сосуды не более чем в 10% случаев, что помогало дифференцировать АК от рака *in situ*, при котором подобные сосуды встречались в 40%. Клубочковые сосуды не встречались в нашем исследовании, а точки отмечали только в 2,45% случаев. Кератотическая форма характеризовалась в 100% случаев наличием кератиновых чешуек. При пигментной форме мы выявляли темно-коричневые прожилки (80% случаев), темно-коричневые точки (50%), коричневые глобулы (30%), темно-коричневые кляксы (10%) и шиферно-серые точки (10%). Но золотым стандартом дифференциального диагноза со злокачественным лентиго является морфологическое исследование.

Заключение. АК имеет специфические признаки при дерматоскопическом исследовании, которые помогают дифференцировать его от доброкачественных и злокачественных образований кожи, а также диагностировать его на самых ранних стадиях, не прибегая к инвазивным методикам. Эффективная диагностика АК снизит риск злокачественной трансформации и будет способствовать выбору адекватной и необходимой тактики лечения.

Ключевые слова: **актинический кератоз, дерматоскопия, рак *in situ*.**

Diagnosis of actinic keratosis by dermatoscopy

A. N. Khlebnikova¹, K. V. Obydenova², T. G. Sedova³, V. V. Andrukhina²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russia

² MO GBUZ MONIKI im. M. F. Vladimirovskogo,
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia

³ Perm State Medical University named after E. A. Wagnera (PSMU) of the Ministry of Health
of the Russian Federation
Petrovskaya str., 26, Perm, 614000, Russia

Introduction: Actinic keratosis (AK) is a local intraepidermal atypia of keratinocytes, formed as a result of intense and prolonged exposure to sunlight. AK lesions located on exposed areas of skin, mostly on the face, in this regard, a more relevant non-invasive diagnostic techniques, primarily dermatoscopy.

Material and methods: We examined 35 patients and revealed they have 204 hearth.

Results: Of the 204 lesions erythematous form was found in 160 (78, 4%) cases, keratotic — 24 (11,8%), pigmental (9,8 %). Patients with AK most private dermatoscopic signs were erythema (90,2%), vascular structures (67,65%), keratin scales (51,47%), pseudonetwork (23,04%).

Discussion: Analyzing dermoscopic picture of the most common forms of AK met the characteristics for each shape. A detailed study of vascular structures allows for the differential diagnosis of cancer in situ. While AK watched point and the glomerular vessels of not more than 10% of cases, which helped to differentiate AK from cancer in situ, in which such vessels were found in 40%. Glomerular vessels are not met in our study and the points were only 2.45% of the cases. Keratotic AK was characterized in 100% of cases the presence of keratin scales. In pigment form, we revealed the dark brown streaks (80%), dark brown points (50%), brown globules (30%), dark brown blots (10%) and slate-grey dots (10%). But the gold standard for the differential diagnosis with maligna lentigo is a morphological study.

Conclusion: AK has specific characteristics in treatment research, which helps to differentiate it from other benign and malignant tumors of the skin, and to diagnose it in its earliest stages without resorting to invasive procedures. Effective diagnosis of AK reduces the risk of malignant transformation and contribute to the selection of adequate and necessary treatment tactics.

Key words: **actinic keratosis, dermatoscopy, cancer in situ.**

Corresponding author: 89160428216@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 45—52.

■ **Актинический кератоз** (синонимы: солнечный кератоз, старческий кератоз) — локальная внутриэпидермальная атипия кератиноцитов разной степени выраженности, обусловленная воздействием солнечных лучей [1]. Очаги поражения развиваются на фоне сухой и гиперпигментированной кожи, стареющей под воздействием солнечного света, и проявляются одиночными либо множественными, сгруппированными, слегка болезненными пятнами или бляшками неправильной формы диаметром от 0,3 до 3—5 см (обычно меньше 1 см), покрытыми ороговевающими чешуйками, жесткими, шероховатыми, на ощупь напоминающими грубую наждачную бумагу, спаянными с подлежащей кожей и с трудом отделяющимися от нее (иногда с признаками незначительного кровотечения). Очаги имеют неровные края, розовую или коричневую окраску. В большинстве случаев они локализируются на коже головы (на лице и на волосистой части), шее и на верхних конечностях вследствие того, что эти участки кожного покрова наиболее подвержены воздействию УФ-радиации. У мужчин в процесс нередко вовлекается кожа ушной раковины, у женщин — голени [1]. Клинически выделяют пять форм АК (эритематозную, кератотическую, роговую, папилломатозную, пигментную), которые с течением времени могут трансформироваться одна в другую.

Заболевают АК чаще светлокотые люди со светлым, рыжим или русым цветом волос, имеющие I—II фототип по Фитцпатрику [2]. Появлению очагов АК способствует чрезмерное ультрафиолетовое облучение (УФО) [3, 4], в особенности УФВ-лучи (290—320 нм), что приводит к мутации ДНК кератиноцитов [5]. Постоянное хроническое воздействие УФ-лучей на очаги АК способствует постепенному прогрессированию в плоскоклеточный рак [5]. Пациенты с иммунодефицитом, например, перенесшие трансплантацию органов и соответственно получившие иммуносупрессивную терапию, находятся в группе риска возникновения АК [2]. Кроме того, наличие генетически обусловленных состояний, таких как ксероз кожи, пигментная ксеродерма и альбинизм, может быть предрасполагающим фактором в развитии АК [6].

Диагноз АК ставится на основании клинической картины и требует гистологического подтверждения [5]. В последнее время набирает популярность такой метод диагностики, как дерматоскопия. Дерматоскопия, также известная как эпилюминисцентная микроскопия, является методикой подробной визуальной интерпретации поражений кожи. Это быстрый, недорогой и, главное, неинвазивный метод диагностики, обеспечивающий дополнительную визуальную информацию при осмотре пациента. [8] Позволяет оценить морфологические структуры эпидермиса, дермоэпидермального соединения и сосочкового слоя кожи, не видимых невооруженным глазом. [9] Этот метод стоит как бы между клиническим и гистологическим исследованиями, т. к. дермато-

скопические структуры коррелируют с гистопатологическими изменениями [9, 10]. Метод позволяет проводить дифференциальный диагноз доброкачественных и злокачественных, меланоцитарных и немеланоцитарных опухолей кожи [10]. К тому же дерматоскопия помогает контролировать повреждения с течением времени или оценивать ответ на проводимое лечение [8].

Основными дерматоскопическими признаками АК являются эритема, красная псевдосеть (сетчатая структура, образованная сосудами), чешуйки и корки, сосуды, а также составная структура «клубничный узор», которая формируется из расширенных нефокусированных сосудов, белого ореола вокруг фолликулов и заполненных роговыми массами устьев волосяных фолликулов. Некоторые дерматоскопические особенности имеет пигментная форма АК. В результате этого большинство исследователей выделяют две группы дерматоскопических признаков, характерных для непигментных и пигментных форм образования [7, 12]. Основная часть исследований посвящена дифференциальной диагностике на основании дерматоскопии непигментных форм АК с внутриэпидермальным раком и плоскоклеточной карциномой и пигментной формы со злокачественным лентиго [12—14]. Подробного анализа дерматоскопических особенностей клинических форм АК в литературе мы не встретили. В связи с чем целью нашего исследования явилось изучение дерматоскопических признаков различных клинических форм АК.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 35 пациентов в возрасте от 55 до 90 лет, средний возраст $73 \pm 6,06$ года. Давность заболевания составляла от 6 месяцев до 5 лет. 12 пациентов были мужского пола (34,2%) и 23 — женского (65,8%). У 4 пациентов наблюдался одиночный очаг АК (11,4%), у 31 — множественные очаги АК (88,6%). Всего было выявлено 204 очага. Дерматологические изображения получены с помощью дерматоскопа Heine Delta 20 plus и цифровой камеры Nikon. Для статистической обработки данных использовался метод *t*-Стьюдента с поправкой для множественных сравнений. Расчеты проводились при помощи программы BIOSTAT. Полученные различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Анализ частот встречаемости качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера. При сравнении трех групп после первичного сравнения с использованием точного критерия Фишера проводили попарные сравнения, применяя поправку Бонферрони.

Результаты

Среди 204 очагов эритематозная форма встречалась в 160 (78,4%) случаях (рис. 1), кератотическая — в 24 (11,8%) (рис. 2), пигментная — в 20 (9,8%) (рис. 3).

Анализ дерматоскопической картины показал, что наиболее часто встречаемым дерматоскопическим



Рис. 1. Эритематозная форма АК



Рис. 3. Пигментная форма АК



Рис. 2. Кератотическая форма АК

признаком АК независимо от клинической формы является эритема, цвет которой варьировал от бледно-розового до красного. Она встречалась в 184 (90,2%) случаях. Поверхностные кератиновые чешуйки, цвет которых менялся от белого до желтого, и сосуды, представленные различными разновидностями, наблюдали в 138 (67,65%) и 105 (51,47%) случаях соответственно. Кроме того, наблюдали белый ореол вокруг фолликулярных отверстий и очага в 53 (25,98%) слу-

чаях, красную псевдосеть — в 47 (23,04%), несфокусированные сосуды между фолликулов — в 44 (21,57%), желтоватые кератотические пробки в расширенных волосных фолликулах — в 37 (18,4%), клубничный узор — в 28 (13,73%), темно-коричневые прожилки — в 21 (10,29%) случаев. Реже встречались массивные чешуйко-корки, темно-коричневые прожилки и милиоподобные кисты в 14 (6,86%), 11 (5,39%) и 9 (4,41%) случаях соответственно. Остальные признаки (глобулы коричневые, темно-коричневые пятна, кляксы темно-коричневого цвета, шиферно-серые точки, мишеневидные очаги) встречались в единичных случаях.

При детальном изучении сосудистых структур было установлено, что они представлены различными типами сосудов: извитые (28,43%), линейные (15,2%), древовидные (2,94%), точечные (2,45%). Волнистые сосуды, сосуды в виде кляксы и скобок встречались в единичных случаях.

При эритематозной форме АК отмечалась следующая частота дерматоскопических признаков: эритема — 146 (91,25%) случаев, поверхностные кератиновые чешуйки — 110 (68,75%), сосуды — 99 (61,88%), белый ореол вокруг фолликулярных отверстий и вокруг очага — 39 (24,38%), несфокусированные сосуды между фолликулами — 34 (21,25%), клубничный узор — 28 (17,5%), красная псевдосеть — 27 (16,88%), желтоватые кератотические пробки в расширенных волосных фолликулах — 27 (16,88%), милиоподобные кисты — 9 (5,63%) случаев. Темно-коричневые прожилки, мишеневидные очаги, темно-коричневые точки встречались в единичных случаях. Среди сосудистых структур отмечали: извитые сосуды — 58 (58,59%) случаев, линейные — 27 (27,27%), древовидные — 6 (6,06%), точечные — 5 (5,05%), в виде кляксы — 2 (2,02%), волнистые — 1 (1,01%) случай.

При кератотической форме чешуйки кератиновые поверхностные от белого до желтого цвета встречались во всех 24 (100%) случаях. Эритема и массивные чешуйко-корки регистрировались в 22 (91,67%) и в 14 (58,33%) случаях соответственно. В 10 случаях (41,67%) наблюдали красную псевдосеть, несфокусированные сосуды между фолликулов, белый ореол вокруг фолликулярных отверстий и вокруг очага, желтоватые кератотические пробки в расширенных волосяных фолликулах. Сосуды наблюдали в 4 (16,67%) случаях, в 2 случаях были линейные сосуды, в 2 других — сосуды в виде скобки. Темно-коричневые пятна и темно-коричневые прожилки были зарегистрированы в 2 случаях (8,33%).

При пигментной форме АК эритема и темно-коричневые прожилки наблюдали в 16 (80%) случаях, красную псевдосеть и темно-коричневые точки в 10 (50%) случаях. Глобулы коричневые, белый ореол вокруг фолликулярных отверстий и вокруг очага, чешуйки кератиновые поверхностные были выявлены в 6 (30%), 4 (20%), 4 (20%) случаях соответственно. Сосуды в виде линий, кляксы темно-коричневого

цвета, шиферно-серые точки наблюдали в 2 (10%) случаях.

Сравнительный анализ дерматоскопических признаков показал, что для эритематозной формы, в отличие от кератотической и пигментной, наиболее характерно наличие поверхностных кератиновых чешуек, которые визуализировались в 68,75% случаев, сосудов — в 61,88%, несфокусированных сосудов между фолликулами — в 21,25% (таблица) случаев. Следует отметить, что при эритематозной форме встречалось шесть видов сосудов (извитые, линейные, древовидные, точечные, в виде кляксы, волнистые). Наиболее характерными признаками кератотической формы явились: поверхностные кератиновые чешуйки (100% случаев), массивные чешуйко-корки (91,67%), желтоватые кератотические пробки в расширенных волосяных фолликулах (41,67%) (см. таблицу). Дерматоскопическая картина пигментной формы АК характеризуется темно-коричневыми прожилками (80% случаев), темно-коричневыми точками (50%), коричневыми глобулами (30%), темно-коричневыми кляксами (10%) и шиферно-серыми точками (10%) (см. таблицу).

Таблица

Сравнительный анализ дерматоскопических признаков при эритематозной, кератотической и пигментной формах АК (значения p при попарных сравнениях точным критерием Фишера с поправкой Бонферрони ($p \cdot 3$))

	1—2	2—3	3—1
Чешуйки кератиновые поверхностные от белого до желтого цвета	0,001	< 0,001	< 0,001
Красная псевдосеть	0,033	> 0,999	0,005
Несфокусированные крупные сосуды между фолликулами	0,113	0,011	0,047
Пробки желтоватые кератотические в расширенных волосяных фолликулах	0,033	0,011	0,141
Клубничный узор	0,084	1,000	0,138
Массивные чешуйко-корки	< 0,001	< 0,001	1,000
Сосуды:	< 0,001	> 0,999	< 0,001
линейные			
извитые			
точечные			
волнистые	0,004	> 0,999	> 0,999
древовидно-разветвляющиеся			
кляксы			
скобки			
Темно-коричневые пятна	0,048	> 0,999	1,000
Темно-коричневые точки	1,000	< 0,001	< 0,001
Темно-коричневые прожилки	0,381	< 0,001	< 0,001
Глобулы коричневые	1,000	0,016	< 0,001
Кляксы темно-коричневого цвета	1,000	0,603	0,035
Шиферно-серые точки	1,000	0,603	0,035

Примечание. 1 — эритематозная форма; 2 — кератотическая форма; 3 — пигментная форма.

Обсуждение

Анализ дерматоскопической картины всех очагов АК независимо от клинической формы показал, что эритема различных оттенков встречалась в 90,2% случаев, несколько реже — в 67,65 и в 51,47% случаев регистрировали поверхностные кератиновые чешуйки и сосуды соответственно. Кератиновые чешуйки в 79,4 и в 81% случаев при АК наблюдали и другие исследователи [15]. В то же время одним из самых частых признаков являлась псевдосеть, которую определяли в 95 и 73,5% случаев [15]. Мы визуализировали красную псевдосеть в 23,04% случаев, наряду с белым ореолом вокруг фолликулярных отверстий и вокруг очага — 25,98%, нефокусированными сосудами между фолликулами — 21,57% и кератотическими пробками в расширенных фолликулах — 18,4%. Специфичным дерматоскопическим признаком АК является клубничный узор, по данным ряда авторов подобные структуры регистрировали в 95% случаев [7, 16]. Частота данной структуры в нашем исследовании не превышала 14%, что, возможно, связано с неоднозначной трактовкой тех или иных терминов, более подробным выделением и учетом нами отдельных признаков и их объединением другими исследователями.

Сосуды играют важную роль в дерматоскопической диагностике опухолей кожи. Возрастание количества атипичных сосудов свидетельствует о злокачественном потенциале новообразования [15]. Мы визуализировали 7 разновидностей сосудов при АК: извитые, линейные, древовидные, точечные, волнистые, в виде кляксы и скобок. При этом извитые и линейные сосуды встречались наиболее часто в 28,43 и 15,2% случаев соответственно. Ранее при АК наблюдали точечные и клубочковые сосуды не более чем в 10% случаев, что помогало дифференцировать АК от рака *in situ*, при котором подобные сосуды встречались в 40% случаев [17]. Мы согласны с этим мнением, т. к. клубочковые сосуды не встречались в нашем исследовании, а точки отмечали только в 2,45% случаев. Отсутствие сосудов в виде шпилек, по нашим данным, в АК помогает дифференцировать его от плоскоклеточного рака, при котором они преобладают [16].

Клинические проявления АК весьма разнообразны, чаще всего встречаются эритематозная, кератотическая и пигментная формы. При их выявлении всегда приходится проводить дифференциальный диагноз с раком *in situ* в первых двух случаях либо со злокачественным лентиго в третьем. Поэтому очень важно знать основные дерматоскопические проявления каждой формы АК. Нами было установлено, что для эритематозной формы наиболее характерно наличие поверхностных кератиновых чешуек в 68,75% случаев, сосудов в 61,88%, нефокусированных сосудов между фолликулами в 21,25% случаев. Встречалось шесть видов сосудов (извитые, линейные, древовидные, точечные, в виде кляксы, волнистые). Совокупность призна-

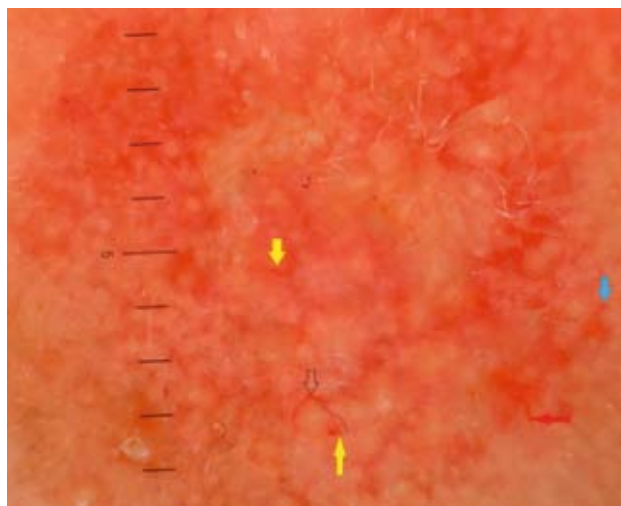


Рис. 4. Сосудистые структуры (дерматоскопическое изображение): извитые сосуды (черная стрелка), сосуды-кляксы (желтая), сосуды-точки (голубая), волнистые (красная)

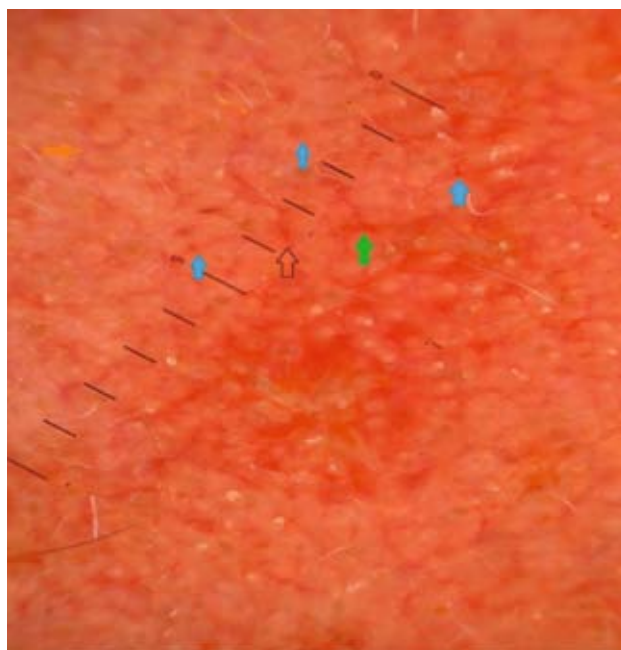


Рис. 5. Сосудистые структуры (дерматоскопическое изображение): извитые сосуды (черная стрелка), сосуды-кляксы (голубая), древовидно-разветвляющиеся (зеленая), сосуды-скобки (оранжевая)

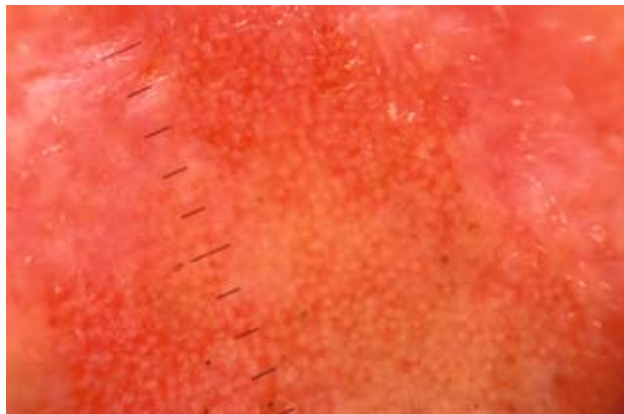


Рис. 6. Клубничный узор (дерматоскопическое изображение)

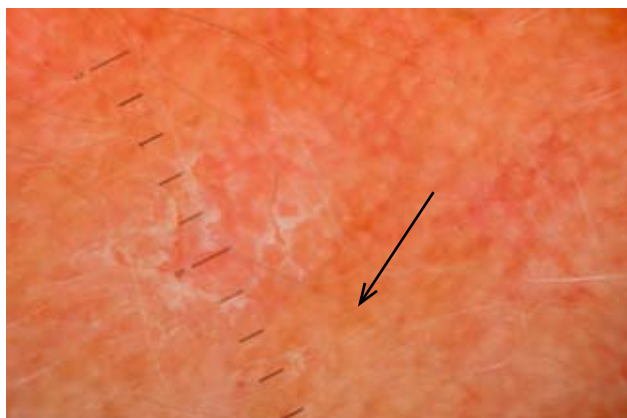


Рис. 7. Дерматоскопическая картина эритематозной формы АК. На фоне эритемы расположены нежные кератиновые чешуйки белого цвета (указаны стрелкой)

ков, а также разнообразие сосудов и отсутствие среди них клубочков позволяет отличать на основе дерматоскопического исследования АК и рак *in situ*. Кератотическая форма характеризовалась наличием кератиновых чешуек (100% случаев), массивных чешуйко-корок (91,67%) и желтоватых кератотических пробок в расширенных волосяных фолликулах (41,67%), при этом только в 16,67% случаев встречались сосуды в виде линий и скобок. Следует подчеркнуть, что при раке *in situ* ведущим признаком является наличие клубочковых сосудов, а кератотические пробки в расширенных волосяных фолликулах не встречаются [17]. При пигментной форме мы выявляли темно-коричневые прожилки (80% случаев), темно-коричневые точки (50%),

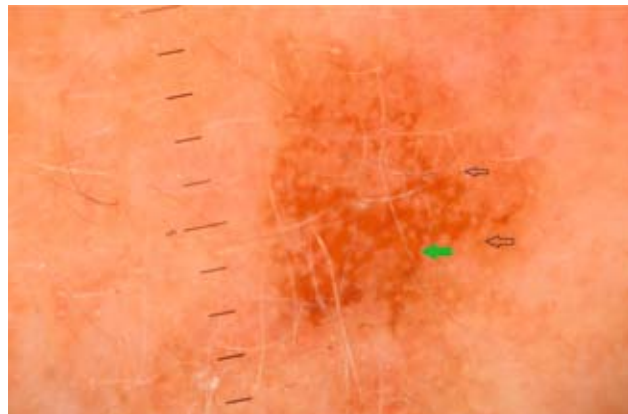


Рис. 8. Дерматоскопическая картина пигментного АК. На фоне бледно-розовой эритемы видна псевдосеть, образованная белыми округлыми очагами и коричневыми прожилками (зеленая стрелка), также видны отдельные точки коричневого цвета (черная стрелка)

коричневые глобулы (30%), темно-коричневые кляксы (10%) и шиферно-серые точки (10%). Большинство исследователей сходятся во мнении, что основным признаком пигментного АК являются серые точки, которые наблюдали в 94,1 и 70% случаев [18], а также коричневые точки/глобулы и коричневую псевдосеть [7]. Серые точки выделяют как основной дифференциально-диагностический признак между пигментным АК и злокачественным лентиго, при котором этот признак встречался только в 23,8% случаев [18]. Хотя другие авторы подчеркивают, что пигментный АК и злокачественное лентиго имеют схожую дерматоскопическую картину, а золотым стандартом диагностики остается морфологическое исследование [12].

