

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

Элидел – препарат первой линии
при лечении atopического
дерматита на чувствительных
участках тела у детей и взрослых:¹



- негормональный препарат, сравнимый по эффективности с современными ТГКС²
- разрешен у детей с 3-х месячного возраста³
- рекомендован ведущими педиатрами, дерматологами и аллергологами¹

ЭЛИДЕЛ/ELIDEL® КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА Пимекролимус. Крем 1% (10 мг/1 г) в тубах 15, 30 и 100 мг.

ПОКАЗАНИЯ Атопический дерматит (экзема) (АД). Препарат показан для кратковременного лечения обострений атопического дерматита и длительного контроля признаков и симптомов атопического дерматита (экземы) у детей младшего возраста (от 3 до 23 месяцев), детей в возрасте от 2 до 11 лет, подростков в возрасте от 12 до 17 лет и взрослых.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ 1% крем Элидел наносит тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки до тех пор, пока сохраняются признаки/симптомы заболевания. Крем можно наносить на любые участки кожи, включая кожу лица, головы, шеи, а также на области опрелостей. Для долгосрочного контроля атопического дерматита (экземы) с целью предотвращения развития обострения заболевания применение препарата следует начинать при появлении первых его признаков. При сохранении выраженности симптомов через 6 недель применения препарата необходимо провести повторное обследование пациента для подтверждения диагноза атопического дерматита. После прекращения лечения препаратом его применение следует возобновить сразу же при появлении первых симптомов рецидива с целью предотвратить развитие обострения заболевания. Смягчающие средства можно наносить сразу же после применения 1% крема Элидел. Однако, после принятия ванны/душа смягчающие средства следует применять до Элидела. Поскольку степень системной абсорбции активного вещества крайне мала, каких-либо ограничений по общей суточной дозе препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи или длительности лечения не существуют.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Повышенная чувствительность к пимекролимусу или любому другому компоненту препарата.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ Данные по безопасности длительного применения 1% крема Элидел отсутствуют. При лечении кремом Элидел в редких случаях отмечалось развитие злокачественных новообразований (например, кожных опухолей и лимфом). Причинно-следственная связь между данными нежелательными явлениями и применением препарата не установлена. 1% крем Элидел не следует наносить на участки кожи, пораженные острой вирусной инфекцией, с возможным озлокачествлением или диспластическими изменениями, при тяжелых формах воспаления кожи или при нарушении целостности кожных покровов. Не рекомендуется применять препарат при синдроме Нетертона или у пациентов с ослабленной иммунной системой. Следует соблюдать осторожность при развитии лимфаденопатии; необходимо установить этиологию данного состояния, отменить лечение препаратом и обеспечить наблюдение за пациентами. В случае бактериального или грибкового поражения кожи следует проводить соответствующее лечение. Если признаки инфекции сохраняются, применение 1% крема Элидел следует прекратить до достижения адекватного контроля инфекционного процесса. При применении Элидела в месте нанесения крема возможны незначительные и преходящие ощущения тепла и/или жжения. При попадании Элидела в глаза, на слизистые оболочки (ротовой или носовой полости) следует немедленно удалить крем и промыть глаза и слизистые проточной водой. При значительной выраженности этих реакций пациенты должны проконсультироваться с врачом. Во время применения 1% крема Элидел следует избегать или свести к минимуму воздействие солнечных лучей и искусственной инсоляции. Следует соблюдать осторожность при назначении 1% крема Элидел при беременности и в период грудного вскармливания. Кормящие женщины не должны наносить 1% крем Элидел на область молочных желез.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ Потенциальные взаимодействия 1% крема Элидел с другими лекарственными препаратами не изучались. Учитывая минимальную степень системной абсорбции активного вещества, лекарственные взаимодействия 1% крема Элидел с препаратами для системного применения маловероятны. Принимая во внимание фармакодинамические свойства 1% крема Элидел и минимальную степень системной абсорбции, влияние препарата на иммунный ответ при вакцинации маловероятно. Поскольку нанесение 1% крема Элидел в области введения вакцины не изучалось, не рекомендуется применение препарата в области вакцинации до тех пор, пока сохраняются местные проявления поствакцинальной реакции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ *Очень часто:* жжение в месте нанесения крема. *Часто:* местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи), кожные инфекции (фолликулит). *Иногда:* импетиго; ухудшение течения заболевания; простой герпес; дерматит, обусловленный вирусом простого герпеса (герпетическая экзема); контактный моллюск; местные реакции, такие как сыпь, боль, парестезии, шелушение, сухость, отечность, кожные папилломы, фурункулы. *Редко:* непереносимость алкоголя, аллергические реакции (сыпь, крапивница, ангионевротический отек), изменения цвета кожи (гипопигментация, гиперпигментация), злокачественные новообразования, включая лимфому и рак кожи (причинно-следственная связь между данными нежелательными явлениями и применением препарата не установлена). *Очень редко:* анафилактические реакции.

ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ВРАЧА Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Регистрационный номер: ПН014689/01

НОВАРТИС ФАРМА ГМБХ, ГЕРМАНИЯ

1. Информация Союза педиатров России. Заключение Экспертного совета по наружной терапии атопического дерматита. Педиатрическая фармакология. 2008, Т. 5, №1, Стр. 84-86.

2. Петрова Г.А., Шлыко И.Л., Зорькина М.В. и др. Прижизненный ОНТ-мониторинг морфологических изменений кожи как контроль эффективности лечения дерматозов. Клиническая дерматология и венерология. 2008, №1, Стр. 36-40.

3. Инструкция по применению препарата



III ВСЕРОССИЙСКИЙ К О Н Г Р Е С С ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ

27 – 30 октября 2009 г.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе III Всероссийского конгресса дерматовенерологов, который состоится 27 – 30 октября 2009 г. в Казани.

Место проведения: г. Казань,
ул. Николая Ершова, дом 1.



Основные научные направления конгресса:

1. Новые медицинские технологии в дерматовенерологии.
2. Организация оказания дерматовенерологической помощи гражданам Российской Федерации.
3. Разработка порядка оказания отдельных видов медицинской помощи и стандартов медицинской помощи в дерматовенерологии.
4. Инновационные технологии лабораторной диагностики ИППП и заболеваний кожи.
5. Дерматология: возможности и перспективы в диагностике и лечении.
6. Диагностика и терапия инфекций, передаваемых половым путем.
7. Эстетическая и антивозрастная медицина.

Научная программа конгресса включает пленарные доклады, секционные заседания, лекции, научные и сателлитные симпозиумы.

В рамках научно-организационных мероприятий конгресса состоятся:

- заседание профильной комиссии по дерматовенерологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации;
- обсуждение Клинических рекомендаций по ведению пациентов с дерматозами и инфекциями, передаваемыми половым путем;
- ежегодная конференция общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов».

Адрес Оргкомитета:

107076, Москва, ул. Короленко, д.3, стр.6, ком. 403.

Тел: (499) 785-20-21

e-mail: registration@cnikvi.ru; romancova@cnikvi.ru; congress@cnikvi.ru

Официальный сайт: www.cnikvi.ru (информация о конгрессе)



Учредители

Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

4'2009

научно-практический рецензируемый журнал

«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 № ФС77-28563 от 15.06.2007.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

107076 Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6
ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития России»,
редакция журнала
«Вестник дерматологии и венерологии»
тел.: (499) 785-20-96, 785-20-21
e-mail: margo@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ООО «ДЭКС-Пресс»
125167, Москва, 4-я ул. 8 Марта, д. 6а,
тел./факс: (495) 730 5352, 730 5317,
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 2 750 экз.

Отпечатано в типографии ЗАО «ТДДС-Столица-8».

Индекс для подписчиков — **72082**.

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

*Электронная версия журнала «Вестник дерматологии и венерологии» размещена на сайте Научной Электронной библиотеки. Условия доступа к журналу можно найти на сайте www.elibrary.ru
Журнал «Вестник дерматологии и венерологии» включен в Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

А. А. КУБАНОВА

Заместитель главного редактора

В. А. САМСОНОВ

Ответственный секретарь

И. Н. ЛЕСНАЯ

Научный редактор

В. А. ВОЛНУХИН

В. В. ДУБЕНСКИЙ

А. А. КУБАНОВ

Н. В. КУНГУРОВ

А. А. МАРТЫНОВ

О. С. ПАНОВА

А. В. САМЦОВ

С. В. СИДОРЕНКО

Ю. К. СКРИПКИН

Н. В. ФРИГО

И. Г. ШАКУРОВ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.Р. ХАЙРУТДИНОВ, А.С. ЖУКОВ, И.А. ПОНОМАРЕВ, Р.А. ГРАШИН,
А.В. САМЦОВ, Е.Н. ИМЯНИТОВ
Роль полиморфных генов программируемой клеточной
гибели в формировании риска развития псориаза

4

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Н.К. НИКУЛИН, В.Р. МИШАНОВ
Эпидемиология и динамика заболеваемости сифилисом
в Нижегородской области.