Заключение

Дерматоскопическая картина АК характеризовалась наличием эритемы в 90,2% случаев, поверхностных кератиновых чешуек в 67,65% и сосудов в 51,47% случаев. Реже наблюдали белый ореол вокруг фолликулярных отверстий и вокруг очага (25,98% случаев), красную псевдосеть (23,04%), несфокусированные сосуды между фолликулами (21,57%), желтоватые кератотические пробки в расширенных волосяных фолликулах (18,4%), клубничный узор (13,73%), темно-коричневые прожилки (10,29% случаев).

Сосудистые структуры при АК были представлены 7 типами сосудов: извитые, линейные, древовидные, точечные, волнистые, в виде клякс и скобок. Наиболее часто визуализировали извитые и линейные сосу-

ды (в 28,43 и 15,2% случаев соответственно), значительно реже — древовидные и точечные (2,94 и 2,45% соответственно). Волнистые сосуды, сосуды в виде клякс и скобок встречались в единичных случаях.

Сравнительная оценка частоты дерматоскопических признаков в различных клинических формах АК показала, что при эритематозной форме чаще встречаются поверхностные кератиновые чешуйки (68,75%,

$p < 0,001$) и сосуды (61,88%, $p < 0,001$); при кератотической форме — поверхностные кератиновые чешуйки (100%, $p < 0,001$), массивные чешуйко-корки (91,6%, $p < 0,001$) и желтоватые кератотические пробки в расширенных волосяных фолликулах (41,67%, $p < 0,05$); при пигментной — темно-коричневые прожилки (80%, $p < 0,001$), темно-коричневые точки (50%, $p < 0,001$), коричневые глобулы (30%, $p < 0,01$). ■

Литература

1. Молочков В. А., Молочков А. В. Клиническая дерматоонкология. М.: Из-во студия МДВ, 2011. 340 с., илл., табл. с. 74, 75. Molochkov V. A., Molochkov A. V. Klinicheskaya dermatoonkologiya. M.: Iz-vo studiya MDV, 2011. 340 s., ill., tabl. s. 74, 75.
2. Claudia Costa, Massimiliano Scalvenzi, Fabio Ayala, Gabriella Fabbrocini, Giuseppe Monfrecola. How to treat actinic keratosis? An update. Department of Dermatology, Federico II University, Naples, Italy. *J Dermatol Case Rep* 2015; 2: pp 29—35.
3. Annabel Dodds, Alvin Chia, Stephen Shumack. Actinic Keratosis: Rationale and Management. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014; 4: 11—31.
4. Traianou A., M. Ulrich, Z. Apalla, E. De Vries, K. Bakirtzi, D. Kalabalikis, L. Ferrandiz, A. Ruiz-de-Casas, D. Moreno-Ramirez, D. Sotiriadis, D. Ioannides, S. Aquilina, C. Apap, R. Micallef, L. Scerri, S. Pitkanen, O. Saksela, E. Altsitsiadis, B. Hinrichs, C. Magnoni, C. Fiorentini, S. Majewski, A. Ranki, C. M. Proby, E. Stockfleth and M. Trakatelli on behalf of the EPIDERM Group. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study, British Association of Dermatologists 2012; 167 (Suppl. 2), pp 36—42.
5. Marina Câmara de Oliveira, Flávia Trevisan, Clovis Antônio Lopes Pinto, Célia Antônia Xavier, Jaqueline Campoi Calvo Lopes Pinto. Histopathological analysis of the therapeutic response to cryotherapy with liquid nitrogen in patients with multiple actinic keratosis. *An Bras Dermatol* 2015; 90 (3): 384—9.
6. Caterina Longo, Stefania Borsari, Elisa Benati, Elvira Moscarella, Roberto Alfano, Giuseppe Argenziano. Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy or Monitoring the Treatment of Actinic Keratosis with Ingenol Mebutate Gel: Report of Two Cases. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016; 6: 81—87.
7. Ketty Peris, Tamara Micantonio, Domenico Piccolo, Maria Concetta Fagnoli. Dermoscopic features of actinic keratosis. Department of Dermatology, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy *JDDG*; 2007; 5: 970—976.
8. Thomas D. Butler, Rubeta N. Matin, Andrew G. Affleck, Colin J. Fleming, Jonathan C. Bowling. Trends in dermoscopy use in the UK: results from surveys in 2003 and 2012. *Dermatol Pract Concept* 2015; 5 (2): 4.
9. Teresa Russo, Vincenzo Piccolo, Aimilios Lallas, Giuseppe Argenziano. Recent advances in dermoscopy 2016, 5 (F1000 Faculty Rev): 184 Last updated: 17 FEB 2016.
10. Frost C. A., Green A. C. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* Oct 1994; 131 (4): 455—464.
11. Yana Goncharova, Enas A. S. Attia, Khawla Souid, and Inna V. Vasilenko. Dermoscopic Features of Facial Pigmented Skin Lesions. Hindawi Publishing Corporation ISRN Dermatology Volume 2013: 1—7.
12. Akay B. N., Kocyigit P., Heper A. O. and Erdem C. Dermoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. Departments of Dermatology and Pathology, University of Ankara School of Medicine, Samanpazari 06100, Ankara, Turkey.
13. Iris Zalaudek, Jason Giacomel, Karin Schmid, Silvia Bondino, Cliff Rosendahl, Stefano Cavicchini, Athanasia Toulaki, Saturnino Gasparini, Peter Bourne, Jeff Keir, Harald Kittler, Laura Eibenschutz, Caterina Catricala, and Giuseppe Argenziano. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J AM ACAD DERMATOL APRIL* 2012: 590—596.
14. Ulrich M, Zalaudek I, Welzel J. Shining into the White: The Spectrum of Epithelial Tumors from Actinic Keratosis to Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Clin.* 2016 Oct; 34 (4): 459—467.
15. Iris Zalaudek, Jurgen Kreusch, Jason Giacomel, Gerardo Ferrara, Caterina Catricala, Giuseppe Argenziano. How to diagnose nonpigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy Part I. Melanocytic skin tumors. *J AM ACAD DERMATOL SEPTEMBER* 2010: 361—373.
16. Zalaudek J., Giacomel G., Argenziano R., Hofmann-Wellenhof T., Micantonio A., Di Stefani M., Oliviero H., Rabinovitz H., Soyer P. and Peris K. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *British Journal of Dermatology* 2006; 155: 51—956.
17. Iris Zalaudek, Jurgen Kreusch, Jason Giacomel, Gerardo Ferrara, Caterina Catricala, Giuseppe Argenziano, P. D. Graz. How to diagnose non-pigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy Part II. Non-melanocytic skin tumors. *J AM ACAD DERMATOL SEPTEMBER* 2010: 378—386.
18. Mauricio M. Nascimento, Danielle Shitara, Milvia M. S. S. Enokihara, Sergio Yamada, MD, Giovanni Pellacani, Gisele G. Rezza. Inner gray halo, a novel dermoscopic feature for the diagnosis of pigmented actinic keratosis: Clues for the differential diagnosis with lentigo maligna. *J AM ACAD DERMATOL:* 71 (4): 709—715.

об авторах:

А. Н. Хлебникова — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова И. М. Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
 К. В. Обыденнова — научный сотрудник отделения планирования и координации научных исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва
 Т. Г. Седова — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО Пермский ГМУ им. академика Е. А. Вагнера
 В. В. Андрюхина — к.м.н., научный сотрудник отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимировского, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Могут ли поражения, вызванные актиническим кератозом, стать загадкой для дерматологов? Результаты открытого перспективного исследования

Э. Буйнаускайте¹, С. Рубинс¹, А. Рубинс¹, Ю. Макстиене², Ю. Буйнаускиене³

¹ Латвийский университет
бульвар Райниса, д. 19, г. Рига, LV-1586, Латвия

² Клиническая больница Каунасского медицинского университета
ул. Эйвеню, д. 2, г. Каунас, LT-50009, Литва

³ Медицинская академия Литовского университета для наук здравоохранения
ул. А. Мицкевича, д. 9, г. Каунас, LT-44307, Литва

Различные кожные заболевания на лице (базально-клеточная карцинома, актинический кератоз, розацеа, солнечный эластоз и т. д.) могут клинически проявляться как эритематозные пятна, папулы или бляшки. Иногда клинический диагноз таких поражений кожи поставить очень сложно, поскольку их признаки могут частично совпадать или же одно заболевание может мимикрировать под другое, особенно в случае поражения участков, подвергающихся солнечному воздействию. По этой причине гистопатологический анализ остается золотым стандартом диагностики при кожных заболеваниях. Наше исследование показало, что сертифицированные дерматологи очень хорошо диагностируют актинический кератоз (АК) I/II степени на коже лица/головы. В 90,7% случаев мнения дерматолога и врача-патоморфолога относительно диагноза совпадают, и менее чем в 1% случаев поражения, диагностированные как АК, оказались злокачественными новообразованиями (базально-клеточная карцинома).

Ключевые слова: **актинический кератоз, доброкачественные поражения кожи, гистопатология.**

Can the lesions induced with actinic keratosis become an enigma for dermatologists? Results of an open perspective study

E. Bujnauskajte¹, S. Rubins¹, A. Rubins¹, Y. Makstiene², Y. Bujnauskiene³

¹ Faculty of Medicine University of Latvia
119 Raina Blvd., Riga, LV-1586, Latvia

² Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos
Eiveniu str., 2, LT-50009, Kaunas, Lithuania

³ Faculty of Medicine Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences
A. Mickevičiaus str., 9, Kaunas, LT-44307, Lithuania

Different face skin diseases (basal cell carcinoma, actinic keratosis, rosacea, solar elastosis, etc.) could clinically manifest itself as erythematic patches, pimples or plaques. It is very hard to make the clinical exclusion in some cases of these diseases since their characters can partially overlap or certain lesion can mimic another one especially in the cases of skin areas affected with sun. Therefore, the histopathological analysis remains the “golden standard” of the dermatological diagnosis at skin diseases. Our study has shown that certified dermatologists detect actinic keratosis (AK) of face/head skin of I/II levels very well. Verdicts of dermatologists and pathomorfologists are congruent on account of diagnosis in 90,7% cases. Diseases clinically excluded as AK revealed as malignant neoplasms (basal cell carcinoma) in less than 1% of case lesions.

Key words: **actinic keratosis, nonmalignant skin lesions, histopathology.**

Corresponding author: arubins@apollo.lv; andris.rubins@lu.lv. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 53—59.

Введение

По данным официальной статистики, в Российской Федерации в период с 2003 по 2013 г. уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи без учета меланомы увеличился на 27,02% [1]. При этом во всем мире, начиная с 1939 г., когда была напечатана первая статья, посвященная актиническому кератозу (АК), наблюдается экспоненциальный рост числа публикаций на данную тему. На сегодняшний день АК является одной из самых распространенных причин, по которой пациенты обращаются к дерматологу [2]. Новообразования обнаруживаются у пожилых людей на участках кожи, подвергавшихся длительному солнечному воздействию, например на волосистой части кожи головы, на лбу, переносице, ушных раковинах, щеках, предплечьях, тыльной поверхности кистей рук, и диагноз АК ставится на основании визуального и тактильного осмотра [3]. Для уточнения диагноза может применяться дерматоскопия или конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, а к гистопатологическому анализу, являющемуся золотым стандартом диагностики, прибегают только в сомнительных случаях. Дифференциальными диагнозами АК являются опухоли кожи, такие как поверхностная базально-клеточная карцинома, болезнь Боуэна, плоскоклеточная карцинома (SCC), злокачественное лентиго и себорейный кератоз, а также такие дерматозы, как вульгарный псориаз, дерматофития туловища, себорейная экзема и красный плоский лишай. Еще одним важным дифференциальным диагнозом АК, в основном в области голени, является пороке-ратоз, который должен быть подтвержден или исключен по результатам биопсии [3—5]. Тем не менее при диагностировании единичных АК можно столкнуться с трудностями ввиду несовпадения в заключениях дерматологов [6—10] и дерматопатологов [11—12]. Целью нашего исследования стало определение того, способны ли сертифицированные дерматологи с точностью диагностировать АК I и II типов (степени) в области лица и волосистой части кожи головы. В этой связи при включении пациентов с АК в исследование по оценке эффективности и безопасности фотодинамической терапии (PDT) при АК мы исходили из диагноза АК, поставленного на основе клинических наблюдений и данных гистопатологического анализа (Государственный идентификатор клинических исследований / ClinicalTrials.gov identifier: NCT01541228).

В данной статье описывается только корреляция диагнозов АК, поставленных на основе клинического обследования и гистопатологического анализа, что же касается безопасности и эффективности лечения в долгосрочной перспективе, эта тема будет раскрыта нами в другой публикации.

Материал и методы

Всем пациентам, отвечающим критериям включения в клиническое исследование, было предложено принять участие во внутрииндивидуальном сравнительном исследовании. Критериям отбора соответствовали пациенты старше 50 лет с клиническим диагнозом, указывающим на наличие, по крайней мере, двух очагов негиперкератозного не подвергавшегося лечению АК диаметром от 0,5 см до 3 см, расположенных в области лица/волосистой части кожи головы, где нет проявлений иных кожных заболеваний. Очаги АК должны соответствовать I или II клинической степени по Ольсену [13].

Два сертифицированных специалиста-дерматолога провели осмотр кожи пациентов и идентифицировали все случаи АК I/II типа в области головы/волосистой части кожи головы. В случае разногласий между этими двумя специалистами по поводу диагноза АК или по поводу констатируемой клинической стадии АК для консультации приглашался третий дерматолог, и окончательный диагноз ставился после трехстороннего обсуждения. Все пораженные участки кожи маркировались и фотографировались для ведения фотодокументации.

На всех подозрительных участках пораженной кожи, представлявших собой классические образцы АК I или II степени, биопсийное исследование материала которых обычно не требуется, была проведена 3,5-миллиметровая пункционная биопсия. Образцы тканей с АК были фиксированы в 10% буферном формалине, обработаны с применением рутинных гистопатологических методов и окрашены гематоксилином и эозином. Далее срезы тканей оценивались двумя сертифицированными дерматологами. Сомнительные случаи разрешались в результате анализа и обсуждений, в процессе которых применялся двойной микроскоп.

Статистический анализ

Вся статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистической компьютерной программы SPSS («статистический пакет для социальных наук») для версии 18.0 Windows.

Степень единодушия двух сертифицированных медиков в отношении идентифицируемых ими и связанных друг с другом медицинских понятий рассчитывалась с использованием каппа-статистики [14].

Прогностическая ценность положительного результата рассчитывалась на основе диагнозов, поставленных после сравнения клинических диагнозов АК с гистопатологическими, имевших статус заключительных диагнозов.

Результаты

В начальной фазе клинического испытания принимали участие 48 пациентов с 2—5 кератотическими

очагами в области головы/волосистой части кожи головы, и всего в этой группе было проведено 140 пункционных биопсий.

Клинический диагноз и результаты гистопатологического анализа совпали в случае 90,7% (127/140) всех образцов пораженных участков кожи, подвергнутых биопсии.

Среди них 2,9% (4/140) оказались участками АК с поражениями смешанного характера, содержащими также клеща *Demodex folliculorum* и грибковые споры. Прогностическая ценность положительного результата для клинического диагноза АК, поставленного дерматологом, составляла 90,7% (95% CI: 84,37—94,78). Доброкачественные изменения были обнаружены в 8,6% (12/140) случаев, а злокачественные новообразования кожи были констатированы только в 0,7% (1/140) всех случаев (подробные данные представлены в таблице, на рис. 1, 2).

Коэффициент каппа, превышающий величину 0,81, рассматривался в качестве практически идеального: он составлял 0,92 среди дерматологов и 0,90 среди дерматопатологов.

Обсуждение

Количество визитов в кабинет дерматолога, в результате которых ставятся диагнозы АК и немеланомный рак кожи, продолжает расти [1, 7]. Наше исследование свидетельствует о том, что сертифицированные дерматологи очень успешно диагностируют АК I/II степени с локализацией в области лица/волосистой части

кожи головы, при этом диагнозы дерматологов и дерматопатологов почти полностью совпадают.

Прогностическая ценность положительного результата показывает вероятность того, что пациент действительно страдает АК, если очаг поражения диагностируется клинически. Результаты нашей работы соответствуют выводам других исследователей, доказывающих, что прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), отражающая способность дерматологов диагностировать АК, колеблется между 74 и 94% [15—17].

Вероятность столь большого разрыва между группами объясняется, возможно, тем, насколько опытен дерматолог, а также локализацией очага поражения. В исследовании, в котором прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) составляла 74%, осмотр пациентов с пораженными участками кожи проводился не только сертифицированными дерматологами, но также врачами-ординаторами (специализирующимися в области дерматологии) и поражения на коже рук также учитывались [16]. Однако в тех исследованиях, где ПЦПР была выше 90%, диагностика пораженных участков кожи проводилась только сертифицированными дерматологами, при этом обследованные очаги поражения были локализованы только на лице и волосистой части кожи головы [17—19].

Для типичной клинической картины АК характерны чешуйчатые (чешуеобразные) или кератозные очажки (пятна), папулы или бляшки на эритематозной базе; при пальпации обнаруживается шершавость кожи,

Таблица Число случаев и процент заболеваемости актиническим кератозом I/II типа (степени), диагностированным по результатам клинического обследования и гистопатологического анализа

Тип очагов поражения	Очаги поражения	
	фактическое число	в процентах
Нераковые (доброкачественные) новообразования		
Солнечный эластоз	2	1,5
Розацеа	3	2,1
Раздраженный (гиперкератотический) себорейный кератоз/Irritated seborrheic keratosis	3	2,1
Подострый пузырьковый дерматит/Subacute spongiotic dermatitis	4	2,9
Раковые (злокачественные) новообразования		
Актинический кератоз	123	87,7
Очаги АК с поражениями смешанного характера, содержащими также <i>Demodex folliculorum</i>	2	1,5
Очаги АК с поражениями смешанного характера, содержащими также грибковые споры	2	1,5
Общее количество случаев АК	127	90,7
Базально-клеточная карцинома	1	0,7
Всего случаев	140	100,0

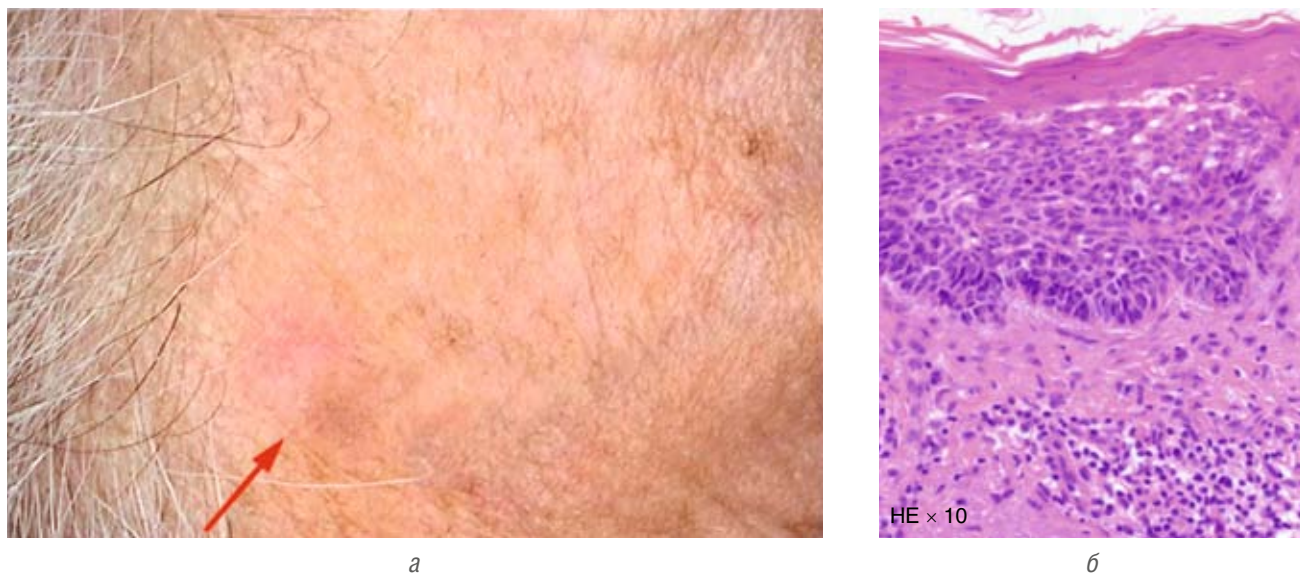


Рис. 1. Фотографии клинической картины (а) и результатов гистологического анализа (б) пораженного участка на лице (клинически диагностирован актинический кератоз, оказавшийся по результатам гистологии поверхностной базально-клеточной карциномой)

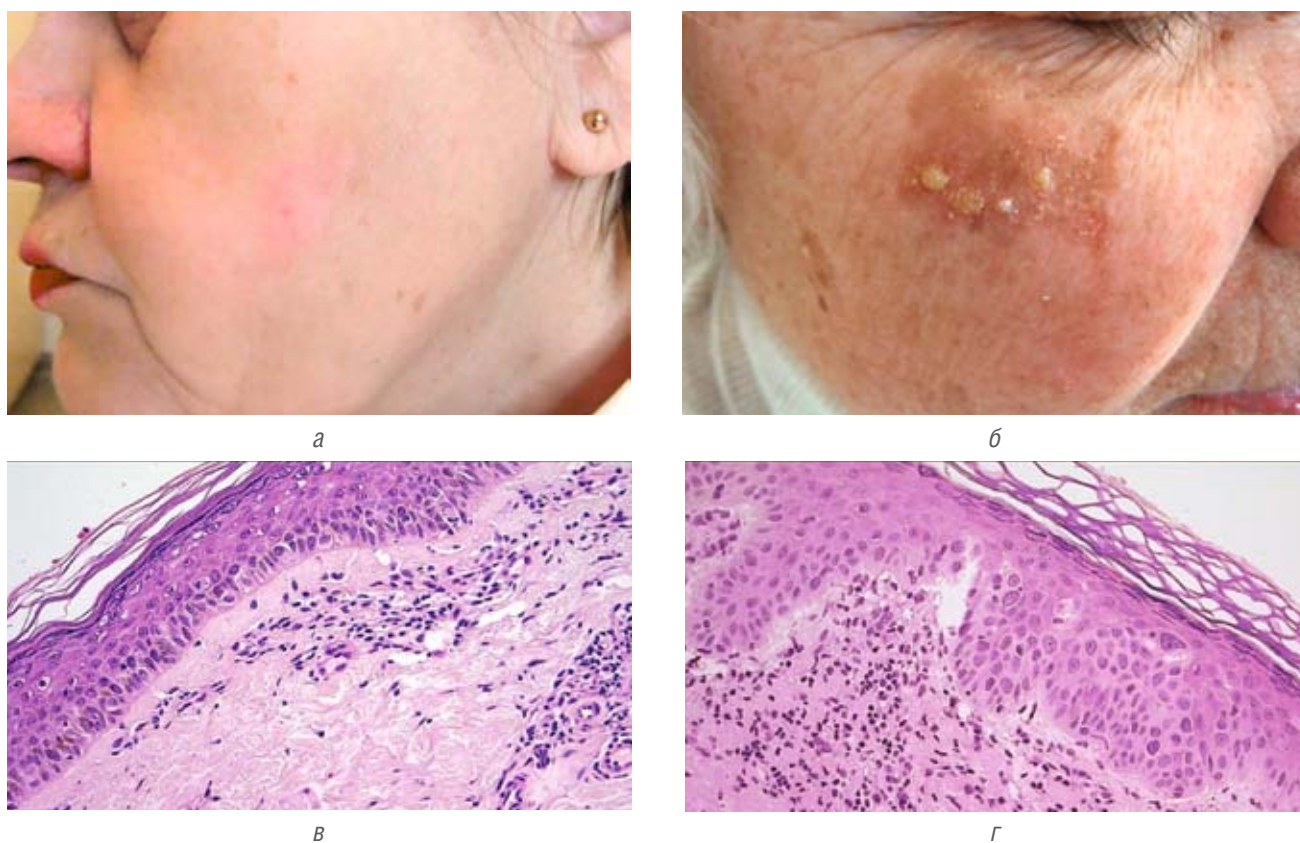


Рис. 2. Фотографии клинической картины (а, б) и результатов гистологии (в, г) пораженных участков кожи лица (клинический диагноз АК, подтвержденный и гистологически)

напоминающая наждачную бумагу [20]. Очаги поражения кожи могут быть единичными или множественными и сливающимися. Пораженные участки обычно имеют тот же цвет, что и окружающая их кожа, но могут также представлять собой розовые, красные или коричневатые пятна, папулы или бляшки [21]. Кожа вокруг очагов поражения может носить на себе такие следы хронических фотоповреждений, как телеангиэктазия, дисхромия, эластоз и морщины [22]. Несмотря на то что диагноз АК обычно устанавливается клинически, поражения кожи другой этиологии могут быть ошибочно приняты за АК, и, наоборот, бывает, что АК принимают за другое заболевание [18]. Дифференциальный диагноз включает в себя различные повреждения кожных покровов, которые могут иметь цвет от нормального (цвет кожи) до коричневатого; проявляться как в виде макул, так и бляшек; быть единичными очажками или множественными и слившимися.

Результаты нашего исследования поддерживают выводы S. Thompson и соавт., 1993 [23], согласно которым наиболее часто устанавливаемым ошибочным диагнозом был подострый пузырьковый дерматит (subacute spongiotic dermatitis). Клинически это заболевание рассматривается как экзема, которая является распространенным поражением кожи с множественными клиническими проявлениями, однако гистологический анализ показывает в этом случае спонгиозную тканевую реакцию. Клиническая картина при АК II степени описывается как папула или бляшка с шершавой гиперкератозной поверхностью от розового до красного цвета [24]. Таким образом, дифференциальный диагноз АК может включать в себя экзему и себорейный кератоз, что нередко встречалось как в нашем, так и в других исследованиях [15, 16, 19, 25].

Клиническая картина при АК I степени описывается как очаг с плоской розовой макулой на поврежденной солнцем коже; пятнистое поражение кожи различной формы и цвета; отсутствие шершавости или гиперкератоза [24]. Очаги поражения локализова-

ны на поврежденной солнцем коже, и иногда их могут ошибочно принимать за обычный солнечный эластоз [15, 19, 23]. Такой ложный диагноз, как розацеа, не фигурировал в других исследованиях, однако в работе S. Thompson и соавт., 1993 [23], в качестве диагноза упоминается гемангиома.

В отличие от других исследователей [16, 19, 25, 26], мы не сталкивались с таким ложным диагнозом, как плоскоклеточная карцинома, и нами был зафиксирован только один случай ложного диагноза — базально-клеточной карциномы. Возможно, это объясняется тем, что мы исключили АК III степени из нашего анализа и учли предположение J. Whited и соавт. [9] относительно того, что дерматологи со значительно большей точностью диагностируют злокачественные новообразования кожи, когда при физическом осмотре пациента учитываются данные анамнеза.

Данная работа носит ограниченный характер ввиду относительно небольшого размера выборки и включения в анализ случаев АК только легкой и умеренной степени с локализацией в области лица/волосистой части кожи головы. Тем не менее это исследование доказывает, что сертифицированные специалисты-дерматологи очень успешно диагностируют АК I/II степени, хотя в сомнительных случаях золотым стандартом диагностики остается гистопатологический анализ.

Выводы

Наше исследование показало, что сертифицированные дерматологи очень успешно диагностируют актинический кератоз I/II степени с локализацией в области лица/волосистой части кожи головы. Клинический диагноз, установленный отдельно дерматологами и врачами-патоморфологами, имеющими специализацию в области дерматологии, совпал в 90,7% случаев, и менее 1% поражений кожи, диагностированных как АК, оказались злокачественными новообразованиями (базально-клеточной карциномой). Для подтверждения диагноза АК необходимо проводить гистопатологическое исследование. ■

Литература

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Кондрахина И. Н., Грибанов Н. В. Фотодинамическая терапия поверхностной формы базально-клеточного рака кожи и актинического кератоза с топическим применением метиламинолевулинат. Вестн дерматол венерол 2015; (4): 105—112. Kubanova A. A., Kubanov A. A., Kondrahina I. N., Gribanov N. V. Fotodinamicheskaya terapiya poverhnostnoj formy bazal'no-kletochного raka kozhi i aktinicheskogo keratoza s topicheskim primeneniem metilaminolevulinat. Vestn dermatol venerol 2015; (4): 105—112.
2. Sellheyer K., Bergfeld W. F. Differences in biopsy techniques of actinic keratoses by plastic surgeons and dermatologists: a histologically controlled pilot study. Arch Dermatol 2006; 142 (4): 455-9.
3. Strunk T., Braathen L. R., Szeimies R.-M. Actinic keratoses — a systemic review. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 32—41.
4. Tlish M. M., Katkhanova O. A., Naatij J. Y., Popovskay E. B., Sicheva N. L. Actinic reticuloid: case study. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (3): 105—109.

5. Znamenskaya L. F., Chikin V. V., Kappusheva I. A., Kondrasheva V. V. Disseminated superficial actinic porokeratosis in patient suffering from plaque psoriasis: a case report. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2015; 5: 91—96.]
6. Whited J. D., Horner R. D., Hall R. P., Simel D. L. The influence of history on interobserver agreement for diagnosing actinic keratoses and malignant skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 603—7.
7. Weinstock M. A., Bingham S. F., Cole G. W. et al. Reliability of counting actinic keratoses before and after brief consensus discussion: the VA topical tretinoin chemoprevention (VATTC) trial. *Arch Dermatol* 2001; 137 (8): 1055—8.
8. Harvey I., Frankel S., Marks R. et al. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 1996; 74: 1302—7.
9. Whited J. D., Hall R. P., Simel D. L., Horner R. D. Primary care clinicians' performance for detecting actinic keratoses and skin cancer. *Arch Intern Med* 1997; 157: 985—90.
10. Leffell D. J., Chen Y-T., Berwick M., Bologna J. L. Interobserver agreement in a community skin cancer screening setting. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 1003—5.
11. Jagdeo J., Weinstock M. A., Piepkorn M. et al. Reliability of the histopathologic diagnosis of keratinocyte carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2): 279—84.
12. Davis D. A., Donahue J. P., Bost J. E., Horn T. D. The diagnostic concordance of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2005; 32(8): 546—51.
13. Olsen E. A., Abernathy L., Kulp-Shorten C. et al. A double blind, vehicle controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses of the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 738—43.
14. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ and Psychol Meas* 1960; 20: 46.
15. Marks R., Rennie G., Selwood T. S. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988; 1: 795—7.
16. Venna S. S., Lee D., Stadecker M. J., Rogers G. S. Clinical recognition of actinic keratoses in a high-risk population: how good are we? *Arch Dermatol* 2005; 141: 507—9.
17. Tirado-Sánchez A., Ponce-Olivera R. M., Sierra-Téllez D. Recognition of actinic keratosis. A retrospective biopsy study of the clinical diagnostic accuracy by primary care physicians compared with dermatologists. Experience in Mexico. *Our Dermatol Online* 2011; 2 (4): 175—80.
18. Holmes C., Foley P., Freeman M., Chong A. H. Solar keratosis: Epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Austral J of Derm* 2007; 48: 67—76.
19. Ehrig T., Cockerell C., Piacquadro D. et al. Actinic keratoses and the incidence of occult squamous cell carcinoma: a clinical, histopathologic correlation. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1261—5.
20. Werner R. N., Stockfleth E., Connolly S. M., Correia O., Erdmann R., Foley P. et al. Treatment of Actinic Keratosis — International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum — Short version. *J EADV* 2015, 29, 2069—2079.
21. Roewert-Huber J., Stockfleth E., Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis — an update. *Br J Dermatol* 2007; 157 (Suppl. 2): 18—20.
22. Schmitt J. V., Miot H. A. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 425—434.
23. Thompson S. C., Jolley D., Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993; 329: 1147—51.
24. Cockerell C. J. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan; 42 (1 Pt 2): 11—7
25. Carag H. R., Prieto V. G., Yballe L. S., Shea C. R. Utility of step sections: demonstration of additional pathological findings in biopsy samples initially diagnosed as actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2000; 136(4): 471—5.
26. Heal C. F., Weedon D., Raasch B. A. et al. Agreement between histological diagnosis of skin lesions by histopathologists and a dermatologist-histopathologist. *Int J Dermatol* 2009; 48 (12): 1366—9.

об авторах:

Э. Буйнаускайте — д.н., профессор кафедры дерматовенерологии Латвийского университета

С. Рубинс — д.н., врач, Латвийский университет

А. Рубинс — д.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии кафедры дерматовенерологии Латвийского университета

Ю. Макстиене — д.н., врач клинической больницы Каунасского медицинского университета

Ю. Буйнаускиене — д.н., профессор, врач, Медицинская академия Литовского университета для наук здравоохранения

Источник финансирования

Частичная финансовая помощь для закупки 5-аминолевулиновой кислоты получена в качестве гранта Каунасского медицинского университета (с 2011 — *Медицинской академии при Литовском университете наук о здоровье*)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Агрессивный системный мастоцитоз с поражением кожи по типу генерализованной пигментной крапивницы (клинический случай)

Е. В. Соколовский, В. В. Ястребов, А. В. Щербатых, Е. Р. Мачулайтене

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. академика И. П. Павлова»
Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 4

Описан клинический случай агрессивного системного мастоцитоза с поражением кожи по типу генерализованной пигментной крапивницы. Приведены данные литературы по этиологии, патогенезу, диагностике и терапии дерматоза.

Ключевые слова: **мастоцитоз, клинический случай, диагностика, лечение.**

Контактная информация: alyona_shch@bk.ru Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 60—63.

Aggressive systemic mastocytosis with skin involvement, the type of generated urticaria pigmentosa (clinical case)

E. V. Sokolovskiy, V. V. Iastrebov, A. V. Shcherbatykh, E. R. Machulaitene

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
Lev Tolstoy str., 6/8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russia

The authors describe the clinical observation of a case of the aggressive systemic mastocytosis with skin involvement, the type of generalized urticaria pigmentosa. They also present literature data concerning the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of dermatosis.

Key words: **mastocytosis, clinical case, diagnosis, treatment.**

Corresponding author: alyona_shch@bk.ru Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 60—63.

■ Мастоцитоз — группа заболеваний, обусловленных накоплением и пролиферацией тучных клеток в тканях.

Впервые описание мастоцитоза дали E. Nettleship и W. Tay в 1869 г. Авторы рассматривали изменения кожи как «хроническую крапивницу, оставлявшую бурые пятна». В 1878 г. A. Sangster предложил определение патологии кожи «пигментная крапивница», а в 1953 г. R. Degos ввел термин «мастоцитоз», ставший общепризнанным [1, 2].

Мастоцитоз достаточно редкое заболевание. Среди всех дерматологических болезней мастоцитоз встречается в 0,01–0,1% случаев [1, 3]. Заболеваемость среди мужчин и женщин одинаковая [1]. Этиология до сих пор остается неизученной. Однако многие дерматологи обращают внимание на наличие мутации D816V в гене c-KIT. Данная мутация выявляется у 80–90% пациентов с системным мастоцитозом [4].

В настоящее время выделяют две основные формы мастоцитоза: кожную и системную, или кожно-висцеральную, при которой поражаются костный мозг, слизистая желудочно-кишечного тракта, печень и другие органы. В связи с разнообразием клинических проявлений кожного мастоцитоза было создано большое количество различных классификаций заболевания, однако общепринятой до сих пор нет, но можно выделить наиболее часто встречающиеся формы: пятнисто-папулезный мастоцитоз, диффузный кожный мастоцитоз и мастоцитомы [5].

Зуд кожи встречается примерно у 1/3 больных, а уртикарный дермографизм определяется у половины.

Одним из постоянных признаков кожного мастоцитоза является характерная буровато-коричневая окраска кожи, которая может варьировать от светлосерой до почти черной. Данная особенность обусловлена увеличением числа меланоцитов в эпидермисе. В ходе исследований установлено наличие так называемого энзиматического потенциала, позволяющего *in vitro* тучным клеткам регулировать процесс образования меланина из тирозина. Также для диагностики может оказаться полезным определение уровня гистамина в крови и моче и сывороточной триптазы [1].

Приводим описание клинического случая.

В декабре 2014 г. на кафедру дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России обратился пациент С. 44 лет, которому ранее был поставлен диагноз хронического васкулита кожи (на основании результатов биопсии кожи). Пациент предъявлял жалобы на высыпания без субъективных ощущений, появившиеся в 2004 г. Через два года с начала болезни пациент отметил генерализацию сыпи, и тогда (2006 г.) впервые по данному поводу обратился к дерматологу в г. Саратове.

При объективном осмотре: сливные пятнисто-папулезные высыпания, папулы до 0,5 см, кожные покровы красновато-серого цвета с коричневым оттенком, пре-

имущественная локализация папул на коже туловища, верхних конечностей, шеи.

Проведена повторная биопсия кожи правой боковой поверхности живота. Патоморфологическое исследование: в верхней части дермы большое количество тучных клеток (вокруг сосудов), в том числе и при окраске толуидиновым синим, встречаются лимфоциты и гистиоциты. Заключение: мастоцитоз кожи.

Наличие кожных проявлений характерно как для кожного, так и для системного мастоцитоза. Поэтому в целях дифференциальной диагностики была назначена трепанобиопсия костного мозга.

Трепанобиопсия из гребня подвздошной кости. ПАД: картина поражения костного мозга при системном мастоцитозе (общее содержание тучных клеток более 50%).

Лабораторное исследование от 02.12.2014

Исследование гемостаза:

протромбин (по Квику) — 87% (78–142%)

МНО — 1,09 (0,83–1,17).

Биохимическое исследование крови: показатели в пределах нормы.

Рентгеновская компьютерная томография от 28.10.2014

Заключение: взрывной перелом тела LIV (травма от 09.01.2014) в стадии консолидации — в сравнении с данными от 15.04.2014 отмечается положительная динамика. Пятнистый остеопороз костей таза. Грыжа Шморля в теле Th_{xii}. Правосторонний сколиоз Th₇—S₁ (вероятнее, в грудном отделе противодуга).

УЗИ органов брюшной полости от 05.12.2014

Заключение: гепатомегалия; спленомегалия; диффузные изменения, уплотнения печени, поджелудочной железы; изменение формы, деформация стенки желчного пузыря.

Поставлен предварительный диагноз: системный мастоцитоз с поражением кожи. Больной направлен для дальнейшего обследования и лечения к гематологу.

Проведено дополнительное обследование пациента: генетическое исследование биоматериала — кровь периферическая: выявлена мутация D816V в гене c-KIT.

Кроме того, в ходе дополнительного обследования были получены следующие данные: по результатам УЗИ — гепатомегалия и спленомегалия; уровень сывороточной триптазы 100 мкг/л (при норме до 11,4 мкг/л); по результатам остеосцинтиграфии — признаки патологических изменений скелета диффузного характера.

Поставлен окончательный диагноз: агрессивный системный мастоцитоз с поражением кожи по типу пятнисто-папулезной генерализованной пигментной крапивницы, переходящей в эритродермическую форму, а также с поражением костного мозга, печени, селезенки, костей скелета (26.12.2014).

Диагноз системного мастоцитоза поставлен на основании *одного большого критерия*: наличие мультифокального плотного заполнения более чем 15% тучных клеток участка (биоптата) костного мозга или других внеклеточных органов, и *двух малых критериев*: мутация KIT в кодоне 816 (KITD816V) в образце крови из костного мозга или других органов; повышение уровня триптазы в сыворотке крови более 20 мкг/мл. Наличие поражения опорно-двигательного аппарата (пятнистый остеопороз), гепатомегалии и спленомегалии обуславливает диагноз агрессивного системного мастоцитоза [6].

Назначена терапия интерфероном — Interferon alpha-2b в дозировке 3 млн МЕ ежедневно внутримышечно (15.01.2015). Данный препарат уменьшает симптомы дегрануляции тучных клеток, снижает инфильтрацию тучными клетками костного мозга. К сожалению, почти в 50% случаев терапия осложняется токсичностью (гриппоподобные симптомы, боли в костях, лихорадка, депрессия, гипотиреоз, цитопения) [6].

С момента начала терапии пациент находился под динамическим наблюдением. Через месяц от на-

чала терапии состояние пациента без видимой динамики, отмечает разбитость, слабость; лейкопения ($2,6 \cdot 10^{12}/л$). Способ введения препарата изменен на подкожный.

Через 2 мес. терапии интерфероном сохраняется недомогание, но в меньшей степени. Состояние удовлетворительное. Высыпания отчетливо побледнели, особенно на лице и конечностях. Лимфоузлы и печень не увеличены. Селезенка не пальпируется. Лейкопения $2,5 \cdot 10^{12}/л$.

Через 3 мес. терапии сохраняется лейкопения ($2,3 \cdot 10^{12}/л$). Дальнейшее разрешение высыпаний. Лимфоузлы и печень не увеличены, селезенка +3 см.

К концу 5-го мес. лейкоциты — $3,8 \cdot 10^{12}/л$. Положительная динамика кожи. Кожные высыпания бледные. Состояние удовлетворительное.

Лимфоузлы и печень не увеличены, селезенка +3 см.

Спустя 6 мес. терапии интерфероном — медленный регресс высыпаний, особенно на коже лица, плечевого пояса и конечностей. Состояние удовлетворительное.



Рисунок Состояние кожного процесса до терапии (слева) и спустя год после лечения (справа)

Лимфоузлы и печень не увеличены, селезенка +3 см. Терапия продолжена.

Спустя 8 мес. — дальнейший регресс сыпи. Лимфоузлы и печень не увеличены, селезенка +1,5 см. Анализ крови в норме. По данным УЗИ от 08.09.2015: селезенка — 17 × 11 × 7,0 см; печень — 16,5 см, левая доля — 10,0 × 7,5 см. Состояние удовлетворительное.

Через год от начала терапии интерфероном состояние удовлетворительное.

Сцинтиграфия от 21.12.2015 по сравнению с 18.12.2014 — без динамики. Триптаза — 106 мкг/л.

Таким образом, за год терапии интерфероном наступил частичный регресс сыпи. Из побочных эффектов терапии можно отметить лейкопению — до $2,3 \cdot 10^{12}$ /л; спустя полгода терапии показатели близки к норме.

Как было отмечено ранее, мастоцитоз является достаточно редким заболеванием с неспецифической клинической картиной, что обуславливает трудности при диагностике. По этой причине при первом обращении к врачу в 2006 г. пациенту был поставлен диагноз хронического васкулита, подтвержденный гистологически. Следующие 8 лет заболевание прогрессировало: генерализация высыпаний, потемнение оттенка кожи.

Только в конце 2014 г. в клинике дерматовенерологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова были проведены необходимые исследования, а в начале 2015 г. поставлен окончательный диагноз: агрессивный системный мастоцитоз с поражением кожи по типу пятнисто-папулезной генерализованной пигментной крапивницы, переходящей в эритродермическую форму, а также с поражением костного мозга, печени, селезенки, костей скелета. На основании этого пациенту была назначена адекватная терапия. Данный клинический случай является иллюстрацией того, как проведенные в неполном объеме исследования привели к постановке неправильного диагноза. Мастоцитоз, несомненно, является редким заболеванием, однако надо учитывать его вероятность при постановке диагноза.

Описанный случай наблюдения агрессивного системного мастоцитоза с поражением кожи, костного мозга, печени, почек и костей скелета представляет клинический интерес для практических врачей как пример достаточно поздней постановки диагноза в связи с недостаточным и несвоевременным обследованием. В то же время обращает на себя внимание весьма умеренно выраженный клинический эффект со стороны кожи при лечении интерфероном (рисунок). ■

Литература

1. Skripkin Ju.K., Butova Ju.S., Ivanov O.L. Dermatology. National guideline. M: GJeOTAR-Media; 2013; 896. [Скрипкин Ю.К., Бутова Ю.С., Иванов О.Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа; 2013; 896.]
2. Rahmatullina N.M., Garifullina G.Z. Clinical cases of mastocytosis in medical practice; Kazanskij medicinskij zhurnal 2015; 96: (4): 598—601. [Рахматуллина Н.М., Гарифуллина Г.З. Клинические случаи мастоцитоза во врачебной практике. Казан мед журн 2015; 96: (4): 598—601.]
3. Belozorova V.L., Bondarenko N.P., Bondarenko M.Ju. Case mastocytosis of newborn child; Medichni perspektivi; 2011; (2): 68—72. [Белозерова В.Л., Бондаренко Н.П., Бондаренко М.Ю. Клинический случай мастоцитоза у новорожденного ребенка. Медицинские перспективы. 2011; (2): 68—72.]
4. Maud A.W. Hermans, Mark J.A. Rietveld, Jan A.M. van Laar, Virgil A.S.H. Dalm, Maurice Verburg, Suzanne G.M.A. Pasmans, Roy Gerth van Wijk, P. Martin van Hagen, Paul L.A. van Daele. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. Eur J Inter Med 2016; (5): 25—30.
5. Pal'cev M.A., Potekaev N.I., Kazanceva I.A., Krjazheva S.S. Clinico-morphological diagnostics and principles of treatment of skin diseases. Guidelines for doctors. M: Medicina 2010; 230—234. [Пальцев М.А., Потекаев Н.И., Казанцева И.А., Кряжева С.С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. Руководство для врачей. М: Медицина 2010; 230—234.]
6. Animesh Pardhanani MBBS, PhD, Ayalew Tefferi MD; Systemic mastocytosis in adults: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2013; (5): 612—624.

об авторах:

Е. В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

В. В. Ястребов — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

А. В. Щербатых — врач-интерн кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

Е. Р. Мачулайтене — врач-гематолог высшей категории отделения гематологии поликлиники с КДЦ ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Приобретенный буллезный эпидермолиз: сложности диагностики

В. И. Альбанова, М. А. Нефедова

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Описан случай приобретенного буллезного эпидермолиза у женщины 45 лет, страдающей заболеванием с 2,5 года. В детстве на основании клинической картины и данных гистологического исследования ей был поставлен диагноз герпетиформного дерматита. После периода полового созревания, когда помимо кожных пузырных высыпаний возникли поражение слизистой оболочки полости рта, дистрофия и отсутствие ногтей пластин, контрактура II пальцев кистей, диагноз был изменен в пользу дистрофического врожденного буллезного эпидермолиза, чему не противоречили данные повторного гистологического исследования кожи. С целью уточнения диагноза в 2016 г. была проведена еще одна биопсия кожи голени. Данные световой микроскопии соответствовали герпетиформному дерматиту или везикулезной форме буллезного пемфигоида, не исключался также приобретенный буллезный эпидермолиз. Непрямая реакция иммунофлюоресценции позволила отвергнуть диагноз герпетиформного дерматита. Возможность развития буллезного пемфигоида на фоне предсуществующего врожденного буллезного эпидермолиза была исследована методом иммунофлюоресцентного картирования с антителами к 13 структурным белкам дермо-эпидермального соединения. Экспрессия всех исследованных белков соответствовала таковой у здоровых лиц, что противоречило диагнозу врожденного буллезного эпидермолиза. Дополнительное иммунофлюоресцентное изучение участков спонтанного расщепления биоптата, а также p- и u-паттернов в структуре линии свечения позволило исключить буллезный пемфигоид. Таким образом, использование комплекса иммуноморфологических методик помогло установить правильный диагноз.

Ключевые слова: приобретенный буллезный эпидермолиз, непрямая реакция иммунофлюоресценции, иммунофлюоресцентное картирование.

Контактная информация: albanova@rambler.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 64—72.

Acquired bullous epidermolysis: complexity of diagnostics

V.I. Al'banova, M.A. Nefedova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The article describes the case of acquired bullous epidermolysis in a woman of 45 years old, suffering from a disease from 2.5 years. As a child, she was diagnosed with herpetiform dermatitis on the base of a clinical picture and histological data. After the period of puberty, when in addition to skin blistering a lesion of the oral mucosa, dystrophy and absence of nail plates, contracture of the 2 fingers of the hands arose, the diagnosis was changed to dystrophic congenital bullous epidermolysis, which did not contradict with re-histological examination of the skin. In order to clarify the diagnosis, another biopsy of the leg skin was performed in 2016. The light microscopy data corresponded to the herpetiform dermatitis or vesicular form of the bullous pemphigoid, the acquired bullous epidermolysis was not also excluded. Indirect RIF allowed to reject the diagnosis of herpetiform dermatitis. The possibility of bullous pemphigoid developing on the background of pre-existing congenital bullous epidermolysis was investigated by immunofluorescence mapping with antibodies to 13 structural proteins of the dermo-epidermal junction. Expression of all the studied proteins corresponded to that of healthy individuals, which conflicted with the diagnosis of congenital bullous epidermolysis. Additional immunofluorescence study of the sites of spontaneous cleavage of the biopsy specimen, as well as of n- and u-patterns in the structure of the luminescence line, made possible to exclude the bullous pemphigoid. So, the use of a complex of immunomorphological methods helped to establish the correct diagnosis.

Key words: acquired bullous epidermolysis, indirect reaction of immune fluorescence, immune fluorescence mapping.