9

Т.А. СЫРНЕВА, Н.П. МАЛИШЕВСКАЯ
Алгоритм межведомственного взаимодействия
дерматовенерологов и акушеров-гинекологов
по профилактике сифилиса среди беременных
и новорожденных

14

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.Л. КАГАНОВА, Н.В. ФРИГО, А.А. КУБАНОВ, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ
Генетические аспекты псориаза

20

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Клинико-лабораторная диагностика лимфом кожи.

27

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Ю. ДОРОЖЕНОК, А.Н. ЛЬВОВ
Психические расстройства, провоцируемые
хроническими дерматозами: клинический спектр

35

В.Ю. УДЖУХУ, М.А. ШИРШАКОВА
Состояние фактора ингибирования миграции
макрофагов у больных псориазом

42

Л.Д. КУНЦЕВИЧ, Е.В. ШИБАЕВА, В.Р. МИШАНОВ, Н.Ю. ВОРОНОВА,
Е.В. НИКИФОРОВА
Возбудители генитального кандидоза у женщин
и их чувствительность к антимикотикам

45

В.В. ЛИХАРЕВА, Н.В. ФРИГО, М.Р. РАХМАТУЛИНА, О.С. НУРУТДИНОВА,
Ю.А. ШАТАЛОВА
Разработка ДНК-чипа для комплексной
диагностики ИППП

49

А.В. РЕЗАЙКИН
Эффективность комплексной ультразвуковой
диагностики органов малого таза и состояние
гемодинамики в простатическом венозном сплетении
у мужчин с инфекционно-воспалительными
заболеваниями мочеполовых органов

58

ДЕРМАТОЛОГИЯ В ФОТОГРАФИЯХ

И.А. ЧИСТЯКОВА, И.Н. АВДИЕНКО, А.А. ГРЕЧАНЯ

62

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

В.В. ВЛАДИМИРОВ
Роль классификации фототипов кожи при выборе
рациональной фототерапии

65

Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ, В.А. ВОЛНУХИН, М.Б. ЖИЛОВА, О.В. БОРОВАЯ
Эффективность терапии больных витилиго
ультрафиолетовым эксимерным лазером

68

О.Р. КАТУНИНА
Патоморфологические исследования в диагностике
заболеваний кожи

74

Н.Г. КОЧЕРГИН
Атопический дерматит, чувствительные участки кожи
и выбор наружной терапии

80

Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, С.В. ЯКОВЛЕВА
Нарушение эпидермального барьера и пути
его коррекции

85

ORIGINAL ARTICLES

V.R. HAIRUTDINOV, A.S. GUCOV, I.A. PONOMAREV, R.A. GRASHIN,
A.V. SAMTSOV, E.N. IMYANITOV
The role of apoptotic gene variations in psoriasis
development

ORGANIZATION OF HEALTH SERVICE

N.K. NIKULIN, V.R. MISHANOV
Epidemiology and dynamics of syphilis incidence
in the Nizhni Novgorod region

T.A. SYRNEVA, N.P. MALISHEVSKAYA
Algorithm of interdepartmental interaction between
dermatovenerologists and obstetricians-gynecologists
to prevent syphilis among pregnant women and newborn
children

LITERATURE REVIEW

N.L. KAGANOVA, N.V. FRIGO, A.A. KUBANOV, L.F. ZNAMENSKAYA
Genetic aspects of psoriasis (a review of literature)

MEDICAL TECHNOLOGIES

SCIENTTIFIC RESEARCHES

I.YU. DOROZHENOK, A.N. LVOV
Mental disorders provoked by chronic dermatoses:
clinical spectrum

M.A. SHIRSHAKOVA, V.YU. UDZHUKHU
Condition of the macrophage migration inhibitory factor
in psoriasis patients

L.D. KUNTSEVICH, YE.V. SHIBAYEVA, V.R. MISHANOV, N.YU. VORONOVA,
YE.V. NIKIFOROVA
Pathogens of genital candidosis in women and their
sensitivity to antimycotic drugs

V.V. LIKHAREVA, N.V. FRIGO, M.R. RAKHMATULINA, O.S. NURUTDINOVA,
YU.A. SHATALOVA
Development of a dna chip for complex diagnostics
of stds

A.V. REZAIKIN
Efficacy of complex ultrasonic diagnostics of small
pelvis organs and hemodynamics condition in the prostatic
venous plexus in men with infectious and inflammatory
diseases of urogenital organs

DERMATOLOGY IN PICTURES

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

V.V. VLADIMIROV
Classification of skin phototypes for administration
of an efficient phototherapy

D.V. PROSHUTINSKAYA, V.A. VOLNUKHIN, M.B. ZHILOVA, O.V. BOROVAYA
Efficacy of treatment of vitiligo patients with the ultrasonic
excimer laser

O.R. KATUNINA
Pathomorphological studies in diagnostics
of skin diseases

N.G. KOCHERGIN
Atopic dermatitis, sensitive skin areas and selection
of the external therapy

L.F. ZNAMENSKAYA, S.V. YAKOVLEVA
Epidermal barrier failure and methods
of its correction

**Календарный план циклов повышения квалификации
на 2009–2010 учебный год в Государственном научном центре
дерматовенерологии**

Название цикла усовершенствования, контингент слушателей	Вид обучения	Продолжи- тельность цикла	Сроки обучения	Число слушателей
Дерматовенерология (сертификационный) <i>Врачи–дерматовенерологи</i>	ОУ	144 ч.	28.09.09–23.10.09 15.03.10–09.04.10 10.05.10–04.06.10	12
Косметология (профессиональная переподготовка) <i>Врачи–дерматовенерологи</i>	ПП	504 ч.	16.11.09–02.03.10	5
Лабораторная диагностика инфекций, передаваемых половым путем <i>Врачи–КЛД, врачи–дерматовенерологи</i>	ТУ (на рабочем месте)	72 ч.	В течение года	–
Патоморфология заболеваний кожи <i>Врачи–дерматовенерологи, патоморфологи</i>	ТУ (на рабочем месте)	72 ч.	В течение года	–
Лазеротерапия и методы лазерной деструкции в дерматовенерологии <i>Врачи–дерматовенерологи</i>	ТУ (на рабочем месте)	72 ч.	В течение года	–
Физиотерапия заболеваний кожи <i>Врачи–дерматовенерологи, врачи–физиотерапевты</i>	ТУ (на рабочем месте)	72 ч.	В течение года	–
Детская дерматология <i>Врачи–дерматовенерологи, врачи–педиатры</i>	ТУ (на рабочем месте)	72 ч.	В течение года	–

Подписаться на журнал
«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»
 (второе полугодие 2009 года)
 можно во всех почтовых отделениях связи России
 в каталоге
АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»
«ГАЗЕТЫ. ЖУРНАЛЫ».
ИНДЕКС ПОДПИСКИ — 72082

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ ПРОГРАММИРУЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ В ФОРМИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПСОРИАЗА

В.Р. ХАЙРУТДИНОВ, А.С. ЖУКОВ, И.А. ПОНОМАРЕВ, Р.А. ГРАШИН, А.В. САМЦОВ, Е.Н. ИМЯНИТОВ

THE ROLE OF APOPTOTIC GENE VARIATIONS IN PSORIASIS DEVELOPMENT

V.R. HAIRUTDINOV, A.S. GUCOV, I.A. PONOMAREV, R.A. GRASHIN, A.V. SAMTSOV, E.N. IMYANITOV

Об авторах:

В.Р. Хайрутдинов, начальник кожно-венерологического отдела ФГУ «442 Окружной военный клинический госпиталь ЛенВО», г. Санкт-Петербург

А.С. Жуков, врач-интерн VI факультета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

И.А. Пономарев, врач-дерматовенеролог Тольяттинского КВД, г. Тольятти

Р.А. Грашин, доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, к.м.н.

А.В. Самцов, начальник кафедры дерматовенерологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, д.м.н., профессор

Е.Н. Имянитов, руководитель отдела биологии опухолевого роста НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, д.м.н., профессор

Приведены результаты систематического молекулярно-эпидемиологического исследования полиморфных генов программируемой клеточной гибели у больных псориазом, которые могут быть использованы для прогностической оценки риска развития заболевания, тяжести течения, сезонной формы дерматоза, а также персонального подбора терапии.
Ключевые слова: псориаз, генный полиморфизм, апоптоз, программируемая клеточная гибель.

Current paper presents the results of systematic molecular epidemiologic investigation of polymorphic variants of apoptotic genes in psoriasis patients. The obtained results may be useful in evaluating the risk of developing psoriasis, predicting severity and seasonal form of the disease, individualization of treatment.