■ Приобретенный буллезный эпидермолиз (ПБЭ) — редкое хроническое пузырное аутоиммунное заболевание кожи и слизистых оболочек. В мире регистрируется с частотой 0,2—0,5 на 1 000 000 населения [1—3].

У больных ПБЭ антитела вырабатываются к коллагену VII типа (COL7), содержащемуся в крепящих фибриллах, связывающих базальную мембрану эпидермиса и дерму. В работах R. Ludwig и N. Ishii и соавт. выделяются два фенотипа ПБЭ — невоспалительный механобуллезный (по наблюдениям авторов, у 33% пациентов) и более часто встречающийся воспалительный (у 66% пациентов) [2, 4].

Невоспалительный фенотип ближе по клинической характеристике к врожденному буллезному эпидермолизу (ВБЭ), воспалительный не имеет отчетливых клинических черт и может имитировать другие буллезные заболевания, в том числе буллезный пемфигоид (БП), герпетиформный дерматит Дюринга (ГДД) и др. Гистологически при ПБЭ выявляются неспецифические признаки — субэпидермальные щели и пузыри, воспалительный инфильтрат в сосочковом слое дермы. Ключом к диагнозу служит иммунофлюоресцентное исследование.

Как правило, ПБЭ встречается во взрослом возрасте. В литературе имеются описания отдельных случаев начала заболевания с детства [5—10]. Отличительными особенностями ПБЭ у детей являются более частое поражение слизистых оболочек, хороший ответ на терапию дапсоном [8] и сочетанное лечение, включающее дапсон и преднизолон [6, 11].

Приводим собственное клиническое наблюдение, в котором диагноз ПБЭ был установлен во взрослом возрасте.

Пациентка К., 45 лет, жительница г. Москвы, обратилась в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в 2015 г. с жалобами на высыпания на коже лица, туловища, нижних конечностей, слизистой оболочке полости рта.

Анамнез заболевания. В 2 года 7 мес. внезапно начали появляться единичные пузыри на разных участках кожи. Родилась, росла и развивалась без особенностей. В детстве занималась спортом (байдарка), но после наступления менструаций в 12—13 лет стали появляться пузыри на ладонях при механическом воздействии (при ношении сумки, упражнениях на спортивных снарядах, гребле), что заставило оставить занятия. С 14 лет стали появляться подногтевые пузыри и сходить ногти, на пальцах кистей они восстановились, но стали измененными, на пальцах стоп были утрачены полностью. С этого же времени постепенно развивались сгибательные контрактуры II пальцев кистей. В 15 лет впервые возникли пузыри на лице, а с 16 лет — множественные пузыри и эрозии на других частях тела (ногах, руках, ягодицах, в подмышечной области), были эрозии в полости рта. Высыпания появлялись как в связи с незначительной механической травмой, так

и без нее. Высыпаний становилось больше во время менструаций. В 26-летнем возрасте отдыхала в санатории г. Анапы, где проводилось грязелечение, после чего пузырей стало значительно меньше. Многие годы с диагнозом ГДД лечилась диафенилсульфоном (Авлосульфон) без значительных результатов, в последние 6 мес. соблюдает безглютеновую диету без заметного улучшения состояния кожи. В 19 лет было 2 беременности, прерванные медицинским абортom по желанию пациентки. В 39-летнем возрасте родила здорового ребенка. Во время всех беременностей отмечала обострение заболевания. С 20-й недели последней беременности высыпания исчезли, но после родов сразу же стали появляться пузыри на лице. В настоящее время пузыри возникают преимущественно в одних и тех же местах на стопах и голени в области рубцов, изредка в других местах, заживают в течение 5 дней. Покрышки пузырей самостоятельно срезает ножницами, применяет полькортолон аэрозоль, тридерм, цинковую пасту, хлоргексидин. В течение 3 мес. в 2015 г. после стресса отмечалось выпадение волос, прекратилось без лечения, но затем возобновилось, проходит лечение у трихолога средствами с миноксидилом. Последнее обострение в феврале 2016 г. связывает с нарушениями менструального цикла, пузыри появлялись на спине и голени. Примерно в это же время возникла контактная аллергическая реакция на крем для век в виде отека, покраснения и появления пузырьков на веках. Когда реакция разрешилась, пациентка стала применять по назначению окулиста капли от катаракты с профилактической целью, после чего вновь появилась сходная реакция, после замены капель на другие реакция не прошла.

Наследственность: у сводной сестры по отцу были пузырные высыпания на туловище во время беременности. Перенесенные заболевания и хирургические операции: редкие респираторные заболевания, детские инфекции. Хронические заболевания внутренних органов отрицает. В детстве были очень чувствительные десны, периодически отмечалась болезненность и кровоточивость. В апреле 2010 г. было родоразрешение путем кесарева сечения.

Локальный статус. При осмотре в 2015 г. патологический кожный процесс носил распространенный характер с локализацией немногочисленных высыпаний на туловище, верхних и нижних конечностях, лице, слизистых оболочках полости рта. Единичные мелкие пузырьки располагались на лбу, один на спине, мелкие корочки — на волосистой части головы, эрозии размером от 3 до 6 мм — на спине и ягодицах (рис. 1). На туловище и конечностях наблюдалась рубцовая атрофия тех участков кожи, где прежде были пузыри, кожа в области рубцов гладкая или складчатая (рис. 2). Складчатость особенно хорошо выражена в межягодичной области и на локтях (рис. 3). На передней поверхности голени располагаются плотные гладкие белесоватые



Рис. 1. Мелкие эрозии и участки рубцовой атрофии кожи на спине



Рис. 2. Рубцовая атрофия кожи с мелкой складчатостью на спине и разгибательной поверхности плеча

неравномерно окрашенные рубцы с нерезкими границами, на их поверхности местами мелкие корочки (рис. 4). Волосы диффузно разрежены. Ногтевые пластины на пальцах рук изменены, наблюдается дорсальный птеригиум, продольные линейные борозды, расщепление дистальной части ногтевых пластин (рис. 5), на пальцах стоп ногти отсутствуют, имеется заращение ногтевого ложа (рис. 6). При осмотре полости рта выявлены мелкие пузырьки на кончике и небольшая эрозия на спинке языка. Указательные пальцы обеих кистей фиксированы в положении сгибания, на стопах частично сращены пальцы, отмечается нерезко выраженный гиперкератоз подошв.

В процессе наблюдения 1 раз в полгода в 2015 и 2016 гг. клиническая картина существенно не изменялась, за исключением февраля 2016 г., когда отмечалась аллергическая реакция на крем. В это время на лице на фоне гиперемии отмечались мелкие одиночные пузырьки, небольшой пузырь располагался также на отечном гиперемированном левом веке. Физикальное обследование: видимые слизистые бледно-розовые, лимфатические узлы не увеличены. Пациентка правильного телосложения, рост 171 см, масса 68 кг.

Полость рта санирована, гиподентии и нарушений зубной эмали при осмотре не обнаружено. В общем



а



б

Рис. 3. Мелкие участки рубцовой атрофии в нижней части спины и на ягодицах, складчатый рубец в межъягодичной складке (а) и на локте (б)



Рис. 4. Мелкие эрозии на фоне атрофического гладкого рубца на голени (место биопсии)

и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи все показатели в пределах референсных значений.

Гистологическое исследование. Трижды проводилось гистологическое исследование биоптатов кожи. Гистологический диагноз в двух случаях биопсии — ГДД, в одном (1993 г.) — буллезный эпидермолиз.

Результаты гистологического исследования (апрель 2015 г.): умеренный акантоз с выраженной вакуольной дистрофией базальных кератиноцитов, формирование преимущественно в области верхушек сосочков дермы субэпидермальных щелей, в дермальной части которых густые очаговые скопления нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов (лейкоцитарные субэпидермальные микроабсцессы). В по-



Рис. 6. Отсутствие ногтей на пальцах стоп, заращение ногтевого ложа



Рис. 5. Дорсальный птеригиум, продольные линейные борозды, расщепление дистальной части ногтевых пластин, сгибательная контрактура II пальца

верхностных отделах дермы отмечается выраженная периваскулярная инфильтрация преимущественно лимфоцитарного характера с примесью большого количества сегментоядерных лейкоцитов, стенки сосудов утолщены, инфильтрированы клетками воспаления, в некоторых сосудах — признаки фибриноидного некроза (рис. 7). Выявленные изменения в большей

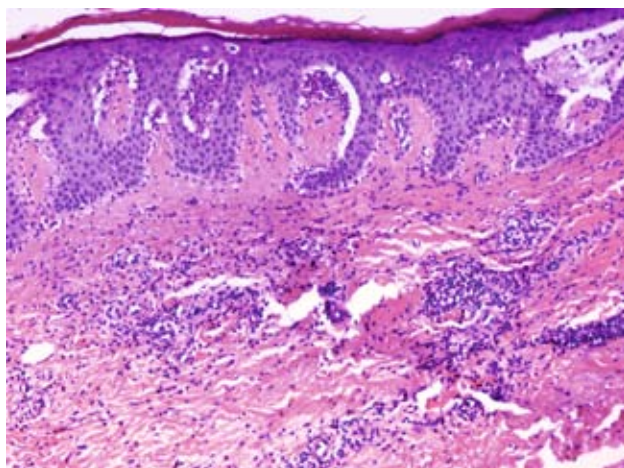


Рис. 7. Гистологическое исследование. Субэпидермальные щели локализуются преимущественно на верхушках сосочков дермы с формированием лейкоцитарных микроабсцессов. Густые периваскулярные инфильтраты в средних отделах дермы (окраска гематоксилином и эозином $\times 100$)

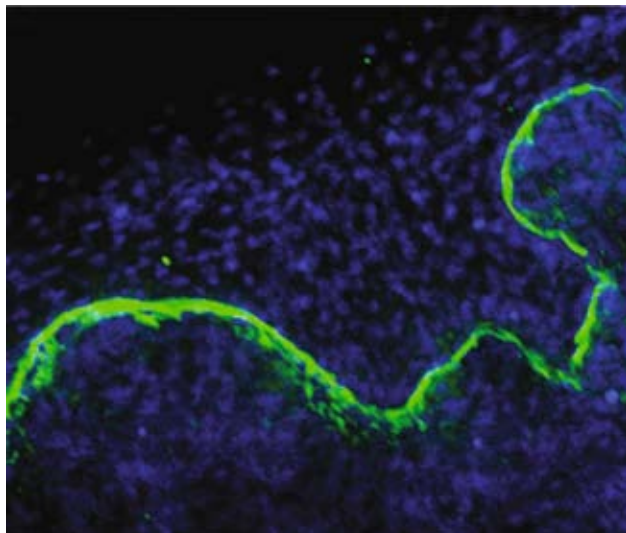


Рис. 8. Свечение антител к депозитам IgG (зеленый цвет) в виде линии вдоль дермо-эпидермальной границы. Ядра кератиноцитов — синее свечение (ИРИФ × 600)

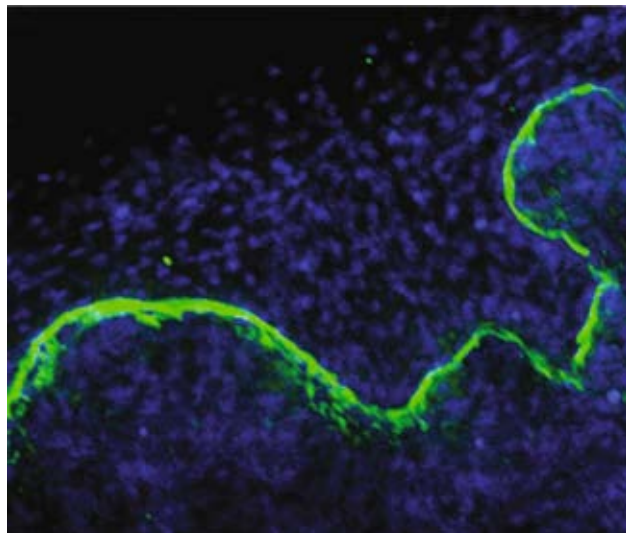


Рис. 9. Свечение антител к коллагену VII типа (зеленый цвет) вдоль дермо-эпидермальной границы, нарушений экспрессии структурного белка не выявляется (ИРИФ × 600)

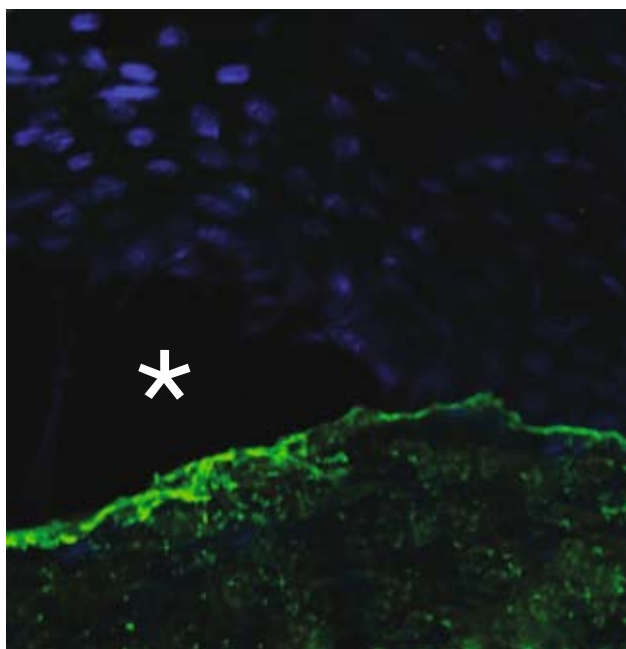


Рис. 10. Свечение антител к депозитам IgG (зеленый цвет) локализуется в дне спонтанно сформированного пузыря. Просвет пузыря отмечен* (ИРИФ × 600)

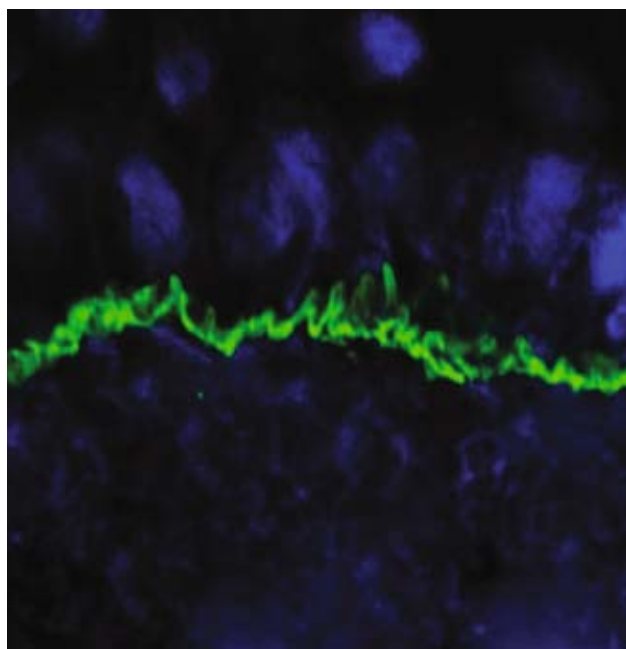


Рис. 11. В структуре линии свечения депозитов IgG вдоль дермо-эпидермальной границы выявляются u-образные паттерны (ИРИФ × 600)

степени соответствуют картине ГДД, однако не исключают везикулярную форму БП.

При проведении непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ) с антителами IgG, IgA, IgM в биоптате кожи фиксация депозитов IgG выявлена в виде линии вдоль дермо-эпидермальной границы (рис. 8). Значимой фиксации депозитов IgA и IgM не обнаружено. Выявленные иммунофлюоресцентные признаки соответствуют картине БП.

При проведении иммунофлюоресцентного картирования в серии нРИФ с антителами к 13 структурным белкам дермо-эпидермального соединения (к α_3 -, β_3 - и γ_2 -цепям ламинина, кератинам 5 и 14, коллагенам VII и XVII типов, β_4 - и α_6 -субъединицам интегрин, десмоплакину, плектину, киндлину-1, плакофилину) нарушений экспрессии какого-либо из компонентов не выявлено, что противоречит ВБЭ, в том числе клинически предполагаемой дистрофической форме ВБЭ (экспрессия коллагена VII типа также не нарушена) (рис. 9).

При повторном проведении нРИФ с антителами IgG оценены локализация депозитов IgG в зонах спонтанного расщепления кожного лоскута вдоль дермо-эпидермальной границы, а также наличие n- или u-паттернов линии свечения. В большинстве участков со спонтанным расщеплением кожного лоскута свечение антител локализовано в дне формирующейся щели (рис. 10). На единичных участках с четкой визуализацией линии свечения преобладают u-паттерны (рис. 11). Выявленные дополнительные иммунофлюоресцентные признаки соответствуют картине ПБЭ и позволяют исключить БП.

Обсуждение

ПБЭ — хроническое аутоиммунное заболевание с потерей иммунной защиты и выработкой аутоантител к коллагену VII типа (COL7), составляющему основную часть крепящих фибрилл — соединительнотканых структур, связывающих базальную мембрану эпидермиса с подлежащей дермой. При дистрофическом ВБЭ имеется генетический дефект формирования коллагена VII типа, приводящий к уменьшению образования или отсутствию крепящих фибрилл. Если при ВБЭ существует наследственно обусловленная дефектность коллагена VII типа, то при ПБЭ он разрушается вследствие связывания его с антителами IgG или IgA. Каким бы ни было происхождение дефекта коллагена VII типа, последствия его разрушения или нарушения синтеза будут сходны — хрупкость кожи, ранимость ее при незначительном механическом травмировании. Так, при классическом механобуллезном ПБЭ клинические проявления болезни сходны с дистрофическим буллезным эпидермолизом — помимо пузырей и эрозий, появляющихся на коже и слизистых оболочках рта и верхней части пищевода при незначительной механической травме на местах наиболее частого травмирования (локти, колени, разги-

бательные поверхности рук, ягодичи, тыльная поверхность стоп и кистей, лодыжки, пальцы), наблюдаются рубцовая атрофия, диффузная алопеция, дистрофия или отсутствие ногтевых пластин, стеноз пищевода.

Диагностические критерии ПБЭ, впервые разработанные Н. Roenigk и соавт. в 70-е годы прошлого века [12], включали: 1) клиническую картину, напоминающую дистрофический ВБЭ; 2) начало заболевания во взрослом возрасте; 3) отсутствие ВБЭ в семье; 4) отсутствие других буллезных заболеваний. Однако за последние 45 лет критерии были дополнены лабораторными показателями — гистологическим исследованием пораженной кожи (окраска гематоксилином и эозином), обнаружением в коже аутоантител с помощью прямой и непрямой РИФ (в биоптате непораженного участка вблизи очага поражения), определением циркулирующих анти-COL7 IgG антител в сыворотке крови [2]. Кроме того, описаны случаи возникновения ПБЭ у детей, что ставит под сомнение второй критерий. У детей, как и у взрослых, ПБЭ может встречаться в двух фенотипах, причем воспалительный везикулобуллезный фенотип, когда распространенные пузырьные высыпания возникают на эритематозном основании, встречается чаще и может имитировать другие буллезные дерматозы, в частности ГДД и БП. Некоторые пациенты имеют смешанный фенотип [3]. В описанном случае первые проявления заболевания начались в детстве (2 года 7 мес.)

Разнообразие клинических проявлений ПБЭ побудило к выделению помимо «классического» механобуллезного фенотипа нескольких воспалительных клинических форм — протекающих по типу БП (распространенные зудящие буллезные высыпания, в основании которых отмечаются эритема или волдыри), рубцующегося БП (преимущественное поражение слизистых оболочек полости рта, верхнего отдела пищевода, глаз, аногенитальной области с рубцеванием), линейного IgA дерматоза (пузыри с плотной крышкой, группирующиеся в кольца, и поражение слизистых оболочек), пемфигоида Бранстинга — Перри (оставляющие рубцы высыпания расположены на лице и шее, слизистые не поражены) [3].

В описанном наблюдении пациентке долгое время ставили диагноз ГДД, что позволяет предположить, что заболевание в детстве и юности протекало не по классическому фенотипу. По-видимому, помимо клинических проявлений основанием для диагноза служили данные гистологического исследования, не являющиеся специфическими для ГДД, так как наблюдаются при других буллезных дерматозах — линейном IgA дерматозе, БП, а также ПБЭ. Решающим в диагностике ГДД является результат прямой или непрямой РИФ, выявляющей IgA в виде гранулярных отложений в дермальных сосочках или вдоль дермо-эпидермальной границы [13], но этого исследования не проводилось.

После окончания периода полового созревания клинические проявления заболевания стали соответствовать классическому фенотипу, и диагноз был пересмотрен. Так, появлению пузырных высыпаний не предшествовали и не сопутствовали зуд или жжение кожи, не было полиморфизма высыпаний, пузыри возникали на видимо неизменной коже, на участках рубцовой атрофии и на слизистой оболочке полости рта, не группировались, после заживления оставались атрофические рубцы, были поражены ногти, наблюдалась контрактура пальцев кистей. К настоящему времени клинические проявления ближе к умеренно выраженному РДБЭ, так называемому «не-Аллопо», характеризующемуся теми же симптомами, что и РДБЭ (вялые пузыри и эрозии на коже и слизистых оболочках, рубцовая атрофия кожи, диффузная алопеция, анонихия и дистрофия ногтей, дисфагия, миалгия, отставание в росте), но выраженными более слабо или отсутствующими. При этом складчатые рубцы на местах бывших высыпаний, отсутствие поражения пищевода и появление пузырей почти исключительно на очагах рубцовой атрофии кожи клинически ближе к дистрофическому ДДБЭ. Некоторое время пациентка наблюдалась с клиническим диагнозом ВБЭ, которому не противоречили данные гистологического исследования. Диагноз ВБЭ не был подтвержден морфологическими методами — биопсия проводилась однократно, и материал был взят из области «старого» пузыря с признаками эпителизации, в связи с чем электронно-микроскопическое исследование не могло дать информативных результатов.

В 2015 г. с целью верификации диагноза был взят биоптат кожи с участка излюбленной локализации высыпаний для проведения повторного гистологического исследования, а также для выявления формы ВБЭ методом иммунофлюоресцентного антигенного картирования. Гистологическая картина наиболее соответствовала диагнозу ГДД. Однако везикулярный вариант БП на ранних стадиях формирования пузыря гистологически неотличим от ГДД, что требовало уточнения методом нРИФ. Кроме того, гистологическое исследование не позволило исключить сочетание ГДД (или БП) и ВБЭ. Для дифференциальной диагностики ГДД и БП была дополнительно проведена нРИФ с использованием имеющегося биоптата. Иммунофлюоресцентная картина позволила исключить диагноз ГДД, поскольку не выявила гранулярных депозитов IgA вдоль дермо-эпидермальной границы и на вершинах сосочков дермы и наиболее соответствовала БП. Однако диагноз БП не соответствовал анамнезу и клиническим проявлениям заболевания, в частности манифестации его в раннем детском возрасте, наличию рубцовой атрофии кожи, анонихии, диффузной алопеции и контрактурам. Для исключения развития БП на фоне предсуществующего ВБЭ было проведено иммунофлюоресцентное картирование с антителами к 13 структурным белкам дермо-эпидермального соединения. Экспрессия всех исследованных белков соответствовала

таковой у здоровых лиц, что противоречило диагнозу ВБЭ. Для дифференциальной диагностики между ПБЭ и БП используются две методики нРИФ. Первая предполагает предварительное выдерживание кожного лоскута в гипертоническом (1-молярном) растворе NaCl для возникновения расщепления лоскута вдоль дермо-эпидермальной границы на уровне имеющихся структурных дефектов [14]. Вторая заключается в анализе формы зубцов в структуре линии свечения вдоль дермо-эпидермальной границы, так называемых n- и u-паттернов [15]. u-образная форма зубцов характерна для ПБЭ, так как при этом депозиты IgG локализуются под зоной светлой пластинки базальной мембраны эпидермиса, между полудесмосомами базальных кератиноцитов; n-образная форма зубцов соответствует диагнозу БП, так как депозиты IgG локализуются в зоне светлой пластинки или выше нее, повторяя ход полудесмосом. В описанном случае применения специальной методики расщепления кожного лоскута не потребовалось в связи с наличием участков спонтанного расщепления в имеющемся материале (вызванного, вероятно, незначительным трением и деформацией лоскута при взятии биоптата). Полученные в ходе применения обеих методик нРИФ иммунофлюоресцентные признаки позволили подтвердить диагноз ПБЭ. Гистологическая картина также не противоречила воспалительной форме ПБЭ [16].

В лечении ПБЭ можно рассматривать несколько направлений: предотвращение образования пузырей, заживление эрозий, предотвращение связывания аутоантител с COL7, уменьшение выработки аутоантител, уменьшение воспаления. Реализация первых двух направлений не отличается от таковых при ВБЭ — необходимо ограничение травмирования, применение раневых покрытий и заживляющих средств. Остальные направления предусматривают системную терапию, сходную с таковой при других аутоиммунных заболеваниях. Она включает иммуносупрессивные средства — системные глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатические препараты (ЦС). Системные ГКС назначают по 0,5—1,5 мг/кг в сутки, обычно в комбинации с ЦС. Препаратом первой линии для лечения воспалительного подтипа ПБЭ считается колхицин, обладающий меньшим количеством побочных эффектов. По данным литературы, лечение 30 пациентов с ПБЭ комбинацией метилпреднизолона, дапсона и колхицина вызвало ремиссию в среднем только после 9 мес. терапии. Отдаленные результаты показали полную ремиссию в 46% и неполную в 46% случаев спустя 6 лет после начала лечения [17]. Благоприятные результаты достигались также при внутривенном введении высокодозированного человеческого иммуноглобулина (High Dose Intravenous Immunoglobulin, IVIG), а также различных фармакологических препаратов (дапсона, ритуксимаба, деклицимаба) и методов (плазмафереза, иммуноадсорбции, экстракорпоральной фотохимиотерапии), но пока для применения этих методов нет надежной

доказательной базы [2]. Топические ГКС используются для уменьшения выраженности воспаления, при их неэффективности или наличии противопоказаний они могут быть заменены иммуносупрессивным препаратом — микофенолата мофетиллом. В работе N. Sami [18] описано его успешное применение у 4 больных ПБЭ. Эффект от терапии в дозе 2—3 г/сут был достигнут после 4—12 (в среднем после 7) мес. лечения, 3 из 4 пациентов смогли полностью прекратить лечение ГКС, в дальнейшем препарат использовался в качестве поддерживающей терапии [18]. Ведется разработка биологических препаратов — терапевтических антител к различным протеинам цитоскелета и цитокинов [16].

Заключение

Приведенный случай ПБЭ у женщины 45 лет демонстрирует сложность диагностики ПБЭ. Для постановки правильного диагноза недостаточно анализа анамнестических данных и клинической картины. Необходимо использовать все доступные методы диагностики буллезных дерматозов, в том числе прямую и непрямую реакции иммунофлюоресценции, иммунофлюоресцентное картирование, поиск специфических аутоантител в крови методом иммуноблоттинга, особенно при расхождении клинических данных и результата гистологического исследования во избежание диагностических ошибок. ■

Литература

1. Baum S., Sakka N., Artsi O. et al. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 482—489.
2. Ludwig R. J. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatology* 2013; 2013: 812029
3. Gupta R., Woodley D. T., Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol* 2012; 30: 60—69.
4. Ishii N., Hamada T., Dainichi T. et al. Epidermolysis bullosa acquisita: What's new? *The Journal of Dermatology* 2010; 37: 220—230.
5. Chikin V. V., Znamenskaya L. F., Nefedova M. A. et al. Epidermolysis bullosa acquisita. *Vestn Dermatol Venerol* 2015; (3): 109—118. [Чикин В. В., Знаменская Л. Ф., Нефедова М. А. и др. Приобретенный буллезный эпидермолиз: описание клинического случая. *Вестн дерматол венерол* 2015; (3): 109—118]
6. Goyal N., Rao R., Balachandran C. et al. Childhood Epidermolysis Bullosa Acquisita: Confirmation of Diagnosis by Skin Deficient in Type VII Collagen, Enzyme-linked Immunosorbent Assay, and Immunoblotting. *Ind J Dermatol* 2016; 61 (3): 329—332.
7. Arpey C. J., Elewski B. E., Moritz D. K. et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of literature. *J Amer Acad Dermatol* 1991; 24 (5 Pt 1): 706—714.
8. Su J. C., Varigos G. A., Dowling J. Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. *Austral J Dermatol* 1998; 39: 38—41.
9. Edwards S., Wakelin S. H., Wojnarowska F. et al. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: Presentation, prognosis, and immunopathology in 11 children. *Pediat Dermatol* 1998; 15: 184—190
10. Chorzelski T., Karczewska K., Dyduch A. et al. Epidermolysis bullosa acquisita in a 4-year-old boy. *Pediat Dermatol* 2000; 17: 157—158.
11. Schmidt E., Höpfner B., Chen M. et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita: A novel variant with reactivity to all three structural domains of type VII collagen. *Brit J Dermatol* 2002; 147: 592—597.
12. Roenigk H. H. Jr., Ryan J. G., Bergfeld W. F. Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol* 1971; 103 (1): 1—10.
13. Antiga E., Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2015; 8: 257—265.
14. Onodera Y., Shimizu H., Hashimoto T. et al. Difference in binding sites of autoantibodies against 230- and 170-kD bullous pemphigoid antigens on salt-split skin. *J Invest Dermatol* 1994; 102 (5): 686—690.
15. Terra J. B., Meijer J. M., Jonkman M. F. et al. The n- versus u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration pattern analysis. *Brit J Dermatol* 2013; 169 (1): 100—105.
16. Kopecki Z., Ludwig R. J., Cowin A. J. Cytoskeletal Regulation of Inflammation and Its Impact on Skin Blistering Disease Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Int J Molec Sci* 2016; 17 (7).
17. Kim J. H., Kim Y. H., Kim S. C. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Dermovenerologica* 2011; 91 (3): 307—312.
18. Sami N. Mycophenolate mofetil (MMF) in the treatment of epidermolysis bullosa acquisita (EBA) long-term follow-up. *JAAD Case Reports* 2015; 1 (5): 321—323.

об авторах:

В. И. Альбанова — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
М. А. Нефедова — врач-патологоанатом патоморфологической лаборатории ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Крапивница у детей: патогенетические механизмы и возможности современной терапии

А. В. Кудрявцева, К. А. Нескородова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В обзоре собраны последние данные литературы по крапивнице — одному из наиболее частых заболеваний кожи у детей, сопровождающемуся появлением волдырей. Известно, что в основе патогенеза болезни, вне зависимости от причины, провоцирующей обострение, лежит гистаминолиберация. Именно этим объясняется единый для всех вариантов крапивницы принцип терапии — назначение в первой линии неседативных антигистаминных препаратов. Классифицируя крапивницу в зависимости от продолжительности течения (до 6 нед. и более) на острую и хроническую, при острой форме заболевания эксперты не рекомендуют врачам проводить какие-либо специальные диагностические мероприятия, уделяя при этом максимально пристальное внимание назначению эффективного лечения. В обзоре описываются причины обострения заболевания, патогенез крапивницы и клиника. Уделено внимание различным вариантам ведения больных крапивницей, опубликованным в последних рекомендациях экспертов в Европе, Америке и России.

Ключевые слова: **крапивница, дети, антигистаминные препараты, омализумаб, циклоспорин А.**

Контактная информация: kudassia@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 73—82.

Urticaria in children: pathogenetic mechanisms and the possibilities of modern therapy

A. V. Kudryavceva, K. A. Neskorodova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russia

The review collected the latest literature data on urticaria - one of the most frequent skin diseases in children, accompanied by the appearance of blisters. It is notorious that histamine-liberation lies in the basis of the disease pathogenesis, regardless of the cause provoking an exacerbation. Precisely this explains the unified principle of therapy for all variants of urticaria - the administration of non-sedating antihistamines in the first line. Urticaria is classified for acute and chronic based on the duration of the course (up to 6 weeks or more). Experts do not recommend that physicians carry out any special diagnostic measures in the acute form of the disease, paying the utmost attention to the administration of effective treatment. The review describes the causes of disease exacerbation, the pathogenesis and the clinic of urticaria. Attention is paid to various options for managing patients with urticaria, published in the latest expert recommendations in Europe, America and Russia.

Key words: **urticaria, children, antihistamines, omalizumab, cyclosporine A.**

Corresponding author: kudassia@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 73—82.

■ Крапивница — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи. В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении этиологии и патогенеза данного заболевания, разработаны классификация, новые подходы к терапии и профилактике рецидивов. Однако многое до сих пор остается невыясненным. Чаще всего дети переносят в своей жизни только один эпизод крапивницы, достаточно редко симптомы заболевания сохраняются у ребенка больше 1,5 мес. Настоящий обзор описывает опубликованные недавно рекомендации по диагностике и лечению крапивницы.

Крапивница — группа заболеваний, сопровождающихся появлением на коже волдырей и/или ангиоотеков [1, 2]. Около 15—25% населения переносит в жизни хотя бы один эпизод крапивницы [3]. У детей крапивница встречается реже (3,4% — в Великобритании, 4,4% — в Германии, 5,4% — в Дании), еще менее вероятна ее персистенция (0,1—0,3%) [4]. Этиологический фактор при хроническом течении заболевания удается выявить, по разным данным, в 21—55% случаев [5]. Длительность хронической крапивницы обычно не превышает 5—10 лет. Не являясь опасной, крапивница тем не менее существенно снижает качество жизни пациентов [6].

Согласно международным рекомендациям крапивницу следует разделять на острую, продолжительностью до 6 нед., и хроническую, если симптомы заболевания сохраняются больше 6 нед. (таблица). В зависимости от воздействия триггерного фактора — на спонтанную и индуцированную физическими стимулами. Другие виды крапивницы включают ангиоэдемную, контактную, холинергическую (при повышении температуры тела) и крапивницу, связанную с физической нагрузкой [2, 7, 8].

Таким образом, крапивница представляет собой целую группу заболеваний, объединенных сходной клинической симптоматикой, но имеющих разную этиологию и свои особенности патогенеза. В основе острой крапивницы наиболее часто лежит реакция гиперчувствительности 1-го типа. При этом активация Th2-лимфоцитов у предрасположенных лиц сопровождается избыточным синтезом интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-13. Интерлейкины стимулируют гиперпродукцию В-лимфоцитами специфических IgE, фиксирующихся на рецепторах тучных клеток. Взаимодействие специфических IgE с аллергеном приводит к активации рецепторов и дегрануляции тучных клеток [1, 9].

В патогенезе хронической крапивницы участие IgE-зависимых механизмов маловероятно. Наиболее привлекательной гипотезой, объясняющей неадекватную активацию и дегрануляцию тучных клеток при хроническом течении заболевания, является аутореактивность. При этом образуются стимулирующие аутоантитела к α -субъединице рецептора IgE (Fc ϵ R1 α) или, реже, анти-IgE антитела. [10] Цитокино-

вый профиль при хронической крапивнице характеризуется повышением уровня ИЛ-4, ИЛ-5 и интерферона гамма (ИФН- γ), что предполагает смешанный Th1/Th2 ответ, однако точные механизмы, стимулирующие, поддерживающие и контролируемые формирование аутоантител, неизвестны [3].

Независимо от причин, приведших к активации тучной клетки, в дальнейшем развиваются схожие процессы: фосфорилирование тирозина в β - и γ -цепях Fc ϵ R1 с образованием фермента тирозинкиназы (ITAM). Последняя активирует внутриклеточные механизмы, приводящие к высвобождению гранул с предсуществующими медиаторами (гистамин, гепарин, триптаза и фактор некроза опухоли альфа — ФНО- α) и активации синтеза новых провоспалительных цитокинов/хемокинов и эйкозаноидов [11]. Гистамин обуславливает развитие немедленной фазы воспаления, индуцирует высвобождение нервными окончаниями нейропептидов (субстанция P, эндорфины, энкефалины). Кроме того, тучные клетки способны секретировать вазоактивные молекулы (ФНО- α , ИЛ-6, фактор, активирующий тромбоциты, сосудистый эндотелиальный фактор роста) без дегрануляции. Выделение вазоактивных молекул усугубляет течение крапивницы, обуславливая рефрактерность некоторых пациентов к антигистаминным препаратам и эффект от использования иммуносупрессантов [12]. Во время приступов отмечается активация системы свертывания крови. Образующийся тромбин усиливает проницаемость эндотелия сосудов, повышает высвобождение провоспалительных медиаторов тучными клетками и образование С5а компонента комплемента. С5а (анафилотоксин) участвует в активации тучных клеток, является хемоаттрактантом для нейтрофилов и эозинофилов [13—15].

Немедленная фаза воспаления прогрессирует в более сложный процесс взаимодействия цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, регулирующих реакцию сосудов и специфическую кинетику клеток. Вновь приходящие клетки выделяют провоспалительные медиаторы, усиливая и пролонгируя ответ. В интактных с виду участках кожи также определяются повышенная экспрессия хемокинов и молекул адгезии, более высокое содержание Т-лимфоцитов. То есть даже в визуально интактных участках кожи сохраняется минимальное воспаление, снижающее порог чувствительности тучных клеток к воздействию триггерных факторов [3]. За ограничение высвобождения медиаторов тучными клетками отвечают сигнальные регуляторные белки (SIRP), дефосфорилирующие тирозинкиназу ITAM. Дефект их работы также оказывает влияние на течение хронической крапивницы [16].

Гистологически изменения при крапивнице характеризуются отеком дермы, расширением капилляров, периваскулярной некротизирующей инфильтрацией, преимущественно CD4+ лимфоцитами, а также

Таблица Рекомендованное диагностическое обследование при различных вариантах крапивницы

Тип	Подтип	Пояснение/триггер	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Спонтанная	Острая спонтанная	Длительность менее 6 недель	Не показано	Не показано
	Хроническая спонтанная	Длительность более 6 недель	Клинический анализ крови, СРБ	Тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, <i>Helicobacter pylori</i>), паразитарной инвазии, атопии, наличия функциональных аутоантител, патологии щитовидной железы. Кожные тесты, включая физические пробы; диета с исключением псевдоаллергенов на 3 недели и триптаза; тест с аутологичной сывороткой; кожная биопсия; D-димер; антинуклеарные антитела; C3/C4 компоненты комплемента; белковые фракции
Физическая	Холодовая контактная	Холодные предметы, ветер, жидкость	Холодовой провокационный тест и определение порога чувствительности (кубик льда, холод, холодный ветер)	Клинический анализ крови и СОЭ/СРБ, криоглобулины; исключение других заболеваний, особенно инфекционных
	Замедленная от давления	Локальное давление (тяжести, тесная одежда и т. п.), возникает через 3—12 ч	Тест с давлением 0,2—1,5 кг/см ² на 10 и 20 мин	Нет
	Тепловая контактная	Локальное воздействие тепла	Тепловой провокационный тест и определение порога чувствительности (теплая вода)	Нет
	Солнечная контактная	УФ и/или видимый свет	УФ и видимый свет разной длины волны	Исключить другие фотодерматозы
	Дермографическая крапивница	Механическое штриховое раздражение	Вызвать дермографизм	Клинический анализ крови, СОЭ/СРБ
	Вибрационная крапивница/ангиоотек	Вибрация		Нет
Особый тип	Аквагенная крапивница	Вода	Приложить ткань, смоченную водой температуры тела на 20 мин	Нет
	Холинергическая крапивница	Повышение температуры тела	Провокация физической нагрузкой и горячей ванной	Нет
	Контактная крапивница	Воздействие на кожу уртикарогенными веществами	При-/патч-тесты	Нет
	Анафилаксия/ крапивница, вызываемая физической нагрузкой	Физическая нагрузка	В зависимости от анамнеза физическая нагрузка с или без пищи, но не после горячей ванны	Нет

моноцитами, нейтрофилами, эозинофилами и базофилами. Через час с момента появления волдыря в инфильтрате начинают преобладать нейтрофилы. Количество тучных клеток остается прежним и не отличается от количества тучных клеток в неизмененных участках кожи или у здоровых людей [3, 17].

Клинически волдырь представляет собой плотный возвышающийся участок кожи со светлым центром, окруженным рефлекторной эритемой. Высыпания могут быть различного размера, иметь круглую или неправильную форму, сливаться, сопровождаются зудом и жжением. Характерно внезапное появление и быстрое (в течение 1—24 ч) бесследное исчезновение элементов. Ангиоотек характеризуется поражением более глубоких слоев дермы и подкожной клетчатки, сопровождается чаще болезненными ощущениями, чем зудом. Нередко вовлекаются слизистые оболочки. Ангиоотек разрешается медленнее, исчезая в течение 24—72 ч. Изолированное появление волдырей отмечается в 78,4% случаев, ангиоотеков — в 6,65% случаев, появление одновременно обоих симптомов в 15% случаев [8].

Гиперчувствительность к продуктам питания, яду насекомых, использование лекарственных препаратов, а также инфекционные заболевания являются основными причинами острой спонтанной крапивницы. Развитие хронической спонтанной крапивницы связывают с персистенцией вирусных и бактериальных инфекций, паразитарными инвазиями, употреблением пищевых продуктов, добавок, лекарственных средств, но приблизительно в 40% случаев хроническая спонтанная крапивница является аутоиммунным процессом.

В 2013 г. Европейская академия аллергологов и клинических иммунологов (EAACI) опубликовала критерии диагностики аутоиммунной крапивницы: а) положительные биологические тесты *in vitro*, демонстрирующие функциональную активность аутоантител (тест высвобождения гистамина базофилами или определение на поверхности базофилов маркеров активации CD63 и CD203c методом проточной цитометрии); б) положительный тест с аутоиммунной сывороткой; в) выявление аутоантител к FcεRIα. В повседневной практике возможно лишь проведение теста с аутологичной сывороткой. Чувствительность и специфичность теста составляют 70 и 80% соответственно [8]. Положительный результат теста с аутологичной сывороткой отмечается с одинаковой частотой (40—45%) в детской и взрослой популяциях. Однако в отличие от взрослых, у которых наличие аутоантител ассоциировано с более длительным течением, худшим прогнозом и необходимостью более интенсивной терапии, выявление аутоантител у детей не влияет на прогноз заболевания [4, 18].

У пациентов с хронической крапивницей параллельно может выявляться аутоаллергия. Так, у 4,3% детей и у 27% взрослых со спонтанной хронической

крапивницей (в общей популяции 3—4%) обнаруживаются антитиреоидные антитела [9, 19]. Интересна взаимосвязь хронической крапивницы с целиакией. При сравнении 79 детей, страдающих крапивницей, и детей контрольной группы обнаружено, что в группе детей с крапивницей значительно чаще, чем в контрольной, встречается целиакия (в 5 и 0,67% случаев соответственно). Соблюдение в течение 2 нед. безглютеновой диеты приводило у таких больных к ремиссии крапивницы [20, 21].

Большинство родителей убеждены, что причиной крапивницы у ребенка является пищевая аллергия. По данным ряда исследований, частота пищевой аллергии, подтвержденной данными анамнеза, обнаружением в крови IgE-специфических антител и провокационными пробами, колеблется от 8 до 10% [22]. Безусловно, употребление многих продуктов питания, включая яйца, молоко, сою, арахис, пшеницу, морепродукты, орехи, у сенсibilизированных лиц может приводить к острым эпизодам крапивницы. Отмечено, в частности, возникновение ремиссии заболевания после прекращения использования в питании морепродуктов. Для хронической крапивницы связь с приемом пищи менее однозначна. Причиной рецидивирующей крапивницы могут быть высокая чувствительность к гистамину, вызванная избыточным присутствием гистамина в продуктах питания и/или нарушение его метаболизма (дефицит диаминоксидазы). Диаминоксидаза является основным ферментом, ответственным за деградацию гистамина. Фермент вырабатывается энтероцитами слизистой оболочки кишечника. Некоторые лекарственные препараты могут подавлять активность диаминоксидазы, снижая порог чувствительности к продуктам, богатым гистамином, или стимулировать его выработку [23]. К таким продуктам относят некоторые сорта рыбы (тунец, сардины, анчоусы), сыра («Эмменталь», «Гауда»), салями, сосиски, фрукты и овощи, в особенности томаты, вино и пиво. Среди лекарственных средств, ингибирующих диаминоксидазу, рассматривают имипинем, добутамин, панкурониум, пентамидин, верапамил, изониазид, клавулановую кислоту, дигидролазин, хлорохин, циклосерин, ацетилцистеин, метоклопрамид, цефуроксим [24].

Пищевые добавки (консерванты, красители: натрия бензоат (E211), натрия метабисульфит, натрия глутамат (E620), нитрат натрия, тартразин (E102), эритрозин (E127), сорбиновая кислота, бутилированный гидроксанизол) и природные салицилаты (малина, черная смородина, вишня, абрикосы, сливы, апельсины, томаты и др.) могут спровоцировать обострение или усилить проявления хронической крапивницы, однако очень редко они являются единственной причиной заболевания. В 2005 г. Di Lorenzo и соавт. провели обследование 838 пациентов с хронической крапивницей. Повышенная чувствительность к пищевым добавкам была выявлена только у 1—3% [25].

Для исключения гиперчувствительности к пищевым добавкам возможно назначение пациентам элиминационной диеты в течение 2 нед. с последующей провокацией. Однако делать это рекомендуется только в случаях крапивницы/ангиоотека, рефрактерных к антигистаминным препаратам (АГП).

Среди лекарственных препаратов, способных провоцировать обострение крапивницы, рассматривают в первую очередь антибактериальные препараты, чаще из пенициллиновой группы и цефалоспорины, а также нестероидные противовоспалительные средства.

В этиологии хронической крапивницы обсуждается роль *H. pylori*, одонтогенных инфекций. Подтверждена взаимосвязь гепатита В с острой и хронической крапивницей [26], а в отношении гепатита С продолжаются дискуссии. В течение многих десятилетий утверждается взаимосвязь крапивницы с паразитарными инвазиями (*Giardia lamblia*, *Fasciola hepatica*, *Toxocara canis*, *Echinococcus granulosus*, *Strongyloides stercoralis*, *Hymenolepis nana*, *Blstocystis hominis*, *Ascaris lumbricoides*, *Anisaxis simplex*, *Cimexlectularis*, *Argas reflexus*). В последнее время наибольшее внимание уделяется нематоду *Anisaxis simplex*, заражение которой происходит после употребления в пищу сырых морепродуктов.

Около 50% популяции имеют серологические признаки прошедшей или настоящей *H. pylori*-инфекции, по крайней мере 30% взрослых пациентов с хронической крапивницей инфицированы. Частота инфицирования детей ниже и составляет, по данным разных исследований, от 10 до 18% [27]. Считается, что *H. pylori* оказывает косвенное влияние на течение хронической крапивницы, снижая иммунологическую толерантность и стимулируя продукцию аутоантител, включая образование аутоантител к анти-FcεR1α [28]. Разрешение симптомов крапивницы более вероятно после успешного лечения *H. pylori*-инфекции, однако не гарантирует излечение. В связи с этим нет необходимости рутинного обследования всех пациентов с хронической крапивницей на наличие *H. pylori*-инфекции [29, 30].

Взаимосвязь крапивницы с инфекциями полости рта остается до конца не выясненной. Имеются наблюдения транзиторной крапивницы с повышением температуры после стоматологических манипуляций, что связывают с бактериемией и/или токсемией, индуцирующими развитие крапивницы по иммунным и неиммунным механизмам. Патогенетическим фактором обострений крапивницы у пациентов с одонтогенными инфекциями может быть высвобождение гистамина тучными клетками в ответ на липополисахариды грамотрицательной флоры ротовой полости (*Veillonella spp.*). Кроме того, анафилотоксины бактерий оказывают прямое сосудорасширяющее действие [31]. В связи с этим рекомендуется проводить оценку состояния ротовой полости у пациентов с хронической крапивницей.

У пациентов с хронической крапивницей чаще, чем в общей популяции, выявляется повышение уровня общего IgE [32]. Однако и в этих случаях крапивница не обязательно является результатом IgE-сенсibilизации. Скорее, она связана с наличием хронических воспалительных заболеваний, к которым склонны эти пациенты, и вызвана одновременно несколькими факторами, среди которых IgE играет неведущую роль. Наличие хронической крапивницы не является показанием к проведению иммунотерапии или десенсibilизации. При отсутствии клинической симптоматики этим пациентам не должны проводиться кожные пробы.

Физическая крапивница является гетерогенной группой заболеваний, при которой волдыри появляются от воздействия физических стимулов — холода, тепла, давления, вибрации, УФ-лучей. Наиболее часто встречается дермографическая крапивница, реже — тепловая (2—7% всех случаев физической крапивницы), затем холододовая (3—5%). Остальные виды физической крапивницы встречаются менее чем в 1% случаев. Потенциально опасной является холододовая крапивница. На момент постановки диагноза половина пациентов переносит тяжелые анафилактические реакции. Триггерными факторами могут быть холодные предметы, воздух, жидкости. Холодовую крапивницу принято разделять на первичную (неизвестной этиологии) и вторичную, ассоциированную с вирусной, паразитарной или бактериальной инфекцией, криоглобулинемией и аутоиммунными заболеваниями. В детской популяции преобладают вторичные формы холододовой крапивницы на фоне инфекционных заболеваний, часто Эпштейна — Барр вирусной инфекции [33]. Диагноз физической крапивницы должен подтверждаться специальными пробами (см. таблицу). При установленном диагнозе необходимо избегать контакта с провоцирующими факторами, например, не носить тугую одежду при дермографической крапивнице, не пить холодные напитки, не есть мороженое, не нырять и не купаться в холодной воде при холододовой крапивнице [34, 35].