Key words: psoriasis, genetic polymorphism, apoptosis, programmed cell death

Программируемая клеточная гибель является процессом, противоположным пролиферации клеток, и направлена на поддержание клеточного гомеостаза. Роль нарушений программируемой клеточной гибели в патогенезе псориаза признается многими исследователями [1, 2]. Увеличение количества клеток, демонстрируемое в области псориазных высыпаний, может являться результатом нарушения как пролиферации, так и апоптоза. Чрезмерная активация Т-клеточного звена иммунитета, приводящая к избыточной продукции медиаторов воспаления и факторов роста, рассматривается при псориазе как дефицит активности апоптоза. Снижение интенсивности программируемой клеточной гибели Т-клеток может являться ключевым звеном в развитии псориаза. Разрешение псориазных высыпаний происходит вследствие элиминации активированных Т-лимфоцитов путем

программируемой клеточной гибели [3, 4]. Популяционная вариабельность интенсивности апоптоза, изменяясь в широком диапазоне, может объяснять существенные различия в ответе больных псориазом на проводимую терапию. Индивидуальные различия индивидуумов обусловлены их генетической гетерогенностью. Наиболее распространенной причиной вариации генома являются замены единичных нуклеотидов в последовательности ДНК — генные полиморфизмы. Полиморфизм нуклеотидов может приводить к замене аминокислоты в первичной структуре белка, что в ряде случаев сопровождается изменением функциональной активности этих молекул. Повышенная или сниженная активность этих молекул может коррелировать с клиническим признаком заболевания. Стабильность и распространенность генных полиморфизмов делают их перспективными для генотипирования. Ассоциативные исследования, направленные на установление связи генотипа с фенотипическими проявлениями, позволяют оценить роль генетических факторов в патогенезе заболеваний [5, 6].

Целью настоящей работы было проведение систематического молекулярно-эпидемиологического исследования полиморфных вариантов генов-участников процесса программируемой клеточной гибели, направленного на выявление генетических факторов, влияющих на предрасположенность к развитию псориаза и характер его течения.

Материал и методы

В группу больных бляшечным псориазом вошли 173 пациента. Группу контроля составили 252 донора, не имеющих псориаза в анамнезе. В качестве источника ДНК использовались лейкоциты периферической крови.

Учитывая, что количество полиморфных генов, вовлеченных в процесс апоптоза, достаточно велико, исследованы только кодирующие полиморфизмы, приводящие к замене аминокислоты, основных генов апоптоза, популяционная частота которых была ранее верифицирована и составляет не менее 1%, по данным интернет-ресурса (NCBI Entrez SNP) [5]. Лишь у 19 генов были обнаружены 37 одиночных замен нуклеотидов, подходящих под наши условия: Bcl2 Thr43Ala (Bcl2 — название гена, Thr и Ala — вариабельные аминокислоты, 43 — позиция заменяемой аминокислоты в пептидной цепи), Bcl-x Gly160Val, Bid Ser10Gly, Bik Pro148Leu, Casp1 Gln37Lys, Casp2 Leu141Val, Casp5 Leu13Phe, Casp5 Thr90Ala, Casp5 His152Arg, Casp5 Leu201Val, Casp5 Leu318Val, Casp6 Glu34Ala, Casp6 Lys35Glu, Casp7 Asp255Glu, Casp8 His302Asp, Casp9 Val28Ala, Casp9 His173Arg, Casp9 Gln221Arg, Casp10 Leu479Ile, DR3 Gly159Asp, Dr4 Ile33Thr, DR4 Lis141Arg, Dr4 Arg209Thr, Dr4 Glu228Ala, Dr4 His297Asn, Dr4 Lys441Arg, Dr5 Leu32Pro, Fas Thr16Ala, Fas Ile122Thr, Faim Leu127Ser, Faim Thr117Ala, p53 Arg72Pro, Surv Lys129Glu, TNFR1 Leu75Pro, TNFR1 Gln121Arg, TRAIL Glu47Asp, XIAP Pro423Gln.

Анализ однонуклеотидных замен проводился методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции — ПЦР (AS-PCR), а также аллельспецифической ПЦР в режиме реального времени (real-time AS-PCR). Оптимизация условий ПЦР (подбор концентрации реагентов и температуры отжига праймеров) производилась эмпирически.

Результаты

Результаты были получены по 34 полиморфизмам. В ходе разработки протоколов выявления полиморфных участков 3 полиморфизма (Casp1 Gln37Lys, DR3 Gly159Asp, Dr5 Leu32Pro) были исключены из работы, поскольку в рамках нашего метода не удалось найти оптимальных условий для детекции этих замен. 14 полиморфизмов (Bcl2 Thr43Ala, Bcl-x Gly160Val, Bik Pro148Leu, Casp5 Leu13Phe, Casp5 His152Arg, Casp5 Leu201Val, Casp6 Glu34Ala, Casp6 Lys35Glu, Dr4 Ile33Thr, Dr4

His297Asn, Fas Thr16Ala, Fas Ile122Thr, TNFR1 Leu75Pro, TRAIL Glu47Asp) не было обнаружено в изучаемых выборках, что свидетельствует об их чрезвычайно низкой частоте в популяции Северо-Западного региона и о непричастности к формированию предрасположенности к развитию псориаза.

Мы провели геномный анализ оставшихся 19 полиморфизмов, сравнивая полученную частоту аллелей и генотипов у больных и здоровых лиц, а также изучив характер их распределения в группах больных псориазом с различной тяжестью, сезонностью обострений, характером течения заболевания, ответом на УФ-терапию.

Результаты статистической обработки полученных данных позволили исключить 16 полиморфизмов (Bid Ser10Gly, Casp2 Leu141Val, Casp5 Thr90Ala, Casp5 Leu318Val, Casp7 Asp255Glu, Casp8 His302Asp, Casp9 Val28Ala, Casp9 His173Arg, Casp9 Gln221Arg, DR4 Lis141Arg, Dr4 Arg209Thr, Faim Leu127Ser, Faim Thr117Ala, Surv Lys129Glu, TNFR1 Gln121Arg, XIAP Pro423Gln), продемонстрировавших сходное распределение аллелей и генотипов у больных псориазом и здоровых доноров. Статистический анализ результатов встречаемости полиморфных аллелей и генотипов указанных генов не выявил статистически достоверных отличий среди больных с различными фенотипическими проявлениями заболевания.

Анализ распределения полиморфных вариантов Casp10 Ile479Leu (табл. 1) выявил снижение встречаемости генотипов Leu/Leu у больных псориазом — у 19/97 (20%) из 97, в сравнении со здоровыми донорами — у 88 (35%) из 252, (OR= 0,45; 95% CI: 0,25—0,83; $p<0,01$). Статистический анализ результатов встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена Casp10 Ile479Leu среди больных псориазом с различной тяжестью, сезонностью обострений, характером течения заболевания, ответом на УФ-терапию достоверных различий не выявил.

При анализе картины распределения DR4 Ala228Glu (см. табл. 1) выявлены статистически достоверные различия в распределении аллелей и генотипов: частота генотипа Ala/Glu у больных псориазом — у 46 (36%) из 129 была выше, чем у здоровых доноров — у 58 (23%) из 252, (OR= 1,85; 95% CI: 1,14—3,03; $p<0,01$); встречаемость аллеля Ala у больных псориазом — у 54 (21%) из 258 оказалась достоверно выше, чем у здоровых доноров — у 64 (13%) из 504, (OR=1,82; 95% CI: 1,20—2,76; $p<0,01$). При анализе характера распределения полиморфных вариантов DR4 Ala228Glu среди больных псориазом выявлена тенденция к снижению частоты аллеля Ala при легких формах болезни — у 14 (16%) из 86 и повышению при средних и тяжелых формах заболевания — у 32 (28%) из 114 ($p=0,07$).

Встречаемость генотипов и аллелей гена DR4 Lys441Arg среди больных псориазом и здоровых доноров была сходной (табл. 2). Частота редкого аллеля Arg

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей полиморфных генов Casp10 Leu479Ple и Dr4 Glu228Ala у больных псориазом и здоровых доноров

Группа	Casp10 Leu479Ple генотипы абс. (%)				Casp10 Leu479Ple аллели абс. (%)		
	Pe/Pe	Pe /Leu	Leu/Leu	всего	Pe	Leu	всего
Больные	16 (16)	62 (64)	19 (20)	97 (100)	94 (48)	100 (52)	194 (100)
Контроль	51 (20)	113 (45)	88 (35)	252 (100)	215 (43)	289 (57)	504 (100)
	DR4 Glu228Ala генотипы абс. (%)				Dr4 Glu228Ala аллели абс. (%)		
	Ala/Ala	Ala/Glu	Glu/Glu	всего	Ala	Glu	всего
Больные	4 (3)	46 (36)	79 (61)	129 (100)	54 (21)	204 (79)	258 (100)
Контроль	3 (1)	58 (23)	191 (76)	252 (100)	64 (13)	440 (87)	504 (100)

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей Arg/Pro полиморфизма кодона 72 гена p53 у больных псориазом в зависимости от тяжести и характера течения болезни, сезонности и эффективности УФ-терапии

Характеристика	DR4 Lys441Arg генотипы абс. (%)				DR4 Lys441Arg аллели абс. (%)		
	Arg/Arg	Arg/Lys	Lys/Lys	всего	Arg	Lys	всего
Тяжесть заболевания							
Тяжелая степень	0 (0)	2 (7)	28 (93)	30 (31)	2 (3)	58 (97)	60 (31)
Средняя степень	1 (4)	6 (21)	21 (75)	28 (29)	8 (14)	48 (86)	56 (29)
Легкая степень	0 (0)	12 (30)	28 (70)	40 (41)	12 (15)	68 (85)	80 (41)
Артрит							
Есть	1 (5)	9 (43)	11 (52)	21 (21)	11 (26)	31 (74)	42 (21)
Нет	0 (0)	13 (16)	66 (84)	79 (79)	13 (8)	145 (92)	158 (79)
	p53 Arg72Pro генотипы абс. (%)				p53 Arg72Pro аллели абс. (%)		
	Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro	всего	Arg	Pro	всего
Тяжесть заболевания							
Тяжелая степень	5 (16)	20 (65)	6 (19)	31 (100)	30 (48)	32 (52)	62 (100)
Средняя степень	27 (56)	17 (35)	4 (8)	48 (100)	71 (74)	25 (26)	96 (100)
Легкая степень	26 (72)	10 (28)	0 (0)	36 (100)	62 (86)	10 (14)	72 (100)
Сезонная форма заболевания							
Летняя	0 (0)	20 (69)	9 (31)	29 (100)	20 (34)	38 (66)	58 (100)
Смешанная	18 (28)	41 (64)	5 (8)	64 (100)	77 (60)	51 (40)	128 (100)
Зимняя	69 (86)	10 (13)	1 (1)	80 (100)	148 (92)	12 (8)	160 (100)
Артрит							
Есть	7 (30)	11 (48)	5 (22)	23 (100)	25 (54)	21 (46)	46 (100)
Нет	49 (59)	30 (36)	4 (5)	83 (100)	128 (77)	38 (23)	166 (100)
Эффективность УФ-терапии							
Выраженная	44 (81)	10 (19)	0 (0)	54 (100)	98 (91)	10 (9)	108 (100)
Умеренная	9 (24)	25 (68)	3 (8)	37 (100)	43 (58)	31 (42)	74 (100)
Отсутствует	5 (21)	13 (54)	6 (25)	24 (100)	23 (48)	25 (52)	48 (100)

среди больных с тяжелой формой псориаза — у 2 (3%) из 60 была ниже, чем у пациентов с легким течением болезни — у 12 (15%) из 80 (OR=0,20; 95% CI: 0,03—0,98; $p<0,05$) (см. табл. 2). Генотип Lys/Arg встречался чаще у больных с псориатическим артритом — у 9 (43%) из 21, чем у пациентов без артрита — у 13 (16%) из 79 (OR=3,80; 95% CI: 1,18—12,36; $p<0,05$).

Распределение полиморфных вариантов гена p53 Arg72Pro в группе больных псориазом и контрольной группе не имело статистически значимых различий

($p>0,05$ (см. табл. 2). В то же время при тяжелом течении псориаза отмечалось увеличение частоты аллеля Pro — у 30 (48%) из 62 по сравнению с группой больных с легким течением заболевания — у 10 (14%) из 72 (OR=0,17; 95% CI: 0,07—0,42; $p<0,01$). Встречаемость аллеля Pro у больных псориазом с псориатическим артритом была выше — у 21 (46%) из 46, чем в группе больных без поражения суставов, — у 38 (23%) из 166 (OR=2,83; 95% CI: 1,35—5,93; $p<0,01$). Среди пациентов с выраженным лечебным

эффектом от УФ-фототерапии частота аллеля Pro была ниже — у 10 (9%) из 108, чем у больных с отсутствием положительного воздействия УФ-облучения — у 25 (52%) из 48 (OR=0,09; 95% CI: 0,04—0,24; $p<0,01$) (см. табл. 2).

Обсуждение

Распределения полиморфных вариантов генов апоптоза у больных псориазом к настоящему моменту мало изучены. Нами впервые проведена оценка встречаемости полиморфных аллелей этих генов в популяции Северо-Западного региона России. Полученные результаты указывают на отсутствие модифицирующего влияния полиморфизмов Bcl2 Thr43Ala, Bcl-x Gly160Val, Bid Ser10Gly, Bik Pro148Leu, Casp2 Leu141Val, Casp5 Leu13Phe, Casp5 Thr90Ala, Casp5 His152Arg, Casp5 Leu201Val, Casp5 Leu318Val, Casp6 Glu34Ala, Casp6 Lys35Glu, Casp7 Asp255Glu, Casp8 His302Asp, Casp9 Val28Ala, Casp9 His173Arg, Casp9 Gln221Arg, Dr4 Ile33Thr, DR4 Lis141Arg, Dr4 Arg209Thr, Dr4 His297Asn, Faim Leu127Ser, Faim Thr117Ala, Fas Thr16Ala, Fas Ile122Thr, Surv Lys129Glu, TNFR1 Leu75Pro, TNFR1 Gln121Arg, TRAIL Glu47Asp и XIAP Pro423Gln на течение псориаза, его тяжесть, ответ на УФ-терапию, в связи с чем можно исключить их из списка генов-

кандидатов, предрасполагающих к развитию этого заболевания.

Мы получили данные, позволяющие утверждать, что генотип Ile/Leu гена Casp10 Ile479Leu, генотип Ala/Glu и аллель Ala гена DR4 Ala228Glu ассоциированы с повышенным риском развития псориаза, а генотип Leu/Leu гена Casp10 Ile479Leu оказывает протективное действие (табл. 3). Генотип Arg/Lys гена DR4 Lys441Arg, генотип Pro/Pro и аллель Pro гена p53 Arg72Pro ассоциированы с повышенным, а генотип Lys/Lys гена DR4 Lys441Arg — с пониженным риском развития псориатического артрита у больных псориазом. Обнаружены ассоциации генных полиморфизмов DR4 Lys441Arg и p53 Arg72Pro с тяжестью заболевания (см. табл. 3).

Интересные данные были получены при распределении генотипов Arg/Pro полиморфизма гена p53 у больных псориазом в зависимости от эффективности применения УФ-фототерапии и сезонности заболевания. Пролиновый вариант белка p53 слабее индуцирует апоптоз [7]. Полученные нами данные позволяют предположить, что полиморфизм гена p53 Arg72Pro оказывает модифицирующее влияние на течение псориаза. Под действием УФ-излучения у больных псориазом, имеющих аргининовый вариант белка p53, происходит

Таблица 3

Ассоциация полиморфизмов генов апоптоза с риском развития псориаза и характером его течения

Ген	Полиморфизм	Локализация	Аллели и генотипы	Фенотипическая ассоциация	Риск
Caspase- 10	Leu479Ile	2q33-q34	Leu/Leu	Риск развития псориаза	↓ в 2,2 раза
			Ile/Leu	— // —	↑ в 2,1 раза
	Glu228Ala	8p21	Ala/Glu	— // —	↑ в 1,9 раза
			Ala	— // —	↑ в 1,8 раза
DR4	Lys441Arg	8p21	Arg/Lys	Риск развития псориатического артрита	↑ в 3,8 раза
			Lys/Lys	— // —	↓ в 4,8 раза
			Arg/Lys	Тяжелая степень псориаза	↓ в 6,0 раз
			Arg	— // —	↓ в 5,0 раз
			Arg/Pro	— // —	↑ в 4,7 раза
			Pro	— // —	↑ в 5,8 раза
p53	Arg72Pro	17p13.1	Pro/Pro	Летняя форма псориаза	↑ в 35,5 раза
			Pro	— // —	↑ в 23,4 раза
			Pro/Pro	Риск развития псориатического артрита	↑ в 5,5 раза
			Pro	— // —	↑ в 2,8 раза
			Arg/Arg	Эффективность УФ-фототерапии	↑ в 16,7 раза
			Arg	— // —	↑ в 10,7 раза

Примечание. ↑ — снижение; ↓ — повышение.

более интенсивная стимуляция апоптоза клеток кожи, в первую очередь Т-лимфоцитов. Наличие у пациента пролинового аллеля снижает чувствительность к лечебному действию УФ-облучения. Генотип Pro/Pro ассоциирован с «летней» формой псориаза. Arg/Pro полиморфизм гена p53, вероятно, определяет сезонность псориаза.

Наша работа направлена на то, чтобы привлечь интерес дерматовенерологов к исследованию генетических детерминант дерматозов. В настоящее время подбор терапии пациенту осуществляется опытным путем. Чем обусловлены переменные терапевтические ответы у разных пациентов на одни и те же схемы лечения или идентичные дозы лекарственно-го препарата? Почему УФ-излучение дает замечательный терапевтический эффект у одного больного псориазом и вызывает обострение у другого? За всеми этими различиями стоит генетическая разнородность популяции людей. На примере нашего исследования мы показали, как, протестировав один локус p53 Arg72Pro, можно персонализировать подход к подбору УФ-терапии больным псориазом. Медицина обозримого будущего — это наличие у каждого пациента в медицинской карте генетического паспорта, по аналогии с указанием групп крови, которые тоже являются результатом комбинации аллелей А, В, О. Генотипирование необходимо выполнить всего один раз, так как генетический аппарат не меняется на протяжении жизни. На основании генетического паспорта можно проводить досимптоматическую идентификацию предрасположенности к болезни,

превентивное вмешательство, выбор фармакотерапии и индивидуальный подбор дозы на основе генотипа. Преимущество персонализированной медицины заключается в эффективности и специфичности терапии, уменьшении риска вредного действия, экономии времени и средств. В перспективе современные клинические классификации будут заменены на молекулярные, основанные на геномном анализе, а результаты терапии будут прогнозироваться по геномному профилю пациента.

Работа поддержана грантом РФФИ 06-04-48139.