Другие типы крапивницы включают холинергическую, аквагенную, контактную и крапивницу, связанную с физической нагрузкой. Холинергическая крапивница характеризуется появлением небольших волдырей (диаметром менее 5 мм), возникающих через несколько минут после повышения температуры тела, независимо пассивного (горячая ванна или душ) или активного (физическая нагрузка) [4, 27]. При крапивнице, связанной с физической нагрузкой, волдыри обычно крупнее, чаще развиваются анафилактические реакции. Более подвержены анафилаксии подростки и молодые люди. Реакция развивается в течение первых 30 мин от начала физических упражнений. Типично появление кожных симптомов, быстро прогрессирующих в системные реакции. В некоторых случаях анафилаксия разви-

вается только при употреблении перед физической нагрузкой определенных пищевых продуктов. Наиболее часто виновником является пшеница, реже — другие злаки, морепродукты, рыба, орехи, овощи, свежие фрукты, в частности персики, молоко и яйца. В основе анафилаксии лежит IgE-зависимая гиперчувствительность к продуктам питания, однако изолированное употребление продукта без физической нагрузки не сопровождается аллергическими реакциями. Диагностический алгоритм включает проведение провокационных проб по отдельности с пищевым продуктом, с физической нагрузкой и совместно — с употреблением продукта перед началом физических упражнений. Чувствительность теста всего 70%, а риск развития нежелательных эффектов высокий. Определение специфических IgE к омега-5-глиадину позволяет избежать провокационных проб, если триггером является пшеница [36]. Пациентам не рекомендуется употреблять причинно-значимые продукты за 4—6 ч до физической нагрузки [37].

Аквагенная крапивница, при которой появление волдырей не зависит от температуры воды, у детей практически не встречается. Контактная крапивница — проявление реакции немедленного типа на белки и химические агенты, часто на латекс. Возникновение волдырей в периоральной области является нередким проявлением пищевой аллергии и перекрестной реактивности (синдром пыльца—фрукты). Контактная крапивница может приводить к системным, угрожающим жизни реакциям [38].

Лечение крапивницы, с одной стороны, не очень сложное, так как сводится к назначению при любом варианте течения заболевания неседативных H₁-антигистаминных препаратов (НАГП). В то же время в некоторых случаях прогрессирующего течения заболевания, когда использование стандартных доз АГП не позволяет контролировать течение болезни, специалисты ищут другие, более эффективные варианты лечения крапивницы.

В настоящее время врачи в своей практике используют пересмотренные в 2013 г. Европейские рекомендации по лечению крапивницы [7, 39] и отечественные Федеральные клинические рекомендации 2015 и 2016 г. Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Союза педиатров России [2, 40].

В первую очередь обращают внимание на элиминацию выявленных при обследовании триггерных факторов, приводящих к обострению заболевания. Используют индивидуальные элиминационные диеты, которые отменяют через месяц в случае их неэффективности, при необходимости прекращают прием лекарственных средств, ограничивают ношение теплой тесной одежды. Применение наружных противовоспалительных средств при крапивнице считают нецелесообразным. Вместо этого в ряде случаев рекомендуют наружно использовать гели, вызывающие

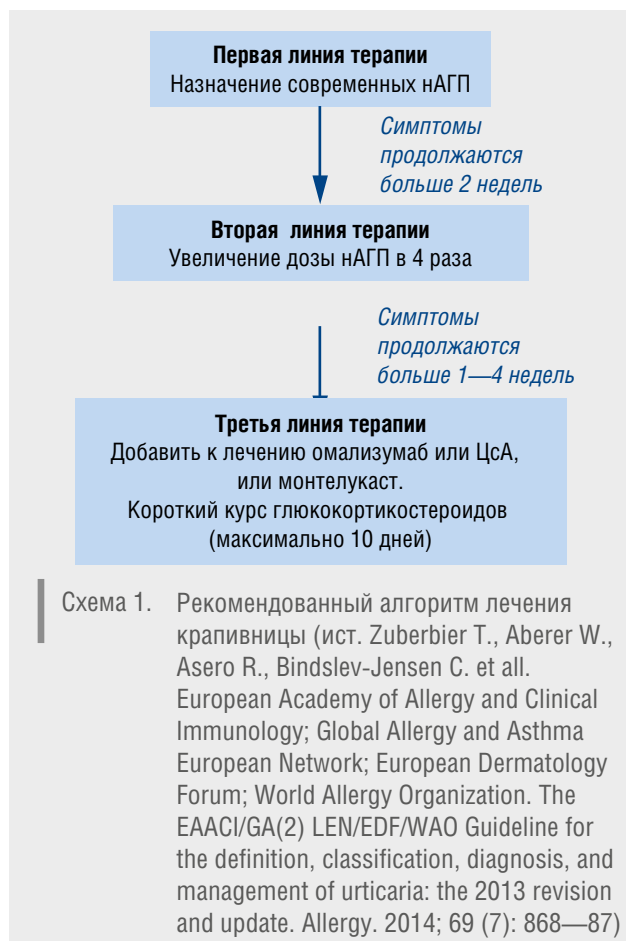
ощущение охлаждения кожи, что снижает ощущение зуда и жжения, характерные для этого заболевания.

Лечение детей с крапивницей во многих странах проводится по клиническим рекомендациям, принятым у взрослых. В последних Европейских рекомендациях обращено внимание на то, что ответственность за назначение высоких доз НАГП у детей в случаях недостаточной эффективности лечения крапивницы лежит на локальных экспертных советах [7]. В отличие от взрослой практики, где седативные H₁-антигистаминные средства уже не используют, у детей в ряде случаев эти препараты еще иногда продолжают назначать. В первую очередь детям первых 6 мес. жизни, а также в острых ситуациях при сочетании крапивницы с отеком Квинке, используя инъекционные формы препаратов [40].

В последних документах по лечению крапивницы эксперты рекомендуют трехступенчатую терапию. На первой линии используют стандартные дозы НАГП, в случае неэффективности которых в течение 2 нед. переходят на вторую линию, увеличивая дозу АГП в 2—4 раза по сравнению с терапевтической. Недостаточный контроль за течением заболевания в течение 1—4 нед. требует пересмотра тактики ведения больного — использование терапевтических мероприятий третьей линии — назначение анти-IgE-терапии или антагонистов лейкотриеновых рецепторов, или циклоспорина А (схема 1). В тяжелых случаях детям рекомендовано использовать глюкокортикостероиды коротким курсом, от 3 до 10 дней, в дозе 1 мг на 1 кг массы тела, но не более 40 мг в сутки [5, 9].

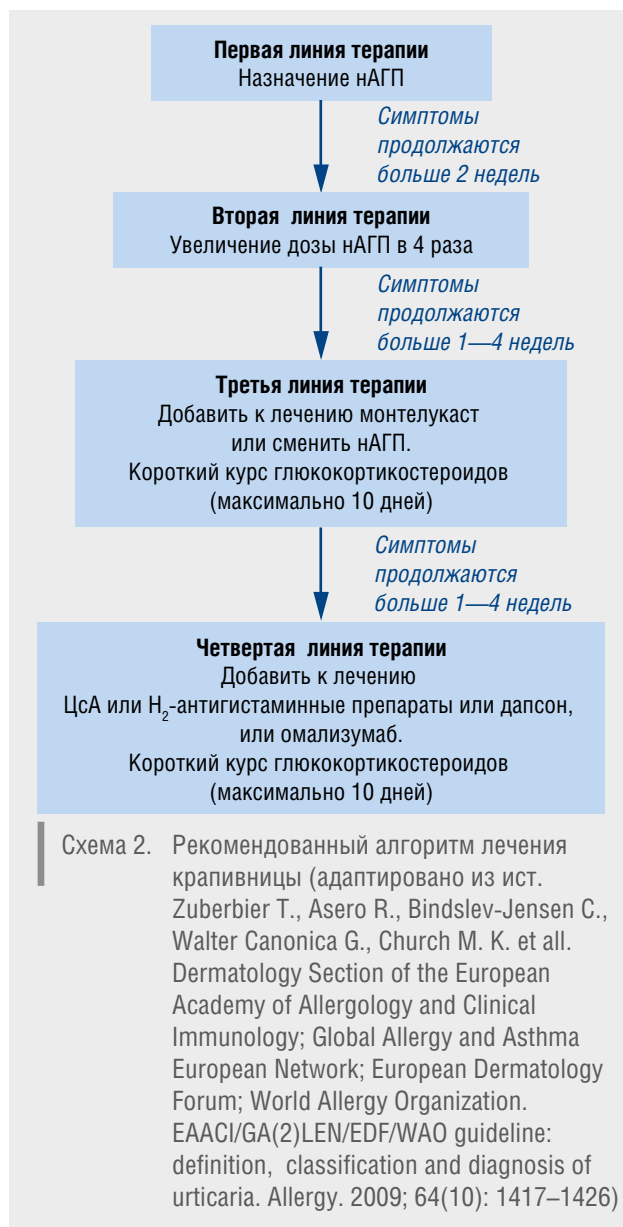
Увеличение дозы НАГП, назначение циклоспорина А в России предполагают информированное согласие пациента и согласование с администрацией лечебного учреждения (главными врачами и заведующими педиатрическими отделениями). Связано это с тем, что, хотя во многих работах показана эффективность перечисленных препаратов при лечении крапивницы, этих данных недостаточно для включения вышеописанных лекарственных средств в рекомендации экспертов. Исходя из этого терапия данными препаратами остается до настоящего времени не зарегистрированной (off label). Важно отметить, что циклоспорин детям при хронической крапивнице рекомендуют назначать на срок не более 3 мес., отмечая ранний эффект уже на первой неделе терапии, в отличие от тактики ведения больных с атопическим дерматитом, когда минимальный курс должен продолжаться не менее 6 нед., а максимальный — сохраняться до одного года [41, 42]. Курс лечения до одного года, рекомендованный в последнем согласительном документе для детей, в других источниках не поддерживается [40].

Лечение омализумабом начинают в третьей линии терапии. В настоящее время имеются многочисленные доказательства эффективности и безопасности использования этого варианта лечения при хронической крапивнице. В России анти-IgE-терапия



при крапивнице разрешена детям с возраста 12 лет по рекомендациям, принятым у взрослых [7]. В последнее время появились работы, демонстрирующие положительные результаты назначения омализумаба в более раннем детском возрасте [9].

Следует отметить, что в предыдущих согласительных документах РААКИ 2013 г. и Европейских рекомендациях 2009 г. омализумаб или циклоспорин А предлагали использовать в дополнение к НАГП только на четвертой линии терапии, в случаях недостаточной эффективности предыдущих трех, при которых после увеличения дозы АГП рекомендовали вначале заменить НАГП или подключить к терапии антагонист лейкотриеновых рецепторов (схема 2) [43, 44]. В ряде стран врачи продолжают использовать, как и раньше, четырехступенчатую терапию крапивницы [45], рекомендуя врачам в некоторых случаях применять анксиолитики и антидепрессанты (схема 3), как это делают в США, указывая на то, что в развитии крапивницы могут принимать участие факторы, связанные с формированием хронического стресса. Купирование стресса с помощью лекарственной терапии, как известно, может вести к улучшению состояния больного наряду с обращением пациентов за помощью к психологам [46].



Учитывая все сложности, возникающие при лечении крапивницы у детей, переход в случае недостаточной эффективности терапии на вторую и третью линии с применением биологических и иммуносупрессивных препаратов, специалистам необходимо серьезно относиться к выбору НАГП, так как именно их продуманное использование позволяет в дальнейшем контролировать течение заболевания. В России практика увеличения дозы НАГП для лечения детей не распространена [2]. В вышедшем в 2016 г. руководстве по лечению детей с крапивницей рекомендовано только двукратное увеличение дозы НАГП [40]. Однако, как было сказано выше, даже двукратное увеличение дозы требует получения информированного согласия родителей ребенка и согласования с администрацией лечебного учреждения.

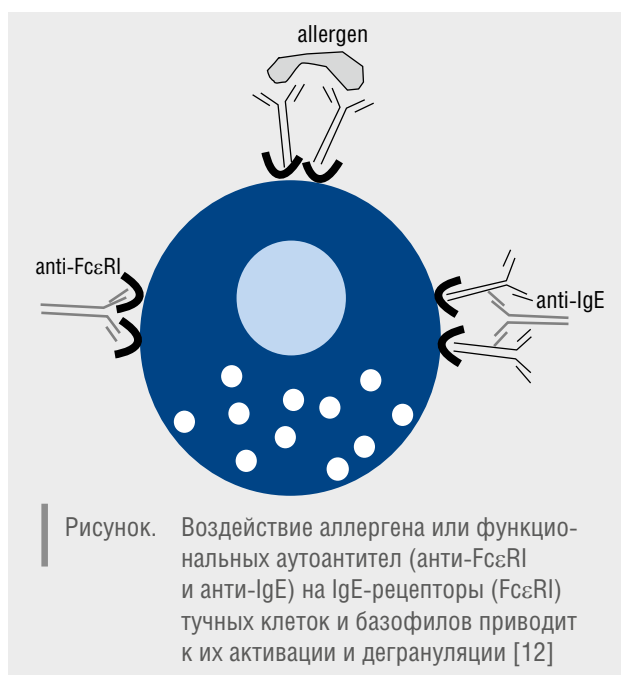
Выявление триггеров	Обнаружение и элиминация триггерных факторов	Четвертая линия терапии Использовать альтернативное лечение: <ul style="list-style-type: none"> ◆ омализумаб или ЦсА; ◆ другие противовоспалительные препараты, препараты с иммуносупрессивным эффектом
		Третья линия терапии Добавить препарат с антигистаминным эффектом (доксепин, гидроксизин)
		Вторая линия терапии Добавить один или несколько шагов: <ul style="list-style-type: none"> ◆ увеличение дозы НАГП из первой линии терапии; ◆ заменить на другой препарат из группы НАГП; ◆ добавить H₂-антигистаминные препараты; ◆ добавить антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ◆ перед сном добавить седативные АГП
		Первая линия терапии Монотерапия современными НАГП

Схема 3. Тактика ведения больных с крапивницей (адаптировано из ист. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A., Craig T. et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133 (5): 1270—1277)

В настоящее время на рынке представлено достаточное число НАГП. Выбирая лекарственное средство, врач в первую очередь обращает внимание на ограничения, связанные с возрастом пациента; наличие удобной лекарственной формы, значимых лекарственных взаимодействий, влияние на всасывание препарата. В педиатрической практике используются дезлоратадин, по последним рекомендациям разрешенный для лечения детей с 6-месячного возраста (сироп), цетиризин с первого полугодия жизни (капли), лоратадин, левоцетиризин (капли) с 2 лет и фексофенадин с 6 лет. Рупатадина фумарат и эбастин разрешены только детям с 12-летнего возраста. Отмеченный у цетиризина и его левого изомера левоцетиризина седативный эффект в ряде случаев у детей дошкольного возраста позволяет снизить частоту невротических реакций и улучшить сон, однако неприемлем для детей старшего возраста, когда снижение дневной активности и нарушение когнитивной функции не позволяют им качественно учиться.

У фексофенадина и цетиризина отмечены клинически значимые лекарственные взаимодействия, что в ряде случаев может вести к повышению или, наоборот, к снижению концентрации препарата в крови, что, например, для цетиризина может являться причиной усиления седации. При назначении эбастина ограничивают применение кетоконазола и эритромицина из-за возможного развития кардиотоксического эффекта.

В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показан сопоставимый эффект, направленный на уменьшение симптомов крапивницы, для цетиризина и дезлоратадина, на 35% на второй неделе терапии и на 45% уже на первой



соответственно [47, 48]. Отсутствие у дезлоратадина влияния на когнитивные функции, значимых взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами, кардиотоксичности позволяет использовать его для длительной терапии детям с хронической крапивницей [49—51]. Известно, что дезлоратадин способен ингибировать каскад реакций аллергического воспаления через блокаду высвобождения провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, высвобождения провоспалительных

тельных хемокинов (RANTES) и продукцию супероксидных анионов активированными полиморфноядерными нейтрофилами, адгезию и хемотаксис эозинофилов, выделение молекул адгезии, таких как Р-селектин, IgE-опосредованное высвобождение гистамина, простагландина D2 и лейкотриена C4. Предупреждая развитие и облегчая течение аллергических реакций, он показывает свое противоэдематозное и противоэкссудативное действие, уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей [52].

Прогноз в отношении крапивницы хороший. Острая спонтанная крапивница в большинстве случаев остается единственным эпизодом в жизни пациента. У 50% больных с хронической крапивницей наступает спонтанная ремиссия. Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения.

Таким образом, решение вопроса об эффективной дозе НАГП при лечении крапивницы у детей и подростков, определение места иммуносупрессивной и биологической терапии, а именно: стоит ли увеличивать дозы АГП в 2—4 раза или сразу усиливать их эффект другими вариантами лечения, будет способствовать более быстрому достижению ремиссии заболевания. Разработанные специалистами варианты лечения крапивницы уже позволяют врачам в повседневной практике применять эффективные методы терапии, повышая качество жизни детей, страдающих крапивницей. Полученные знания о механизмах патогенеза, причинах возникновения рецидивов и прогнозе заболевания помогут докторам успокоить родителей и детей, что дополнительно усилит положительный эффект принимаемых мер и исключит влияние хронического стресса на прогрессирование болезни. ■

Литература

- Balabolkin I. I. Krapivnica i angionevroticheskie oteki u detej. *Pediatriya. Zhurnal im. Speranskogo*. 2009; 87 (2): 110—115. [Балаболкин И. И. Крапивница и ангионевротические отеки у детей. *Педиатрия. Журнал им. Сперанского*. 2009; 87 (2): 110—115.]
- Danilycheva I. V., Il'ina N. I., Luss L. V., Fedenko E. S., SHul'zhenko A. E. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu krapivnicy*. M: RAAKI, 2015. *Ros allergol zhurn* 2016; 1: 38—46. [Данилычева И. В., Ильина Н. И., Лусс Л. В., Феденко Е. С., Шульженко А. Е. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. М: РААКИ, 2015. *Рос аллергол журн* 2016; 1: 38—46.]
- Caproni M., Giomi B., Volpi W. et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol* 2005; 114 (3): 284—292.
- Church M. K., Weller R., Stock P., Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 1—8.
- Choi S. H., Baek H. S. Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr* 2015; 58 (5): 159—164.
- Revyakina V. A. Krapivnica v praktike pediatri. *Lechashchij vrach* 2007; 04: 16—19. [Ревякина В. А. Крапивница в практике педиатра. *Лечащий врач* 2007; 04: 16—19.]
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G. W. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868—887.
- Criado P. R., Maruta C. W., Criado R. F. J., Silva dos Reis V. M. Chronic urticarial in adults: state-of-art in the new millennium. *An Bras Dermatol* 2015; 90(1): 74—89.
- Maurer M., Church M. K., Gonçalo M., Sussman G., Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticarial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (3): 16—32.
- Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract* 2014; 2014: 674—709.
- Grattan C. E. H. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004; 24 (2): 163—181.
- Frossi B., Gri G., Tripodo C., Pucillo C. Exploring a regulatory role for mast cells: MCregs? *Trends in Immunol*. 2010; 31 (3): 97—102.
- Karaulov A. V., YUckovskij A. D., Gracheva T. S. Hronicheskaya krapivnica: ot ponimaniya mekhanizmov vozniknoveniya k novomu konsensusu lecheniya. *Allergol i immunol* 2013; 14 (3): 169—173. [Капулов А. В., Юцковский А. Д., Грачева Т. С. Хроническая крапивница: от понимания механизмов возникновения к новому консенсусу лечения. *Аллергол и иммунол* 2013; 14 (3): 169—173.]
- Asero R., Tedeschi A., Riboldi P., Griffini S., Bonanni E., Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy*. 2008; 63: 176—180.
- Takahagi S., Mihara S., Iwamoto K., Morioka S., Okabe T., Kameyoshi Y. et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010; 65: 649—656.
- CHeburkin A. A. Zud: differencial'naya diagnostika i terapiya. *Ter arhiv* 2014; 86 (4): 85—90. [Чебуркин А. А. Зуд: дифференциальная диагностика и терапия. *Тер архив* 2014; 86 (4): 85—90.]
- Maurer M., Teoharides T., Granstein R. D., Bischoff S. C. et al. What is the physiological function of mast cells?. *Exp Dermatol* 2003; 12(6): 886—910. [Чебуркин А. А. Зуд: дифференциальная диагностика и терапия. *Тер архив* 2014; 86 (4): 85—90.]
- Golubchikova R. N., Danilycheva I. V. Hronicheskaya idiopaticeskaya krapivnica. *Diagnosticheskaya problema. Ros allergol zhurn* 2012; 3: 3—6. [Голубчикова Р. Н., Данилычева И. В. Хроническая идиопатическая крапивница. *Диагностическая проблема. Рос аллергол журн* 2012; 3: 3—6.]
- Zauli D., Grassi A., Ballardini G., Contestabile S., Zucchini S., Bianchi F. B. Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 525—528.
- Pampura A. N., Solovej T. N., Savchenko N. K. *Spektr hronicheskikh krapivnic u detej. V knige: Sovremennye tekhnologii v pediatrii i detskoj hirurgii. VI Rossijskij kongress. M. 2007: 43—44.* [Пампура А. Н., Соловей Т. Н., Савченко Н. К. Спектр хронических крапивниц у детей. В книге: *Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. VI Российский конгресс. М. 2007: 43—44.*]
- Caminiti L., Passalacqua G., Magazu G. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 428—432.
- Jirapongsananuruk O., Pongpreuksa S., Sangcharoenkit P., Visitsunthorn N., Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: A prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 508—514.
- Lessof M. H., Gant V., Hinuma K., Murphy G. M., Dowling R. H. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 373—376.