Литература

1. Markham T., Mathews C., Rogers S. et al. Downregulation of the inhibitor of apoptosis protein survivin in keratinocytes and endothelial cells in psoriasis skin following infliximab therapy. // Br. J. Dermatol. 2006. Vol. 155, № 6. P. 1191—1196.
2. Raj D, Brash DE, Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. // J. Invest. Dermatol. 2006. Vol. 126, № 2. P. 243—257.
3. Reefman E, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. Apoptosis in human skin: role in pathogenesis of various diseases and relevance for therapy// Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun. Vol. 1051. P. 52—63.
4. Takahashi H., Manabe A., Ishida-Yamamoto A., Hashimoto Y., Iizuka H. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in psoriatic epidermis. // J. Dermatol. Sci. 2002. Vol. 28, № 3. P. 187—197.
5. Imyanitov E., Hanson K., Zhivotovsky B. Polymorphic variations in apoptotic genes and cancer predisposition // Cell Death. Differ. 2005a. Vol. 12. P. 1004—1007.
6. Imyanitov E.N., Togo A.V., Hanson K.P. Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles // Cancer Lett. 2004. Vol. 204. P. 3—14.
7. Thomas M., Kalita A., Labrecque S. et al. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically// Mol. Cell Biol. 1999. Vol. 19. P. 1092—1100.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СИФИЛИСОМ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.К. НИКУЛИН, В.Р. МИШАНОВ

EPIDEMIOLOGY AND DYNAMICS OF SYPHILIS INCIDENCE IN THE NIZHNI NOVGOROD REGION

N.K. NIKULIN, V.R. MISHANOV

Об авторах:

Никулин Н.К., директор, ФГУ Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт, г. Нижний Новгород, д.м.н., профессор
Мишанов В.Р., старший научный сотрудник, ФГУ Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт, г. Нижний Новгород

Представлены данные по заболеваемости сифилисом в Нижегородской (Горьковской) области в 1946—2007 гг., охватывающие три эпидемические волны инфекции. Отражены сравнительные особенности последней волны эпидемического подъёма 1991—1997 гг., отмечены наиболее информативные статистические маркеры для оценки динамики заболеваемости сифилисом в регионе. Обсуждается необходимость единого централизованного учета пациентов с длительно сохраняющимся позитивным комплексом серологических реакций на сифилис для повышения эффективности работы дерматовенерологической службы и общемединской сети области.

Ключевые слова: эпидемиология сифилиса, организация дерматовенерологической помощи.

The article presents data on syphilis incidence in the Nizhni Novgorod (Gorky) region in 1946-2007 including three epidemic waves of the infection. Comparative characteristics of the latest epidemic wave of 1991-1997 are given and the most informative statistical markers for assessing the dynamics of syphilis incidence in the region are described. The article discusses the need to introduce a common centralized registration system for patients with a long-term positive complex of syphilis serology reactions to improve the efficacy of the dermatovenerological service and general medical chain in the region.

Key words: syphilis epidemiology, organization of dermatovenerological aid.

Нижегородский (ранее Горьковский) научно-исследовательский кожно-венерологический институт (НИКВИ), осуществляя свою научную и практическую деятельность, имеет редкую возможность «изнутри» оценить эпидемиологическую картину и состояние диспансерной службы на территории региона.

Организационно-методические и лечебные задачи по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путём (ИППП), явившиеся важной частью научного фундамента при создании института, во многом сохраняют актуальность и сегодня, в новых социально-экономических условиях.

Сифилис — инфекционное заболевание с выраженным биологическим ритмом, отражающим многовекторное взаимодействие микро- и макробиологических (в том числе социальных) факторов, предоставляет интересную возможность для изучения и прогнозирования заболеваемости в регионе на основе анализа данных лечебно-консультативной работы федерального учреждения.

Временные рамки настоящей работы ограничены 1946—2007 гг. (три эпидемические волны сифилиса) и включают периоды резких экономических и государственных потрясений и преобразований, пережитых и переживаемых нашей страной (рис. 1).

Благодаря успехам советской сифилидологии (внедрение и усовершенствование пенициллинотерапии, массовая диспансеризация населения, жесткий патронаж государства с целью «защиты общества от больного») удалось погасить эпидемию сифилиса, начавшуюся в годы Великой Отечественной войны. Дальнейшая динамика заболеваемости до начала 90-х годов прошлого века отражала преимущественное влияние биологических факторов [1].

Предпоследняя фаза эпидемического подъёма заболеваемости сифилисом в Горьковской области завершилась в 1978 г., достигнув максимального значения 45,5 на 100 000 населения. Долгосрочный прогноз динамики заболеваемости сифилисом на основании популяционно-экологической модели предполагал завершение фаз резервации и эпидемиологического преобразования с 1988 по 1996 г. и переход в фазу нового эпидемического подъёма сифилиса около 2000 г. [2].



Рис. 1. Заболеваемость сифилисом в Нижегородской (Горьковской) области в 1946—2007 гг.

Однако социально-экономические изменения, сопровождавшие распад СССР (рост безработицы, миграции, наркомании, пропаганда половой распущенности и коммерческого секса), привели к резкому повышению заболеваемости сифилисом и другими ИППП в 1991—1997 гг. в целом по России, и в Нижегородской области в частности. Максимальный показатель заболеваемости сифилисом в Нижегородской области в 1997 г. (201,0 на 100 000 населения) превысил послевоенный максимум 1946 г. (123,6 на 100 000 населения) на 62,6%.

Особенности последней эпидемической волны заболеваемости сифилисом отразились на составе больных клиники института. По сравнению с предшествовавшими периодами снизился средний возраст больных сифилисом (в 1993—1996 гг.), заметно возросло число неработающих пациентов и жителей областного центра — Нижнего Новгорода (рис. 2, 3).

Общероссийский характер отличий заболеваемости сифилисом в 90-е годы XX века (омоложение контингента больных с устойчивым преобладанием доли молодых женщин до 20 лет; увеличение числа лиц, не занятых общественно полезным трудом; значительное снижение числа привлечённых к обследованию половых и бытовых контактов; возрастание относительного индекса заражаемости) подтверждается данными исследований в Екатеринбургской области [3].

Внедрение государственных программ по борьбе с ИППП, совместные усилия дерматовенерологов и других служб за последние 10 лет привели к снижению общей заболеваемости сифилисом в Российской Федерации в 4,4 раза [4]. В Нижегородской об-

ласти заболеваемость сифилисом снизилась за период с 1997 по 2007 г. на 360%.

Однако массовое открытие кабинетов анонимного обследования и лечения (КАОЛ), широкое использование дюрантных препаратов пеницилина, сыгравшие важную роль в преодолении эпидемического подъёма, не смогли обеспечить достижение стабильно низкой заболеваемости сифилисом, причём темпы её снижения в последние годы значительно замедлились.

Формирование низковирулентной популяции бледных трепонем, характерное для предшествующих межэпидемических периодов, сейчас происходит в качественно новых условиях (огромное число переболевших, отсутствие полной регистрации первичных форм сифилиса, более высокий уровень заболеваемости, превышающий предыдущий эпидемический максимум, увеличение числа пациентов, инфицированных вирусами гепатита и ВИЧ, проблема серорезистентности и др.), что требует поиска новых подходов к мониторингу сифилиса как на уровне патогена, так и на популяционном уровне [5].

Изучение материала о больных, получавших лечение в стационаре (а с конца 1996 г. и в КАОЛ) Нижегородского НИКВИ, выявило ожидаемое соответствие числа больных с впервые установленным диагнозом интенсивным показателям заболеваемости сифилисом в Нижегородской (Горьковской) области.

Ещё более показательным было соотношение заразных (первичный и вторичный сифилис кожи и слизистых) и скрытых форм сифилиса (сифилис скрытый ранний, поздний и неуточнённый — ранний или поздний) (рис. 4).

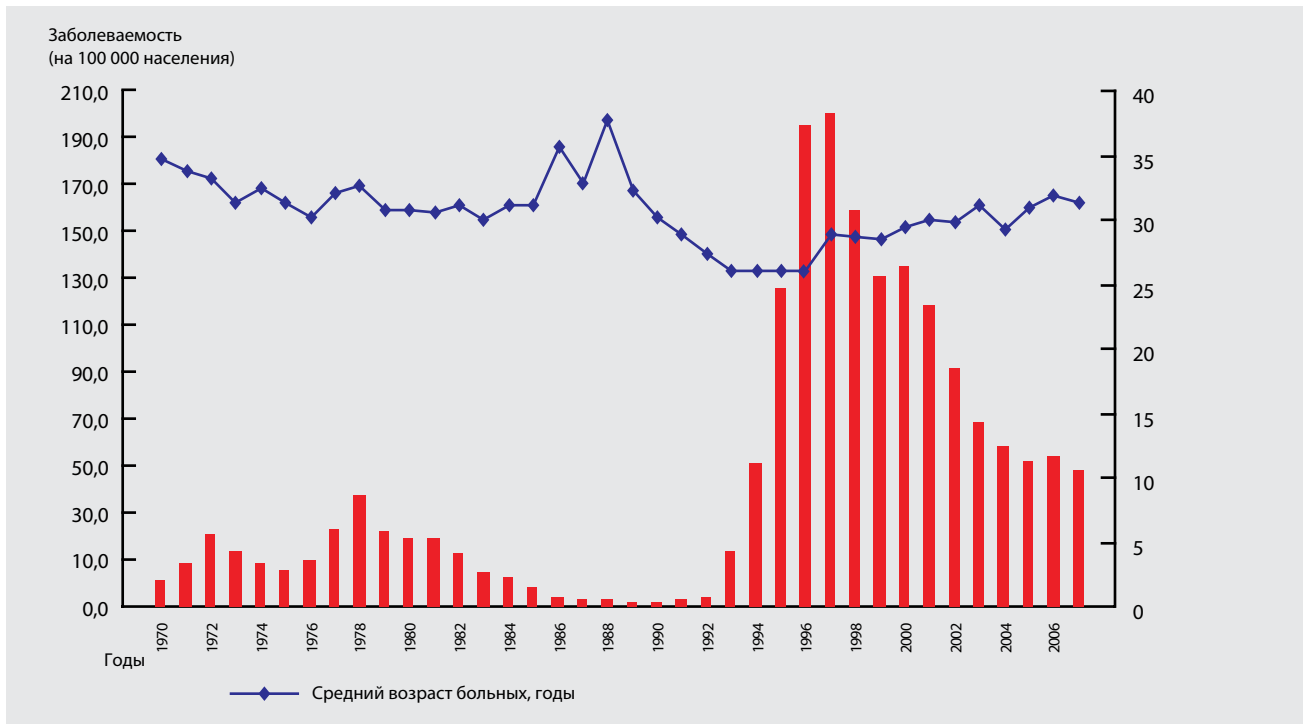


Рис. 2. Средний возраст больных сифилисом, получавших лечение в стационаре Нижегородского НИКВИ

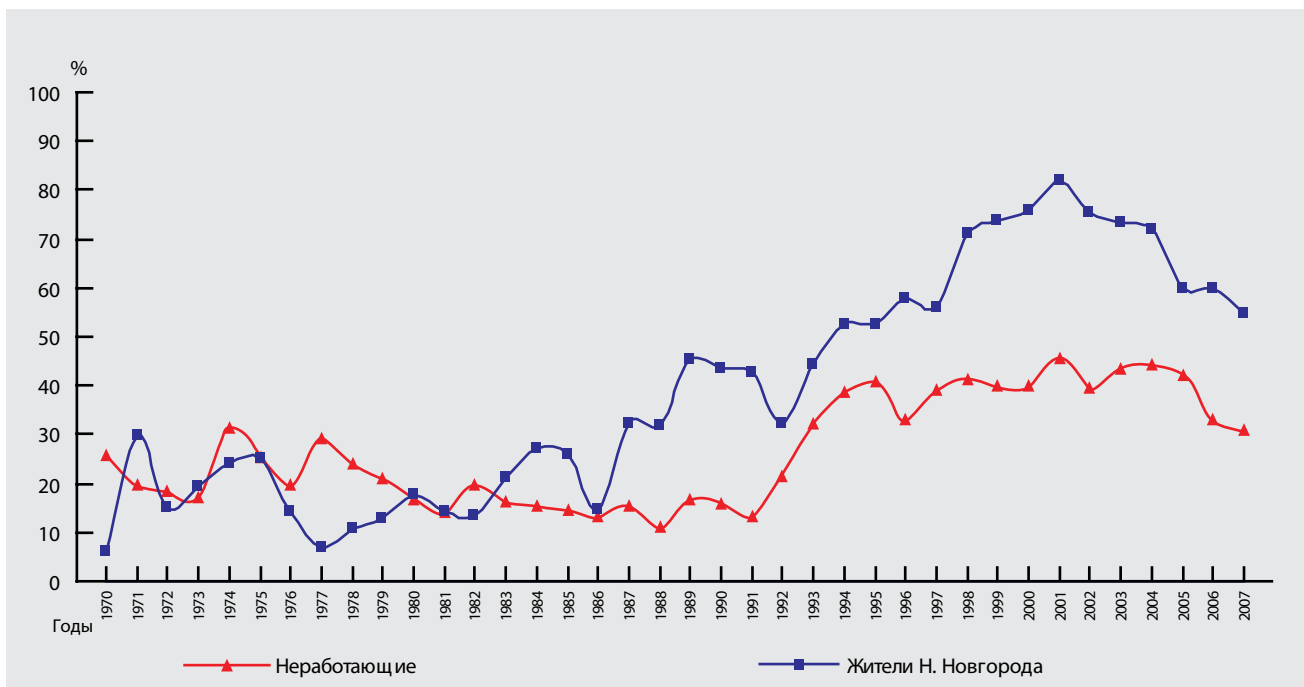


Рис. 3. Характеристика больных сифилисом, получавших лечение в стационаре Нижегородского НИКВИ

Этот коэффициент $(C1+C2/Cp+Cn+Cп)$ менялся в сторону увеличения ещё до начала волны эпидемического подъёма, являясь прогностическим показателем динамики заболеваемости сифилисом в ре-

гионе. Несмотря на то что открытие многочисленных кабинетов анонимного приёма в Нижнем Новгороде и области ставит под сомнение достоверность статистических показателей, этот коэффициент,

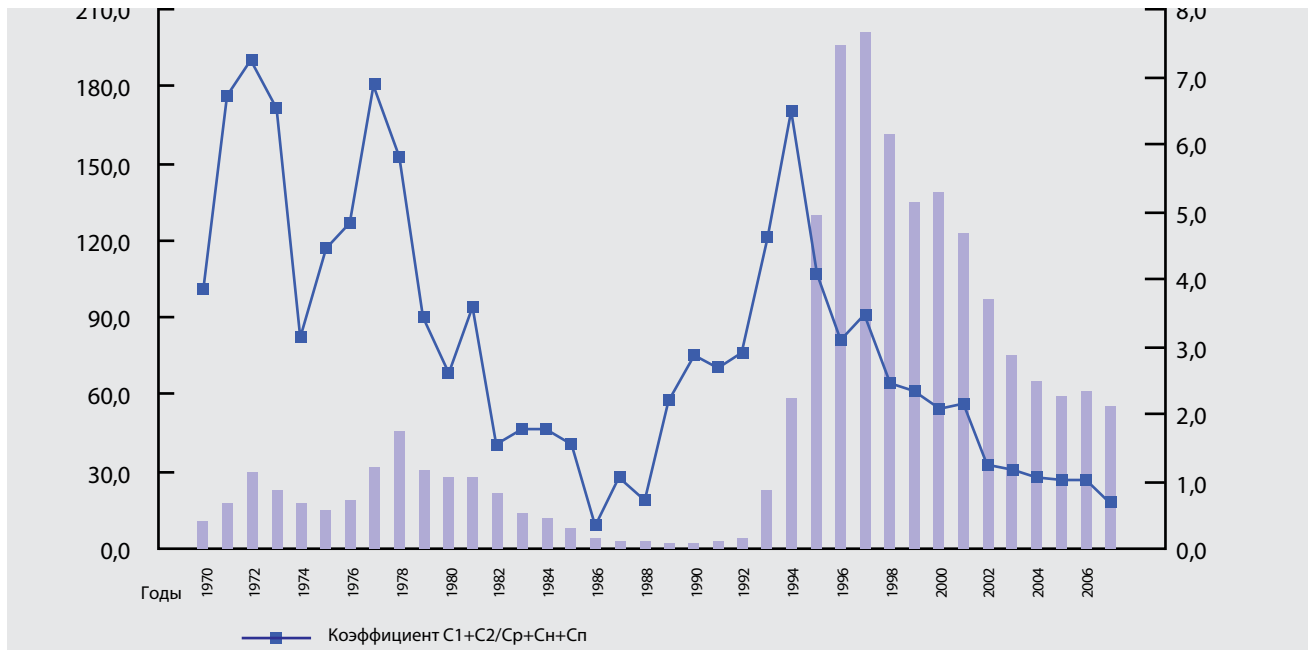


Рис. 4. Соотношение заразных и скрытых форм сифилиса

несомненно, остаётся применимым при анализе ежегодных форм отчётности (№ 9 и № 34) в регионе.

Сложность иммунологической картины взаимодействия макро- и микроорганизма в разные периоды эпидемического процесса выражается в увеличении числа больных с ложноположительными реакциями на сифилис, резко возраставшего в стационаре Нижегородского НИКВИ в предшествующие периоды спада заболеваемости сифилисом (рис. 5).

Для стандартизации серологических исследований, повышения их качества и снижения лабораторных затрат был издан приказ МЗ РФ № 87 от 26.03.2001 г., предусматривающий набор и последовательность отборочных и подтверждающих тестов для диагностики и контроля излеченности сифилиса и распознавания ложноположительных результатов (ЛПР).