24. [Лусс Л. В. Роль аллергии и псевдоаллергии в формировании аллергических заболеваний кожи. *Аллергология* 2000; 3: 29—33.]
25. Di Lorenzo G., Pacor M. L., Mansueto P., Martinelli N., Esposito-Pellitteri M., Lo Bianco C. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 235—242.
26. Vaida G. A., Goldman M. A., Bloch K. J. Testing for hepatitis B virus in patients with chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 193—198.
27. Pite H., Wedi B., Borrego L. M., Kapp A., Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 500—508.
28. Greaves M. W. Chronic idiopathic urticaria and *H pylori*: not directly causative but could there be a link? *ACI Int* 2001; 13: 23—26.
29. Obratcov A. S. Osobennosti techeniya hronicheskoj idiopaticheskoj krapivnicy u detej v sochetanii s zabolevanijami organov pishchevaritel'nogo trakta. *Ros allergol zhurn* 2007; 6: 22—26. [Образцов А. С. Особенности течения хронической идиопатической крапивницы у детей в сочетании с заболеваниями органов пищеварительного тракта. *Рос аллергол журн* 2007; 6: 22—26.]
30. Goryachkina L. A., Borzova E. YU. Rol' helikobakternoj infekcii v patogeneze hronicheskoj krapivnicy. *Allergologiya*. 2004; 1: 31—39. [Горячкина Л. А., Борзова Е. Ю. Роль хеликобактерной инфекции в патогенезе хронической крапивницы. *Аллергология*. 2004; 1: 31—39.]
31. Goga D., Vaillant L., Pandraud L., Mateu J., Ballon G., Beutter P. The elimination of dental and sinusal infectious foci in dermatologic pathology. A double-blind study in 27 cases confined to chronic urticaria. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1988; 89: 273—275.
32. Auger F., Gunera-Saad N., Bensaid B., Nosbaum A., Berard F., Nicolas J. F. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 349—353.
33. Morais-Almeida M., Marinho S., Gaspar A., Arêde C., Loureiro V., Rosado-Pinto J. Cold urticaria and infectious mononucleosis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004 Nov—Dec; 32 (6): 368—371.
34. Macharadze D. SH. Holodovaya krapivnica: osobennosti diagnostiki i lecheniya. *Lechashchij vrach* 2010; 10: 10—15. [Мачарадзе Д. Ш. Холодовая крапивница: особенности диагностики и лечения. *Лечащий врач* 2010; 10: 10—15.]
35. Luss L. V. Osobennosti proyavlenij allergii v zimnij period. *Ros allergol zhurn* 2010; 5: 91—99. [Лусс Л. В. Особенности проявлений аллергии в зимний период. *Рос аллергол журн* 2010; 5: 91—99.]
36. Matsuo H., Dahlstrom J., Tanaka A., Kohno K., Takahashi H., Furumura M. et al. Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2008; 63: 233—236.
37. SHartanova N. V., Elisyutina O. G., Fedenko E. S., Il'ina N. I. Allergodermatozy i sport. *Ros allergol zhurn* 2012; 5: S. 17—25. [Шартанова Н. В., Елисютина О. Г., Феденко Е. С., Ильина Н. И. Аллергодерматозы и спорт. *Рос аллергол журн* 2012; 5: С. 17—25.]
38. Gimenez-Arnau A., Maurer M., De La Cuadra J., Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of Contact Urticaria, Contact Urticaria Syndrome and Protein Contact Dermatitis — "A Never Ending Story". *Eur J Dermatol* 2010; 20 (5): 552—562.
39. Maurer M., Magerl M., Metz M., Zuberbier T. Revisions of the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticarial. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 (10): 971—977.
40. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей, ПРАКИ, Союз Педиатров России, 2016. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_krap
41. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 409—413.
42. Neverman L., Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (4): 434—8.
43. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K. et al. Dermatology Section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, и др. Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009; 64 (10): 1417—1426.
44. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. Москва, ПРАКИ, 2013. http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:_WtigZU77boJ:ncii.ru/docs/allerg_klinrek.pdf+&cd=13&hl=ru&ct=clnk&gl=ru
45. Ferrante G., Scavone V., Muscia M. C., Adrignola E., Corsello G., Passalacqua G., La Grutta S. The care pathway for children with urticaria, angioedema, mastocytosis. *World Allergy Organ J* 2015; 8 (1): 2—5.
46. Bernstein J. A., Lang D. M., Khan D. A., Craig T., Dreyfus D et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (5): 1270—1277.
47. La Rosa et al. Double blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy* 1994; 73: 117—122.
48. Ring J. et al. Clinical efficacy of desloratadine in chronic urticaria. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (2): 33—41.
49. Afrime M., Gupta S., Banfield C. et al. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (1): 13—9.
50. Agrawal D. K. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1342—1348.
51. Danilycheva I. V. Mesto dezloratadina v lechenii hronicheskoj krapivnicy. *Ros allergol zhurn* 2005; 2: 70—75. [Данилычева И. В. Место дезлоратадина в лечении хронической крапивницы. *Рос аллергол журн* 2005; 2: 70—75.]
52. Canonica G. W., Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ J* 2011 Feb; 4 (2): 47—53.

об авторах:

А. В. Кудрявцева — д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

К. А. Нескородова — ординатр ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Новые возможности в терапии стероидчувствительных дерматозов — комбинация топического глюкокортикостероида с мочевиной

Н. Н. Филимонкова¹, М. С. Колбина²

¹ ГБУСО «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России
620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

² ГБУЗ «ГП № 46 ДЗМ»
105005, г. Москва, ул. Казакова, д. 17

Наружную терапию топическими стероидами применяют давно. На сегодняшний день топические глюкокортикостероиды (ТГКС) занимают лидирующее положение среди всех препаратов для наружной терапии в дерматологии. Выступая в роли мощного инструмента патогенетического воздействия, ТГКС позволяют быстро снизить или редуцировать воспалительные изменения кожи и устранить субъективные симптомы дерматозов (зуд, жжение), что активно способствует восстановлению трудоспособности, повседневной активности, положительно сказывается на психоэмоциональном состоянии и значительно повышает качество жизни пациентов. Мочевина в дерматологии применяется с давних времен, так как она смягчает кожу, уменьшает ее сухость и устраняет шелушение. Интерес к этому соединению усилился в последние десятилетия, когда сформировалось представление о естественном увлажняющем факторе (NMF — natural moisturizing factor) — комплексе веществ (в том числе мочевины), входящих в состав межклеточного матрикса эпидермиса и способных удерживать в эпителиальном слое кожи воду, необходимую для его нормального функционирования. В статье приведены современные данные литературы по обоснованию включения в комплексную терапию стероидчувствительных дерматозов комбинации ТГКС с мочевиной.

Ключевые слова: **0,1% метилпреднизолона ацепонат, мочевины, хронические воспалительные заболевания кожи, атопический дерматит, экзема, Комфодерм М₂.**

New opportunities in the therapy of steroid-specific dermatosis — combination of topical glucocorticosteroid with urinium

N.N. Filimonkova¹, M.S. Kolbina²

¹ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ministry of Health of Russia Federation Shcherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russia

² City polyclinic № 46 of the Moscow City Health Department Kazakova str., 17, 105005, Moscow

External therapy with topical steroids is used for a long time. To date topical glucocorticosteroids (TGCS) are in the leading position in dermatology among all medicines for external therapy. TGCS as a powerful tool of pathogenic action can rapidly reduce or decrease inflammatory changes in the skin and eliminate subjective symptoms of dermatoses (itching, burning). Their positive effect lead to the rehabilitation of working ability and daily living activity, positively affect the psychoemotional state and significantly improve the patient's quality of life. Urea in dermatology has been used for a very long time, as it softens the skin, reduces its dryness and eliminates peeling. In recent decades interest in this compound has intensified after a formation of an idea about natural moisturizing factor (NMF) – a complex of substances (which includes urea) being a part of the intercellular matrix of the epidermis and capable of retaining the water in the epithelial layer of the skin necessary for its normal functioning. The article presents modern literature data on the reasoning of the inclusion of a combination of topical glucocorticosteroids with urea in a complex therapy of steroid-responsive dermatoses.

Key words: 0.1% methylprednisolone aceponate, urea, chronic inflammatory skin diseases, atopic dermatitis, eczema, Comfoderm M₂.

Corresponding author: kolbinamary@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 83—88.

■ Широкая распространенность аллергодерматозов (6—15%), псориаза (2—4%) во всем мире с поражением лиц разного возраста, многообразии клинических проявлений, их тесная взаимосвязь с социальными факторами представляют серьезную медико-социальную проблему современной дерматологии [1—3].

К наиболее распространенным дерматозам относятся атопический дерматит и псориаз. Атопический дерматит характеризуется гиперактивацией Th2-клеточных реакций с повышением продукции интерлейкинов-4, -5 и -13, общего иммуноглобулина. Данный хронический воспалительный процесс обусловлен стимуляцией различными аллергенами и гаптенами антигенпрезентирующих и иммунокомпетентных клеток. Цитокины, секретируемые Th2-клетками, регулируют развитие и функционирование В-лимфоцитов, контролируя гуморальный иммунный ответ [1, 2].

Большинство исследователей определяют псориаз как хронический воспалительный дерматоз мультифакториальной природы с ведущим иммуноассоциированным механизмом развития, в котором на фоне генетической предрасположенности формируются активация преимущественно Th1-типа лимфоцитарного звена иммунитета, системная и локальная воспалительные реакции [3—5].

Значимая роль в комплексной терапии больных хроническими дерматозами принадлежит рациональному наружному медикаментозному лечению, которое осуществляется с помощью различных средств. В 50-е годы XX века началось активное применение топических глюкокортикостероидов (ТГКС). В настоящее время ТГКС занимают ведущее положение среди всех препаратов наружной терапии. ТГКС, оказывая мощное патогенетическое воздействие, активно редуцируют воспалительный кожный процесс, способствуют восстановлению трудоспособности, значительно повышают качество жизни пациентов.

Широкий спектр подобных по механизму действия лекарственных средств создает определенные трудности при выборе препарата для терапии конкретного больного стероидчувствительным дерматозом. Кроме того, разнообразие средств наружной терапии и схем их назначения, нередко не обеспечивающих ожидаемый эффект, диктует необходимость разработки новых эффективных, безопасных препаратов, воздействующих локально и снижающих возможность осложнений при их парентеральном или оральном назначении.

К наиболее активным современным ТГКС относится метилпреднизолон ацепонат (МПА) — негалогенизированный препарат из группы топических стероидов, соответствующий высоким требованиям, предъявляемым к ТГКС, и имеющий наиболее оп-

тимальное сочетание высокой местной активности и минимального системного и местного побочного действия. Данный эффект МПА обусловлен включением эфирных боковых цепей в его структуру. МПА — диэфир, характеризующийся высокой липофильностью (короткая цепь жирных кислот в положениях C₁₇ и C₂₁), что позволяет ему быстро и легко проникать через роговой слой кожи в дерму. Отсутствие фтора и хлора в положениях C₆, C₉ или C₁₂ обеспечивает минимум местных и системных побочных эффектов [6, 7].

Более высокое сродство метаболитов МПА (17-пропионата и свободного метилпреднизолон) к стероидным рецепторам кожи, чем у исходного вещества, проявляется в длительном выраженном подавлении процесса воспаления, гиперпролиферации и аллергических реакций.

Топическое применение различных лекарственных форм МПА способствует положительным терапевтическим результатам у абсолютного большинства больных, обеспечивая эффективное воздействие на очаги воспалительной инфильтрации, лихенификации. Кроме того, исследователями отмечено, что одним из продуктов метаболизма МПА является уксусная кислота, оказывающая антисептическое действие [7].

Актуальным аспектом топической терапии стероидчувствительных дерматозов является также применение средств увлажняющего действия, что способствует усилению гидрофильности кожи, ее защитных свойств. Мочевина в дерматологии применяется с давних времен, так как она смягчает кожу, уменьшает ее сухость и устраняет шелушение. Интерес к этому соединению усилился в последние десятилетия, когда сформировалось представление о натуральном увлажняющем факторе (NMF — natural moisturizing factor) — комплексе веществ (в том числе мочевины), входящих в состав межклеточного матрикса эпидермиса и способных удерживать в эпителиальном слое кожи воду, необходимую для его нормального функционирования (см. рисунок) [8, 9]. При патологических процессах в коже концентрация мочевины претерпевает изменения: установлено, что при ксерозе концентрация мочевины в коже снижена наполовину, при псориазе — на 40%, в атопической коже — на 85% [10].

В эксперименте на крысах выявлено, что накожные аппликации крема, содержащего мочевины, приводят к ингибированию активности иннервирующих артерии симпатических нервов, существенно возрастая в коже кровотока и значительному снижению трансэпидермальной потери воды [11]. S. Grether-Beck и соавт. установили, что мочевины при местном применении улучшает барьерную функцию кожи параллельно с активацией экспрессии антимикробных пептидов. Авторы полагают,



Рисунок. Структура и значение натурального увлажняющего фактора (NMF — natural moisturizing factor)

что мочевина является не пассивным метаболитом, а низкомолекулярным регулятором строения и функций кожи [12]. Мочевина способна облегчать проникновение веществ в кожу и таким образом усиливать их фармакологические эффекты. Так, R. Feldmann и соавт. проводили испытания кремов, в состав которых входил 1% ^{14}C -гидрокортизона ацетат в комбинации с мочевиной и без нее. Авторы установили увеличение в два раза выведения меченого углерода после применения крема, содержащего мочевины [13]. K. Vien и J. Borkowski наблюдали хорошие результаты при лечении 12 больных псориазом и 7 пациентов с экземой, применяя препараты мочевины с преднизолоном [14]. Комбинация мочевины и гидрокортизона была использована для лечения острых атак нейродермита, а мазь с мочевиной — для хронической терапии заболевания. Из 1905 пациентов, принявших участие в исследовании, у 84% результаты были расценены как хорошие и очень хорошие; местная терапия другими кортикостероидами оказалась необходимой лишь в 16% случаев [15]. M. Loden в своей работе показал, что восполнение компонентов натурального увлажняющего фактора (NMF) с помощью применения средств с мочевиной может облегчать течение атопического дерматита и снижать риск рецидивов [16].

Таким образом, в многочисленных исследованиях показан широкий спектр действия мочевины, которая является основной составляющей естественного увлажнения, обладает гигроскопическими свойствами, улучшает степень увлажнения кожи поглощением воды из дермы и удержанием ее в клетках эпидермиса, снижает трансэпидермальную потерю

влаги. Мочевина дает также кератолитический эффект, способствуя удалению омертвевших клеток кожи, повышая доступ к глубоким слоям кожи. Небольшая молекулярная масса мочевины позволяет ей проникать в более глубокие слои эпидермиса и служить проводником других активных веществ препаратов. Мочевина длительно сохраняет свои абсорбирующие и антисептические свойства, предотвращая инфицирование, участвуя в осуществлении кожной барьерной функции [8].

В многочисленных исследованиях отмечено, что мочевина не только обладает выраженными хумиктантными свойствами, но и является высокоактивным соединением, активно влияющим на формирование и функционирование эпидермального барьера, а именно: стимулирует эпидермальную дифференцировку, оказывая влияние на экспрессию мРНК определенных генов, отвечающих за синтез белков инволюкрина, лорикрина, филаггрина [17, 18]; увеличивает синтез липидов кератиноцитами, повышая активность ферментов сфинголипидного метаболизма (таких как палмитолтрансфераза, холестеролсинтетаза, сфингомиелиназа и др.) [19], а также способствует выработке антимикробных пептидов (кателицидина и b-дефенсина-2) кератиноцитами [20]. Интерес к дерматотропным эффектам мочевины в составе средств для наружного применения возрос в связи с исследованием G. Swanbeck, в котором была продемонстрирована эффективность кремов с мочевиной в отношении ихтиоза, атопического дерматита и псориаза [9].

Обширный материал по применению мочевины в дерматологии отражен в обзоре N. Scheinfeld: автор

указывает на эффект мочевины при лечении многих кожных заболеваний: атопического дерматита, псориаза, экземы и др., за счет протеолитического, гидратирующего, противозудного, абсорбирующего и антисептического воздействия на кожу [10].

С целью повышения эффективности лечения стероидчувствительных дерматозов за счет комбинации ТГКС с увлажняющим компонентом — 2% мочевиной был создан крем Комфодерм М₂ — уникальная комбинация МПА и 2% мочевины. Сочетанное применение МПА и 2% мочевины более эффективно, чем раздельное действие данных лекарственных средств, что значительно расширяет спектр применения и позволяет проводить терапию стероидчувствительных дерматозов даже на участках с тонкой чувствительной кожей: лицо, шея, складки [21, 22].

Российскими дерматологами проведено несколько исследований для оценки клинической эффективности, профиля безопасности и переносимости крема Комфодерм М₂ при лечении пациентов старше 18 лет со стероидчувствительными дерматозами в области лица. В статье Н.Н. Филимонковой и Е.А. Бахлыковой при описании опыта применения крема Комфодерм М₂ у пациентов в возрасте от 18 до 55 лет со стероидчувствительными дерматозами в области лица авторы отметили снижение активно-

сти воспалительного процесса, уменьшение сухости и шелушения кожи на 4—5-й день терапии. Переносимость препарата была хорошей [22]. Аналогичные данные были получены С.А. Хардиковой [23]. Под наблюдением находились пациенты от 18 до 60 лет со стероидчувствительными дерматозами в области лица. Наиболее высокая эффективность препарата была отмечена у больных с острым и подострым течением аллергического и атопического дерматитов. Эффективность лечения составила 100%, при этом проявления патологического процесса уменьшились на 3—5-й день терапии. Разрешение всех клинических проявлений отмечалось на 10-й день. В результате лечения в среднем во всех группах обследуемых больных отмечалось снижение дерматологического индекса качества жизни. Переносимость крема Комфодерм М₂ у 98,1% пациентов была отличной. Серьезные побочные эффекты в исследовании не зарегистрированы.

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что новая комбинация топического глюкокортикостероида МПА с 2% мочевиной открывает новые возможности для терапии стероидчувствительных дерматозов и может быть использована в практическом здравоохранении в рамках программы импортозамещения. ■

Литература

1. Boguniewicz M., Leung D. Y. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011; 242 (1): 233—246.
2. Lewin J., Friedlander S. F., et al. Atopic dermatitis and the stratum corneum, part 3: the immune system in atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6 (12): 37—44.
3. Kungurov N. V., Filimonkova N. N., Tuzankina I. A., Berdnikov E. R. and others. The types of immunopathological processes in psoriatic disease. *Ur Med Acad Science* 2004; 2: 35—38. [Кунгуров Н. В., Филимонкова Н. Н., Тузанкина И. А., Бердникова Э. Р. и др. Типы иммунопатологических процессов при псориатической болезни. *Вестник Ур Мед Акад Науки* 2004; 2: 35—38.]
4. Kubanova A. A., Kubanov A. A., Nicolas J. F., Pyuig L. et al. Immune mechanisms of psoriasis. New strategies of biological therapy. *Vestn Dermatol Venereol* 2010; 1: 35—47. [Кубанова А. А., Кубанов А. А., Николас Дж. Ф., Пьюиг Л. и др. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. *Вестн дерматол венерол* 2010; 1: 35—47.]
5. Sergeev A. Y. Immunodermatologiya: immunological pathogenesis of inflammatory dermatoses main man [Text]. A. Y. Sergeev, A. V. Sentries, Y. Sergeev. *Immunol Allergol Infectol* 2003; 3: 16—19. [Сергеев А. Ю. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека. А. Ю. Сергеев, А. В. Караулов, Ю. В. Сергеев. *Иммунол, аллергол, инфектол* 2003; 3: 16—19.]
6. Volkova E. N., Lange D. A., Motherland Y. A., Tarasova M. V. Methylprednisolone atseponat in the treatment of chronic dermatoses: tactical error analysis using. *Clin Dermatol Venereol* 2010; 5: 84—88. [Волкова Е. Н., Ланге Д. А., Родина Ю. А., Тарасова М. В. Мтилпреднизолон ацепонат в комплексной терапии хронических дерматозов: анализ тактических ошибок применения. *Клин дерматол венерол* 2010; 5: 84—88.]
7. Zaumseil R. P., Fuhrman H. et al. Methylprednisolone aceponate (Ad-vantan) — an effective topical corticoid therapy with few side effects. *Jabrbuch der Dermatologie* 1992; 3: 247—263.
8. Scheinfeld N. S. A review of scientific and clinical data. *Skinmed* 2010; 8: 2: 102—106.
9. Swanbeck G. A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. *Acta Derm Venereol* 1968; 48: 123—127.
10. Scheinfeld N. S. A review of scientific and clinical data. *Skinmed* 2010; 8: 2: 102—106.
11. Horii Y., Tanida M., Shen J., Fujisaki Y., Fuyuki R., Hashimoto K., Niiijima A., Nakashima T., Nagai K. Skin application of urea-containing cream affected cutaneous arterial sympathetic nerve activity, blood flow, and water evaporation. *Skin Res Technol*. 2011 Feb; 17 (1): 75—81. doi: 10.1111/j.1600-0846.2010.00469.x.
12. Grether-Beck S., Felsner I., Brenden H., Kohne Z., Majora M., Marini A., Jaenicke T., Rodriguez-Martin M., Trullas C., Hupe M., Elias P. M., Krutmann J. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *J Invest Dermatol*. 2012 Jun; 132 (6): 1561—72. doi: 10.1038/jid.2012.42. Epub 2012 Mar 15.
13. Feldmann R. J., Maibach H. I. Percutaneous penetration of hydrocortisone with urea. *Arch Dermatol* 1974 Jan; 109 (1): 58—9.
14. Bien´ K., Borkowski J. Initial appraisal of the value of urea in topical treatment. *Przegl Dermatol* 1974 May—Jun; 61 (3): 351—6.

15. Stüttgen G. Results and consequences of long-term urea therapy for clinical practice. *Hautarzt* 1992; 43 Suppl 11: 9—12.
16. Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (11): 771—88.
17. Candi E., Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2005; 6: 328—4.
18. Loden M., Maibach HI Treatment of Dry Skin Syndrome. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012.
19. Wellner K., Wohlrab W. Quantitative evaluation of urea in stratum corneum of human skin. *Arch Dermatol Res* 1993; 285: 239—40.
20. Aberg K. M., Man M. Q., Gallo R. L. et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 917—25.
21. Klemenova I. A., Yesenin S. A. The evolution of the use of glucocorticoid drugs for local treatment in dermatological practice. *Clin Dermatol Venereol* 2011; 5: 46—50. [Клеменова И. А., Есенин С. А. Эволюция применения глюкокортикостероидных препаратов для местного лечения в дерматологической практике. *Клин дерматол венерол* 2011; 5: 46—50.]
22. Filimonkova N. N., Bahlykova E. A. Topical glucocorticosteroids and 2% urea — a new means of external therapy of chronic dermatoses. *Clin Dermatol Venereol* 2015; 6: 30—35 [Филимонкова Н. Н., Бахлыкова Е. А. Топический глюкокортикостероид и 2% мочевины — новое средство наружной терапии хронических дерматозов. *Клин дерматол венерол* 2015; 6: 30—35.]
23. Khardikova S. A. Application of a cream combined with the composition: Methylprednisolone atseponat 0.1% + 2% urea therapy in the face of dermatoses. *Clin Dermatol Venereol* 2016; 2: 74—80. [Хардикова С. А. Применение крема с комбинированным составом: метилпреднизолона ацепонат 0,1% + мочевины 2% в терапии дерматозов в области лица. *Клин дерматол венерол* 2016; 2: 74—80.]

об авторах:

Н. Н. Филимонкова — д.м.н., врач-дерматовенеролог ГБУСО «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, Екатеринбург

М. С. Колбина — к.м.н., врач-дерматовенеролог ГБУЗ «ГП № 46 ДЗМ», Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

К 115-летию кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (часть II)

Т. В. Красносельских, Е. В. Соколовский

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 4

Статья посвящена истории кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета с 1956 г. по настоящее время. Большой вклад в развитие кафедры в этот период внесли такие выдающиеся клиницисты и ученые, как А. Н. Аравийский и И. М. Разнатовский. В течение последних 20 лет кафедра успешно развивается под руководством профессора Е. В. Соколовского.

Ключевые слова: **Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, кафедра дерматовенерологии с клиникой, А. Н. Аравийский, И. М. Разнатовский.**

Контактная информация: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 89—96.

On the 115th anniversary of the dermatovenereology department of the academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (part II)

T. V. Krasnoselskikh, E. V. Sokolovskiy

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
Lev Tolstoy str., 6/8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russia

The article explores the history of the Department of Dermatovenereology of the First St. Petersburg State Medical University from 1956 till present time. During this period the invaluable contribution to the development of the Department was made by eminent clinicians and scientists A. N. Aravijsky and I. M. Raznatovsky. Over the past 20 years, the department has been successfully developed under the leadership of professor Evgeny Vladislavovich Sokolovskiy.

Key words: **Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Department of Dermatovenereology, A. N. Aravijsky, I. M. Raznatovsky.**

Corresponding author: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 89—96.

■ В 1956 г. по предложению О. Н. Подвысоцкой на кафедру был приглашен профессор **Александр Николаевич Аравийский** (рис. 1) — ученик профессора А. А. Боголепова. Выпускник Томского медицинского института, с 1925 г. А. Н. Аравийский последовательно работал ординатором, ассистентом и приват-доцентом кафедры кожных и венерических болезней этого института, а затем Новосибирского государственного института усовершенствования врачей. Здесь он получил разностороннюю клиническую подготовку и приобрел солидный опыт педагогической работы. В 1940 г. А. Н. Аравийский защитил в Ленинграде кандидатскую диссертацию на тему «Околосуставные узловатости и их этиология». После смерти А. А. Боголепова в 1941 г. А. Н. Аравийский возглавил кафедру кожных болезней Новосибирского ГИДУВ. В 1946 г. он защитил диссертацию на степень доктора медицинских наук на тему «Изменчивость возбудителя и клинический полиморфизм фавуса». В 1956 г. он переехал в Ленинград, где принял руководство кафедрой кожных и венерических болезней I Ленинградского медицинского института (I ЛМИ).

За 15 лет руководства кафедрой кожных и венерических болезней I ЛМИ (1956—1971 гг.) полностью раскрылся талант профессора А. Н. Аравийского как крупного ученого, педагога-воспитателя, врача-клинициста, организатора (рис. 2). В это время на кафедре работает плеяда замечательных преподавателей и специалистов-дерматовенерологов: И. М. Щербаков, Л. И. Гокинаева, Е. Е. Кисин, В. А. Забойкина, Л. Н. Данилова-Перлей, Т. Л. Соболева, Г. А. Ежков, Ю. А. Тимоховский, Г. Н. Михеев, Л. А. Розина, В. Б. Аронсон, Л. В. Елецкая, О. А. Шпикина, И. А. Мошкालова. В стенах кафедры были подготовлены многочисленные врачи-дерматовенерологи, многие из которых впоследствии возглавили кожно-венерологические диспансеры, отделения, стали замечательными преподавателями: Ю. М. Мотузенко, А. П. Монахова, С. И. Бродский, Б. З. Могильницкая, Н. Н. Биркина, В. И. Фастовская, Н. А. Чайка и др. В тот период по-прежнему большое внимание уделяли практической работе студентов с больными, клиническим разборам наиболее демонстративных пациентов. С целью углубленного изучения профессиональных дерматозов студенты и клинические ординаторы посещали промышленные предприятия, туберкулез кожи изучали на базе люпозория в пос. Вырица, микозы — в городской микологической больнице. Занятия по микроскопической и культуральной диагностике грибковых заболеваний кожи преподаватели проводили во вновь организованной микологической лаборатории клиники под руководством опытного врача-миколога А. Н. Соколовой. В микологической лаборатории был создан уникальный музей культур возбудителей поверхностных и глубоких микозов. Некоторые из экспонатов этого музея до настоящего времени используются в учеб-



Рис. 1. Аравийский Александр Николаевич (1897—1983)

ном процессе. Большое внимание в учебном процессе уделялось патоморфологическим изменениям в коже при наиболее распространенных дерматозах. На кафедре были изготовлены эталоны гистологических препаратов, облегчающих диагностику и преподавание. Начато систематическое планомерное издание пособий и методических рекомендаций, которые способствовали более успешному освоению студентами программного материала. Муляжный фонд кафедры

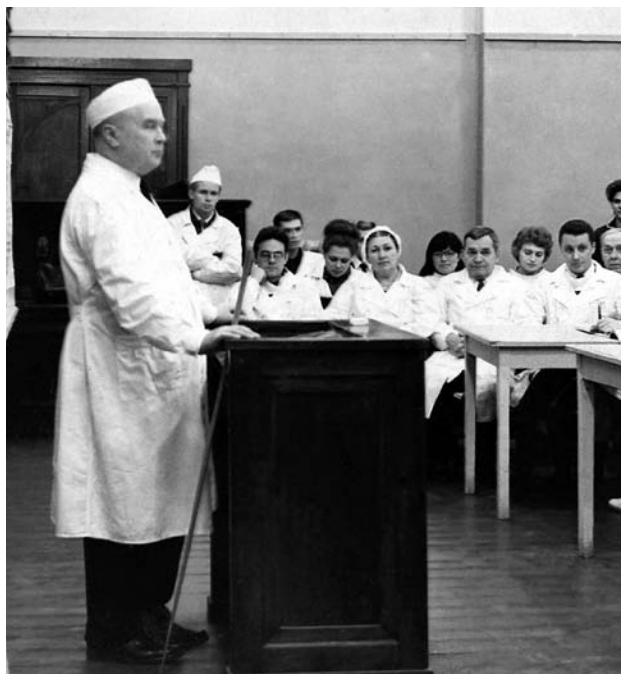


Рис. 2. А. Н. Аравийский во время чтения лекции. В первом ряду (слева направо): Г. А. Ежков, В. А. Забойкина, И. М. Щербаков, В. Б. Аронсон

пополнился муляжами редких дерматозов, выполненных талантливым художником-муляжистом В. В. Яблоковой. По итогам научных разработок кафедры под руководством А. Н. Аравийского в кинолаборатории I ЛМИ были созданы три цветных учебных фильма («Кокцидиоидоз», «Глубокие микозы», «Вопросы патогенеза в микологии»), которые и сегодня используются в учебном процессе.

Научные интересы А. Н. Аравийского в значительной мере были связаны с изучением проблем медицинской микологии. В развитии этого направления А. Н. Аравийский явился продолжателем исследований, начатых в стенах клиники кожных и венерических болезней I ЛМИ при О. Н. Подвысоцкой еще в 1928 г. Коллектив кафедры под руководством А. Н. Аравийского активно разрабатывал патогенетическое направление в микологии: изучались условия, способствующие возникновению и распространению поверхностных и глубоких микозов, патоморфологические аспекты глубоких микозов (кокцидиоидоза, хромомикоза, гистоплазмоза, висцерального кандидоза), критерии диагностики глубоких микозов, методы комплексной этиотропной и патогенетической терапии. А. Н. Аравийский описал фавозный менингоэнцефалит, трихофитийные поражения костной ткани, лимфатических узлов, ткани мозга и др. Были разработаны методы патогенетической терапии онихомикозов. Еще в 1941 г. А. Н. Аравийский предложил состав



Рис. 3. Досычев Евгений Анатольевич (1919—2007)

мази для лечения онихомикоза, которой продолжают пользоваться и по сей день. Тесное научное сотрудничество кафедры с отделом глубоких микозов Ленинградского ГИДУВа (возглавляемого профессором Павлом Николаевичем Кашкиным), микологической клиникой (заведующий — профессор Владимир Яковлевич Некачалов) Института антибиотиков, другими кафедрами I ЛМИ (патологической физиологии, оториноларингологии) расширило возможности клинико-экспериментальных работ и обеспечило высокий уровень исследований.

А. Н. Аравийский систематически работал над расширением и укреплением научных связей с ведущими зарубежными дерматологами и микологами. Во время многочисленных зарубежных поездок А. Н. Аравийский посещал многие ведущие дерматологические и микологические клиники. Признанием больших заслуг было его избрание почетным членом научных обществ дерматологов: польского, болгарского, финского, союза югославских дерматологов, членом-корреспондентом научного общества дерматологов Франции, членом национального общества тропической дерматологии. В знак особых заслуг в развитии дерматологии и микологии ученый совет Братиславского университета им. Яна Коменского наградил А. Н. Аравийского большой серебряной медалью.

А. Н. Аравийский был членом редакционного совета интернационального журнала «Микопатология и прикладная микология», заместителем председателя Всероссийского общества дерматологов, председателем микологической секции и членом правления Ленинградского общества дерматологов им. В. М. Тарновского, членом комиссии по борьбе с венерическими заболеваниями при Минздраве СССР, членом редакционного совета журнала «Вестник дерматологии и венерологии». Он был награжден орденом Трудового Красного Знамени и медалью «За трудовую доблесть». С 1972 по 1975 г. А. Н. Аравийский оставался профессором-консультантом кафедры.

В 1972—1983 гг. кафедрой заведовал профессор **Евгений Анатольевич Досычев**, выпускник Военно-медицинской академии (ВМА) 1941 г. (рис. 3). В годы Великой Отечественной войны он прошел путь от врача до командира медико-санитарного батальона. За заслуги в годы войны был награжден двумя орденами Красной Звезды и десятью медалями. В 1945—1946 гг. Е. А. Досычев специализировался на кафедре кожных и венерических болезней ВМА, а затем служил старшим дерматовенерологом Дунайской военно-морской флотилии. С 1952 г. он работал на кафедре кожных и венерических болезней ВМА. В 1958 г. Е. А. Досычев защитил кандидатскую диссертацию, посвященную изучению безусловных сосудистых рефлексов у больных ранними формами сифилиса, и в течение 10 лет работал старшим научным сотрудником дерматологической группы От-

дела клинической медицины АМН СССР под руководством члена-корреспондента АМН П. В. Кожевникова. В 1969 г. Е. А. Досычев защитил докторскую диссертацию на тему «Влияние экзематозного процесса на чувствительность кожи и двигательные функции конечностей». В последующем Е. А. Досычев заведовал отделом патофизиологии Центрального кожно-венерологического института, затем — кафедрой дерматовенерологии Куйбышевского медицинского института, а в 1972 г. возглавил кафедру кожных и венерических болезней I ЛМИ.

В период заведования кафедрой (1972—1983) была значительно усилена учебно-методическая деятельность кафедры, разработан ряд пособий, методических указаний, призванных облегчить самостоятельную подготовку студентов. Был создан цветной фильм «Пузырчатка», удостоенный серебряной медали ВДНХ. Значительно пополнился музей цветных диапозитивов и муляжей. В 1970-е — 1980-е гг. в коллектив кафедры влилось новое поколение сотрудников, активно включившихся в клиническую и научную работу: Г. И. Кузнецова, Л. Ф. Угрюмова, Н. Н. Третьякова, Е. В. Соколовский, К. Н. Монахов, В. В. Ястребов.

Направленность научной тематики кафедры изменилась. Большинство сотрудников стали изучать роль сосудистых нарушений в коже в патогенезе хронических дерматозов (с использованием физиологических,



Рис. 4. Разнатовский Игорь Михайлович (1927—1999)

радиоизотопных и гистологических методов исследования). Для обеспечения научных исследований на кафедре была создана физиологическая лаборатория и вновь открыта гистологическая лаборатория. Значительная часть исследований проводилась совместно с отделом экспериментальной гистологии Института экспериментальной медицины. Е. А. Досычев разработал и ввел в клиническую практику приборы для кожной контактной калориметрии, термометрии и алгезиометрии, бароалгезиометрии, фотопигментометрии, метод бидигиторной сосудистой реакции при дозированном холодом стимуле. Для функционально-физиологического изучения кожи он разработал и впервые применил эстезиометрические тесты и описал регионарные особенности тепловоспринимающей, термоболовой, бароболовой и тактильной чувствительности у здоровых лиц, а также доказал угнетение этих видов чувствительности в очагах экземы. Е. А. Досычев был инициатором создания электронного фотопигментометра для кожи и первым использовал в дерматологии инфракрасную фотоплетизмографию.

С 1983 по 1996 г. кафедру возглавлял профессор **Игорь Михайлович Разнатовский** (рис. 4). После окончания в 1953 г. Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (ныне — Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова), а затем — клинической ординатуры по дерматовенерологии работал ассистентом кафедры дерматовенерологии этого института (1956—1962). В 1962 г. по рекомендации С. Т. Павлова был приглашен на должность ассистента, а затем доцента кафедры кожных и венерических болезней ВМА. В 1963 г. И. М. Разнатовский защитил кандидатскую диссертацию «Динамика гистологических изменений кожи в зависимости от действия различных доз лучей Рентгена». В последующие годы он занимался исследованием малоизученных параспориозов Брока. Итогом этой многолетней работы явилась защита в 1983 г. докторской диссертации на тему «Параспориозы Брока и их отношение к лимфомам кожи». Результаты этой работы положили начало новому направлению научных исследований кафедры — изучению лимфом кожи низкой степени злокачественности. За 21 год работы на кафедре кожных и венерических болезней ВМА И. М. Разнатовский сформировался как разносторонне эрудированный клиницист, талантливый преподаватель и научный работник с глубокими знаниями в области патоморфологии кожи.

Возглавив кафедру кожных и венерических болезней I ЛМИ (в 1992 г. переименована в кафедру дерматовенерологии с клиникой, а институт в 1994 г. преобразован в Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова), И. М. Разнатовский большое внимание уделял разработке методических материалов, ситуационных задач по дерматологии и сифилису, решение которых

ставит студентов в реальные условия практической работы и способствует выработке у них умения применить полученные знания на практике. Принципиально улучшается материально-техническое обеспечение учебного процесса, закупаются компьютеры, впервые в учебном процессе применяется видеотехника. На кафедре создаются видеофильмы по всем темам практических занятий и таким образом восполняется дефицит тематических больных, которые в определенный момент отсутствуют в клинике.

Ведущей темой научных исследований кафедры стали лимфопролиферативные заболевания и, в частности, разработка методов диагностики и терапии лимфом кожи (доц. В. В. Ястребов). Великолепный патоморфолог И. М. Разнатовский виртуозно использовал этот метод для ранней диагностики лимфом кожи. Кафедра фактически стала центром по диагностике, лечению и диспансеризации больных лимфомами кожи. В этом центре лечились и наблюдались более 500 пациентов не только из Санкт-Петербурга и Ленинградской области, но и из других городов России. Было продолжено изучение патогенеза и терапии тяжелых форм псориаза, атопического дерматита, склеродермии, причин серологической резистентности при сифилисе. Сотрудниками кафедры были внедрены в практическое здравоохранение новые методы лечения тяжело протекающих форм псориаза (гемозэкстракции при эритродермических формах псориаза, гемосорбция при псориатическом полиартрите, методы реокорректирующей терапии при торпидных формах псориаза). В период эпидемического подъема заболеваемости сифилисом был разработан и запатентован новый метод лечения различных форм раннего приобретенного сифилиса внутривенным введением массивных доз пенициллина (Е. В. Соколовский, И. М. Разнатовский, Л. Ф. Угрюмова).

И. М. Разнатовский являлся ученым секретарем Ленинградского научного медицинского общества дерматовенерологов им. В. М. Тарновского (1966—1983), а затем его председателем, в 1996 г. был избран почетным членом Российского общества дерматовенерологов. Он был награжден значком «Отличнику здравоохранения», медалью «За доблестный труд», знаком «Жителю блокадного Ленинграда», медалью «50 лет Победы в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.». В 1996 г. И. М. Разнатовский, подготовив себе смену, по собственному желанию оставил заведование кафедрой. Вплоть до своей преждевременной и скоростижной смерти в 1999 г. он активно занимался консультативной работой, читал лекции. И. М. Разнатовский пользовался огромным уважением сотрудников кафедры как опытный клиницист, вдумчивый ученый, разносторонне образованный педагог, скромный и доброжелательный человек.

С 1996 г. кафедрой заведует профессор **Евгений Владиславович Соколовский** (рис. 5), который, начав

со студенческого научного кружка кафедры, прошел путь от клинического ординатора, затем врача клиники, ассистента, доцента до заведующего кафедрой. Е. В. Соколовский окончил ЛМИ им. акад. И. П. Павлова в 1982 г., затем обучался в клинической ординатуре на кафедре дерматовенерологии ЛМИ. С 1984 по 1992 г. работал врачом клиники кожных болезней ЛМИ. В 1989 г. защитил кандидатскую диссертацию «Гемосорбция при псориазе: показания к применению и влияние на тканеспецифическую регуляцию пролиферации эпидермоцитов». С 1992 г. работал ассистентом и впоследствии доцентом (с 1996 г.) кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова (бывший ЛМИ). В 1995 г. Е. В. Соколовский защитил докторскую диссертацию «Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение)». Е. В. Соколовский является автором оригинальной запатентованной методики лечения сифилиса массивными дозами пенициллина, вводимыми внутривенно, успешно применяемой для лечения нейросифилиса, поражений внутренних органов и поздних форм сифилиса.

Е. В. Соколовский — создатель и редактор серийного издания «Библиотека врача-дерматовенеролога», учебников по дерматовенерологии для студентов медицинских вузов. Он является редактором



Рис. 5. Соколовский Евгений Владиславович, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой с 1996 г.

и автором глав в фундаментальном руководстве для врачей по инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП). При его участии в соавторстве с сотрудниками НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАН были созданы региональные стандарты ведения больных с ИППП. Е. В. Соколовский является членом правления и членом экспертного совета Российского общества дерматовенерологов, вице-президентом Санкт-Петербургского общества дерматовенерологов им. В. М. Тарновского, членом редколлегий 4 научных журналов по специальности, членом Американской академии дерматологии, Европейской академии дерматологии и венерологии, Международного общества по изучению лимфом кожи.

В настоящее время научно-практические исследования кафедры проводятся по нескольким направлениям. Изучаются особенности современного течения сифилитической инфекции и ИППП (проф. Т. В. Красносельских, проф. Е. Р. Аравийская, доц. П. О. Амелина, асс. И. А. Арбузова и др.), целью является всесторонняя характеристика сифилиса как социально опасного заболевания: социологическая и медико-психологическая характеристика больных сифилисом, особенности течения заболевания у потребителей наркотиков, медико-социальные аспекты сифилиса у беременных и риск развития врожденного сифилиса, оптимизация методов лечения. Продолжается углубленное изучение причин серологической резистентности при сифилисе. В работе используются новейшие методы серологического, иммунологического и социологического исследований, а также современные методы статистического анализа. На основании оценки микробиоценоза урогенитального тракта, экспрессии хемокинов в эякуляте и анализа ультраструктурных изменений эпителия уретры были определены особенности течения и терапевтическая тактика при урогенитальной хламидийной инфекции, протекающей с поражением верхних отделов урогенитального тракта у мужчин (доц. А. В. Игнатовский). Были оценены диагностические характеристики методов лабораторной диагностики гонококковой инфекции, и исследована чувствительность штаммов *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам (доц. А. А. Максимова).

Изучаются особенности состояния кожи у больных atopическим дерматитом (проф. К. Н. Монахов, доц. О. Л. Романова, асс. А. Э. Григорян и др.). С целью выявления особенностей современного течения заболевания была разработана комплексная методика, включающая совокупность клинического, статистического и социологического методов. Изучаются показатели качества жизни, вопросы наследственности, сезонности и многие другие. Получены новые данные о состоянии гормонального фона у женщин с atopическим дерматитом и нарушении менструального цикла, впервые проведено наблюдение за пациентками, получавшими гормонозаместительную терапию. Вы-

явлены изменения основных физиологических показателей кожи больных atopическим дерматитом, разработаны рекомендации по базовому уходу за кожей. Результаты исследования позволили разработать и внедрить в практику патогенетически обоснованный метод лечения. Совместно с сотрудниками Института мозга человека РАН проведено исследование состояния вегетативной нервной системы и показателей кожного барьера у больных экземой кистей с atopическим фоном и без него. Выявлена взаимозависимость нарушений кожного барьера и состояния вегетативной нервной системы у больных экземой кистей. Показано, что при экземе кистей, развившейся на atopическом фоне, кожный барьер нарушен не только в очагах поражения, но и вне их. Результаты исследования позволили разработать и внедрить в практику патогенетически обоснованный метод лечения. Изучены особенности течения atopического дерматита и состояния кожного барьера у беременных, а также факторы, влияющие на обострение кожного процесса, и возможности терапии atopического дерматита на фоне гестации (асс. Д. К. Домбровская).

Под руководством Е. В. Соколовского на кафедре проводится работа по оптимизации терапии пациентов с тяжелыми формами псориаза. Изучаются предикторы особо агрессивного, инвалидизирующего течения псориаза, требующего максимально раннего назначения биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб). С этой целью осуществляется исследование уровня цитокинов, хемокинов и их рецепторов, металлопротеиназ, генетических маркеров у больных с разными клиническими формами, разной степенью тяжести псориаза на фоне различных вариантов неиммуносупрессивной и иммуносупрессивной терапии (доц. М. М. Хобейш). Основной целью исследования является разработка информативной системы комплексной иммунологической и молекулярно-генетической оценки функционального состояния генов и содержания цитокинов, определяющих предрасположенность к развитию тяжелых форм псориаза. С 2010 г. на базе созданного на кафедре Центра антицитокиновой терапии продолжается создание регистра пациентов этой категории. Центр является одним из ведущих в России. На его базе осуществляются скрининг, мониторинг и исследование профиля цитокинов и хемокинов, проводится терапия больных псориазом полиартритом и тяжелыми формами псориаза препаратами генно-инженерного производства. Внедрение новой диагностической процедуры, направленной на раннее выявление пациентов, нуждающихся в биологической терапии (инфликсимаб и др.), будет способствовать уменьшению риска инвалидизации пациентов с псориазом.

Научная деятельность кафедры пополнилась исследованиями в области дерматокосметологии, посвященными возрастным изменениям кожи, комплекс-

ным методам их коррекции (проф. Е. Р. Аравийская). Изучены особенности микроциркуляции кожи лица, и разработаны методы ее коррекции у пациентов с акне и розацеа. Получены патенты на изобретение метода лечения розацеа и применение стволовых клеток в программах по коррекции возрастных изменений кожи. Детально проанализированы аспекты организации деятельности косметологической службы. Проведены исследования по коррекции возрастных изменений кожи шеи, лечению тяжелых форм акне. Силами сотрудников кафедры и ведущих косметологов Санкт-Петербурга в 2008 г. издано «Руководство по дерматокосметологии» под редакцией проф. Е. Р. Аравийской и проф. Е. В. Соколовского, которое в настоящее время готовится к переизданию.

В последние годы на кафедре разрабатываются мультидисциплинарные модели профилактики ИППП в популяциях повышенного поведенческого риска (проф. Т. В. Красносельских). Были детально изучены социально-демографические факторы, особенности сексуального поведения и поведения, связанного с употреблением психоактивных веществ, повышающие риск заражения ИППП, в популяциях потребителей инъекционных наркотиков, пациентов учреждений венерологического профиля, подростков, посещающих молодежные консультативные центры. Оценен

уровень информированности представителей целевых субпопуляций об ИППП и способах их профилактики, а также влияние информированности на фактическое поведение респондентов; изучена специфика установок и мнений представителей исследуемых групп населения в отношении защищенного секса и других способов профилактики ИППП; изучена распространенность и заболеваемость ИППП в целевых субпопуляциях. Научно обоснована и разработана комплексная система первичной профилактики ИППП, основанная на мультидисциплинарном поведенческом подходе, и оценено ее влияние на уровень заболеваемости ИППП, характеристики рискованного поведения и изменение поведенческих установок в субпопуляциях повышенного поведенческого риска заражения. Разработаны рекомендации по организации превентивных мероприятий для учреждений, оказывающих помощь представителям исследуемых популяций.

Сегодня кафедра, возглавляемая Е. В. Соколовским, является одним из крупных научных, методических и организационных центров страны (рис. 6). Кафедра является пионером в разработке наиболее актуальных проблем дерматовенерологии, в том числе совершенствования терапии широко распространенных и тяжело протекающих дерматозов. Коллектив кафедры внес большой вклад в изучение патогенеза,



Рис. 6. Коллектив кафедры дерматовенерологии с клиникой, 2016 г.

методов терапии и профилактики ИППП. Профессора и доценты кафедры (Е. В. Соколовский, Е. Р. Аравийская, К. Н. Монахов, Т. В. Красносельских, М. М. Хобейш) являются членами экспертных советов по разработке Федеральных клинических рекомендаций по лечению сифилиса, акне, розацеа, крапивницы, токсидермий, розового лишая. Сотрудниками кафедры написаны два учебника по дерматовенерологии для студентов высших медицинских учебных заведе-

ний, они приняли участие в создании руководств для врачей по ИППП, диагностике инфекций урогенитального тракта, инфекционно-воспалительным заболеваниям в акушерстве и гинекологии.

Сочетание опыта, умений, навыков, желания добросовестно делать свое дело и помогать больным позволяет коллективу кафедры с уверенностью смотреть вперед, опираясь на многолетний опыт своих учителей и предшественников. ■

Литература

1. Сухарев А. В., Раводин Р. А. Колыбель отечественной дерматовенерологии. СПб: Д'АРТ, 2011; 96.
2. Alexander Nikolaevich Araviyskiy (on the 60th anniversary of the birth). Vestn Dermatol Venerol, 1957; (4): 60. [Александр Николаевич Аравийский (к 60-летию со дня рождения). Вестн дерматол венерол 1957; (4): 60.]
3. E. A. Dosychev. Vestn Dermatol Venerol, 1980; (4): 77—78. [Е. А. Досычев. Вестн дерматол венерол 1980; (4): 77—78].
4. In memory of Igor Mikhailovich Raznatovskiy. Zhurn Dermatovenerol Cosmetol, 1999; (1): 78 [Памяти Разнатовского Игоря Михайловича. Журн дерматовенерол косметол 1999; (1): 78.]
5. Professor A. N. Araviyskiy (on the 70th anniversary of the birth). Vestn Dermatol Venerol, 1967; (8): 90—91 [Профессор А. Н. Аравийский (к 70-летию со дня рождения). Вестн дерматол венерол 1967; (8): 90—91.]

об авторах:

Т. В. Красносельских — д.м.н., доцент ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России

Е. В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов*



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина**
- Сокращение суточной и курсовой доз**
- Снижение зависимости от приема с пищей***

Представительство ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о.,
Адрес: 119330, Москва, Ломоносовский проспект 38, оф.3, 30
Тел.: +7 (495) 970-18-82 www.jgl.ru

www.jadran.ru



*Nasi A., Dreno B., Bettoli V. et al. EuropeanDermatologyForum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1: 1–29.

**Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолджи С.А.

*** Отчет от производителя СМБ Технолджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.



Будущее начинается сегодня

- ❖ Селджен – транснациональная биофармацевтическая корпорация, предлагающая инновационные методы лечения онкологических, воспалительных и аутоиммунных заболеваний
- ❖ Забота о пациентах является главным приоритетом компании
- ❖ Селджен предоставляет пациентам лечение, которое существенно увеличивает продолжительность их жизни и помогает контролировать симптомы болезни

Представительство корпорации
«Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн»
125047, Москва, 1-я Тверская-Ямская ул., д. 21
БЦ «Four Winds Plaza»
Тел. 8(495) 777-65-55