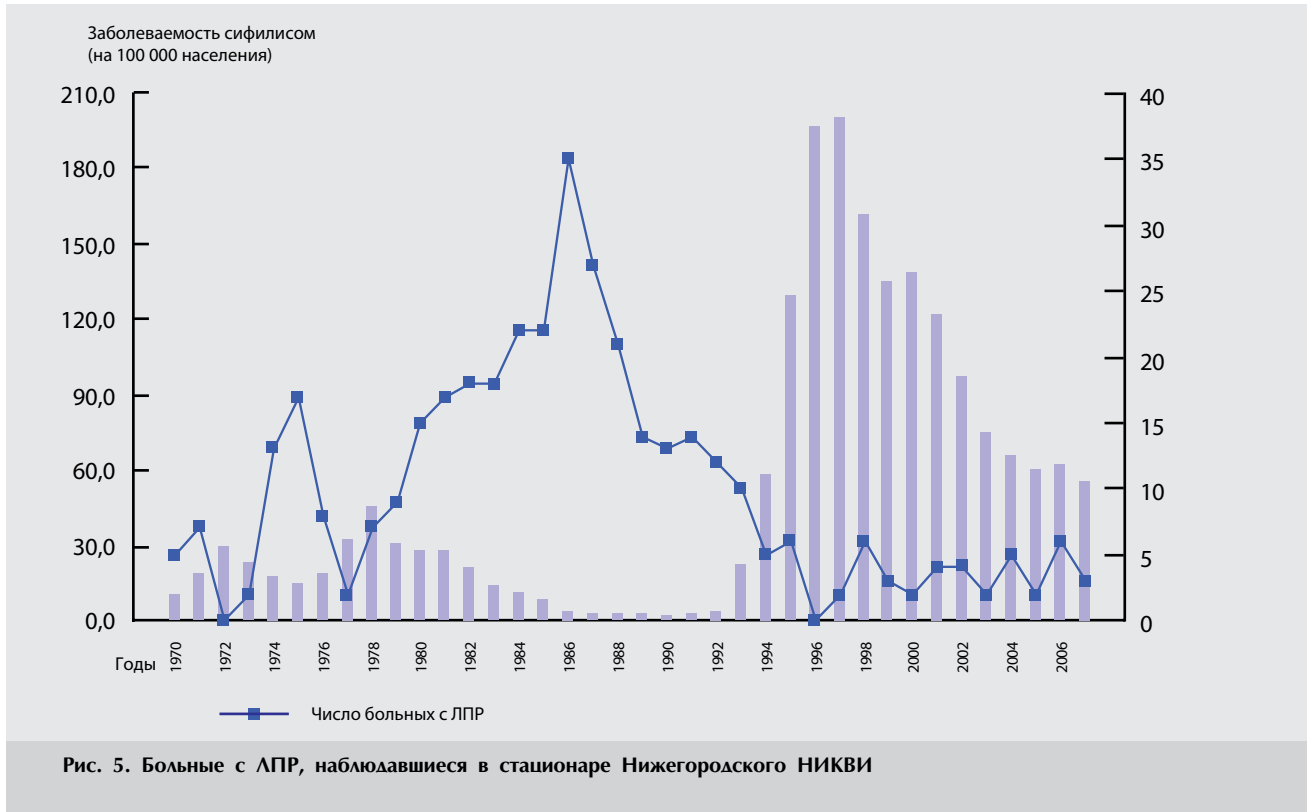
Однако опыт Нижегородского НИКВИ, имеющего возможность проведения полного развернутого комплекса серологических тестов, свидетельствует о сложности трактовки иммунного ответа для дифференцированной диагностики скрытого сифилиса и ЛПР [6], что может быть связано как с патоморфозом *Treponeta pallidum*, так и с качеством отечественных диагностикумов. Итоги внедрения новых серологических стандартов пока не позволяют выработать чёткие лабораторные критерии установления диагноза и назначения специфической терапии, что зачастую приводит

к гипердиагностике сифилиса (на платном приёме) и/или частому применению пробного лечения (*ex juvantibus*).

Поскольку случаи ЛПР не фиксируются в экстренном извещении, а областные кожно-венерологические диспансеры ставят на учёт (фиксируют в компьютерной базе данных) лишь больных сифилисом, официально обратившихся в государственные медицинские учреждения, отсутствует преемственность в ведении значительной массы пациентов с неклассифицированными положительными серологическими реакциями.

Сохраняющиеся негативные явления (большое число больных с врожденным сифилисом, относительный рост скрытых и поздних форм сифилиса на фоне высокого межэпидемического уровня заболеваемости) не украшают дерматовенерологическую службу в XXI веке и требуют своего решения.

Современный медицинский подход, предусматривающий отсутствие принудительных, карательных мер в отношении больного, по-видимому, будет логически продолжен изменением формы извещения № 089/у-кв, с отказом от регистрации места жительства и работы больного. Однако наряду с гуманизацией отношения к пациенту врачам следует разъяснять больным необходимость контроля следовых серологических реакций (после специфического лечения и при ЛПР), предусмотренного нормативными документами по лечению и профилактике сифилиса.



Наличие значительного числа пациентов, у которых длительно сохраняется позитивный комплекс серологических реакций (не всегда имеются документы о перенесенном заболевании, проведенном лечении и результатах серологического контроля), затрудняет работу различных медицинских служб области и создает угрозу увеличения числа больных с третичным, висцеральным и нейролюэсом, диагноз у которых зачастую устанавливается лишь на патологоанатомической секции.

На основании вышеизложенного представляется важным создать единый центр учёта и мониторинга больных с длительно сохраняющимися позитивными серологическими тестами [при серорезистентности (более 1,5—2 лет), после пробного лечения сифилиса и при ложноположительных серологических реакциях (более полугодя)] на территории области (с компьютерной регистрацией ФИО и возраста пациентов) для их динамического стандартизованного клинико-лабораторного контроля и решения вопроса о сроках, тактике ведения и снятия с учёта.

В условиях Нижегородской области, продолжая научные традиции, активно взаимодействуя

и помогая дерматовенерологической и общеклинической медицинской сети региона, таким центром может быть Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт.

Литература

1. Милич М.В. Эволюция сифилиса. М.: Медицина, 1987. С. 79—84.
2. Гракович Р.И., Старченко М.Е. Популяционно-экологическая модель динамики эпидемического процесса при сифилисе как социально-экологической системы / В кн.: Заболевания, передающиеся половым путём. Сборник научных трудов, г. Горький, 1989. С. 4—10.
3. Кунгуров Н.В., Хальфин Р.А., Сырнева Т.А., Марченко Н.В. Эпидемиологические особенности заболеваемости сифилисом в Свердловской области / В кн.: Опыт организации борьбы с сифилисом в субъекте Российской Федерации. Екатеринбург: Изд-во «Чароид», 2002. С. 34—59.
4. Китаева Н.В., Мелехина Л.Е. Анализ заболеваемости сифилисом в Российской Федерации за период 1997—2007 гг. / В кн.: Тез. науч. работ X Всерос. съезда дерматовенерологов. М. 2008. С. 52—52.
5. Дмитриев Г.А., Афонин А.В. О возможной причине возникновения серорезистентности при сифилитической инфекции // Вестн. дерматол. и венерол. 2003. Т. 2. С. 47—48.
6. Фриго Н.В. Современные критерии дифференциальной диагностики сифилиса и ложноположительных результатов стандартных серологических реакций на сифилис. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001. 34 с.

АЛГОРИТМ МЕЖВЕДОМСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СИФИЛИСА СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Т.А. СЫРНЕВА, Н.П. МАЛИШЕВСКАЯ

ALGORITHM OF INTERDEPARTMENTAL INTERACTION BETWEEN DERMATOVENEROLOGISTS AND OBSTETRICIANS-GYNECOLOGISTS TO PREVENT SYPHILIS AMONG PREGNANT WOMEN AND NEWBORN CHILDREN

T.A. SYRNEVA, N.P. MALISHEVSKAYA

Об авторах:

Т.А. Сырнева — ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела, ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург, д.м.н.,

Н.П. Малишевская — заведующий научно-организационным отделом, ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург, д.м.н.,

Проведен анализ заболеваемости сифилисом беременных и новорожденных на 16 территориях Урала, Сибири и Дальнего Востока. Представлены алгоритмы выявления факторов риска заражения сифилисом беременных, тактических действий акушера-гинеколога при положительных серологических тестах у беременной, определения эпидемиологического случая врожденного сифилиса.

Ключевые слова: сифилис, новорожденные, акушеры-гинекологи, взаимодействие.

There was an analysis of syphilis incidence among pregnant women and newborn children in 16 territories of Urals, Siberia and Far East.

Algorithms for risk factors related to syphilis infestation in pregnant women and tactics on the obstetrician-gynecologist's part when positive serology tests in pregnant women are revealed as well as an algorithm to determine epidemic cases of inborn syphilis, etc. are presented.

Key words: syphilis, newborn, obstetricians-gynecologists, interaction.

Эпидемия сифилиса конца XX — начала XXI века в Российской Федерации повлекла за собой рост числа беременных женщин, больных сифилисом, и, как следствие, появление случаев врожденного сифилиса. Учитывая, что до 50% всех зарегистрированных случаев сифилиса у женщин приходится на возрастную группу от 18 до 29 лет, снижение заболеваемости врожденным сифилисом требует внедрения новых профилактических программ с участием специалистов различного профиля, в том числе акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, неонатологов.

В различных регионах страны доля беременных среди всех зарегистрированных женщин с сифилисом составляет от 3,3 до 19,0% [1, 2], что свидетельст-

вует о высоком риске развития врожденного сифилиса у детей.

По данным отечественных и зарубежных авторов, врожденный сифилис — результат ошибок в выявлении сифилиса у беременных или следствие полного отсутствия пренатального наблюдения [3, 4]. Если женщина получила полноценную терапию в ранние сроки беременности, то возможность передачи инфекции плоду практически исключается.

В связи с реально существующей для Российской Федерации проблемой врожденного сифилиса особое внимание заслуживают данные о заболеваемости сифилисом беременных женщин. Диапазон показателей заболеваемости сифилисом беременных на различных территориях Урала, Сибири и Дальнего Востока (регион курации Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии УрНИИДВиИ)

Таблица 1

Показатели заболеваемости сифилисом беременных женщин, врожденным сифилисом — детей на территории Урала, Сибири и Дальнего Востока, индикаторы качества противоэпидемических мероприятий (2006 г.)

Территория	Заболеваемость сифилисом беременных (на 100 000 женщин, у которых беременность закончилась родами)	Заболеваемость врожденным сифилисом (на 100 000 детей)
Ханты-Мансийский АО	163,9	0
Томская обл.	629,4	11,1
Хабаровский край	416,7	9,5
Иркутская обл.	1074,5	2,7
Тюменская обл.	91,2	0,0
Ямало-Ненецкий АО	330,6	0,0
Курганская обл.	295,0	2,0
Челябинская обл.	316,0	0,4
Читинская обл.	1196,1	0,9
Алтайский край	162,6	0,8
Свердловская обл.	376,1	1,6
Амурская обл.	797,1	2,7
Сахалинская обл.	163,7	0,0
Новосибирская обл.	234,9	1,1
Республика Тыва	1829,0	1,2
Омская обл.	480,3	0,0

составлял от 91,2 (Тюменская область) до 1829 случаев (Республика Тыва) на 100 000 женщин, у которых беременность закончилась родами (табл. 1).

Случай врожденного сифилиса — целевой индикатор качества медицинской помощи беременным, который характеризует уровень взаимодействия акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, педиатров и эффективность проводимых противоэпидемических мероприятий. Регистрация врожденного сифилиса отмечалась в 11 из 16 субъектов Урала, Сибири и Дальнего Востока.

По результатам проведенного в УрНИИДВиИ исследования эпидемиологических и социальных аспектов врожденного сифилиса разработан ряд индикаторов качества совместной деятельности акушеров-гинекологов и дерматовенерологов по контролю и профилактике врожденного сифилиса, в частности, процент беременных женщин, прошедших адекватное и своевременное обследование на сифилис (к числу женщин, прошедших дородовое обследование на сифилис), а также доля беременных женщин, получивших адекватное лечение (к общему числу беременных, больных сифилисом).

По данным наших исследований, доля беременных женщин, прошедших адекватное и своевременное обследование на сифилис, составила 76,5%. Из числа беременных женщин, больных сифилисом, лишь 58,8% получили адекватное лечение.

Таким образом, эпидемиологическую ситуацию с заболеваемостью сифилисом в регионе Ура-

ла, Сибири и Дальнего Востока можно расценить как неблагоприятную. Это свидетельствует о необходимости совершенствования методов раннего выявления сифилиса у беременных, улучшения качества диагностики врожденного сифилиса, в том числе у детей, рожденных от серопозитивных матерей.

В этой связи в УрНИИДВиИ разработаны и внедрены на большинстве территорий региона Урала, Сибири и Дальнего Востока алгоритмы межведомственного взаимодействия дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, врачей общей практики по профилактике сифилиса у беременных и новорожденных, а именно:

- алгоритм выявления у беременной факторов риска инфицирования сифилисом;
- диагностический и тактический алгоритм при выявлении у беременной положительных результатов серологических тестов на сифилис;
- алгоритм тактических действий врача при установлении у беременной впервые выявленного диагноза «сифилис» в зависимости от срока гестации;
- алгоритм определения эпидемиологического случая врожденного сифилиса;
- алгоритм ведения детей, рожденных серопозитивными по сифилису женщинами.

При первом обращении беременной женщины в женскую консультацию для постановки на учет по беременности чрезвычайно важным является

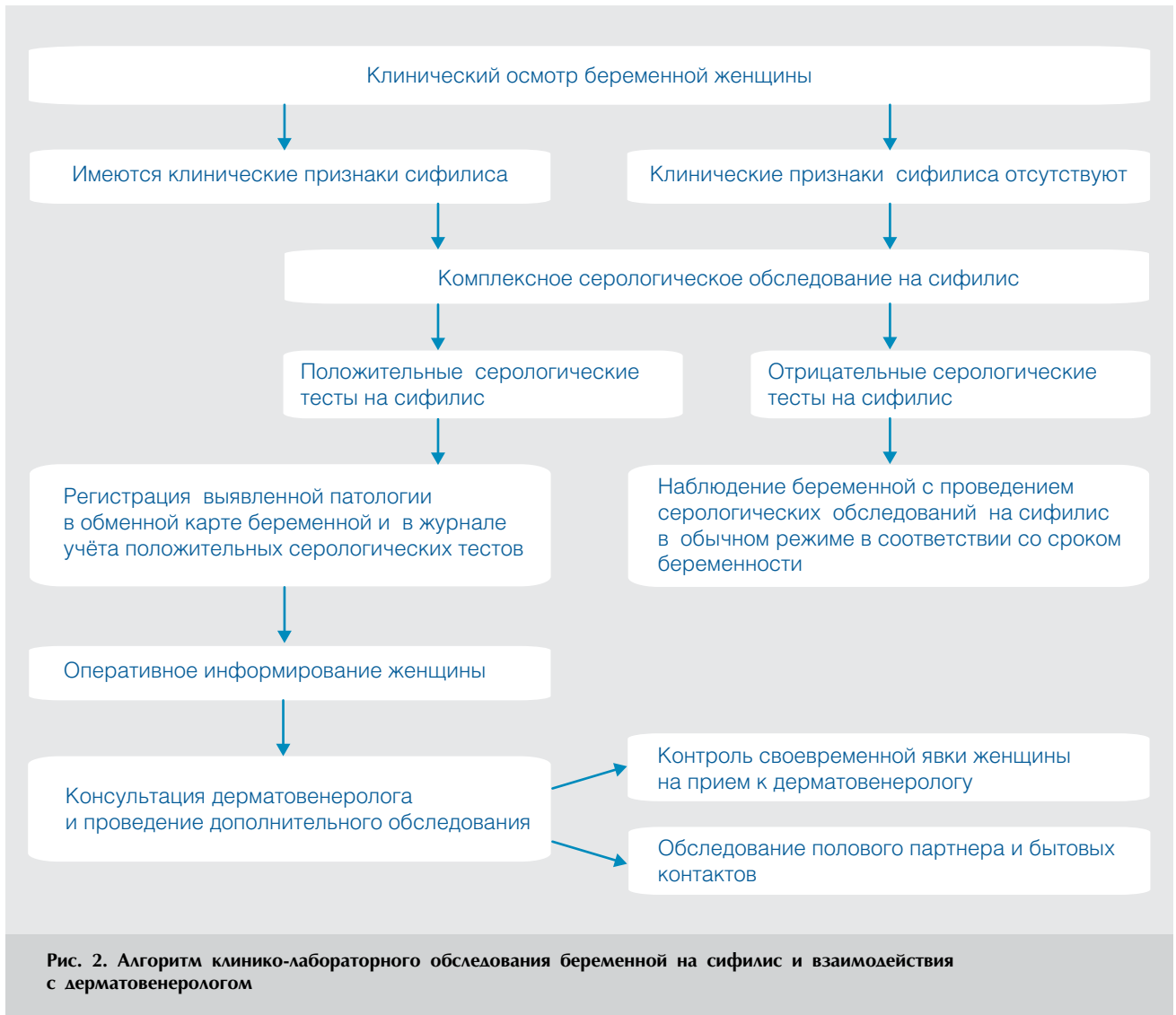


выяснение факторов риска инфицирования сифилитической инфекцией (рис. 1). Сбор анамнеза у беременной женщины позволяет на первом этапе клинического обследования выявить факторы риска заражения сифилисом. Факты употребления наркотических веществ, перенесенные инфекции, передаваемые половым путем, наличие нескольких половых партнеров могут косвенно свидетельствовать о возможном сифилитическом инфицировании в настоящий момент. Обязательными являются прямые вопросы акушера-гинеколога о перенесенном сифилисе в прошлом, о наличии сифилиса в анамнезе у мужа (полового партнера). Имеют значение указания беременной на мертворождения или поздние выкидыши в анамнезе.

При первом и всех последующих посещениях беременной в любом сроке акушер-гинеколог проводит обязательный осмотр кожи и слизистых оболочек, пальпацию лимфатических узлов для выявления возможных клинических симптомов сифилиса. При наличии проявлений, подозрительных на сифилис, акушер-гинеколог направляет беременную на консультацию к дерматовенерологу. Обследование проводится в территориальном кожно-венерологическом учреждении (КВУ). Факт направления на обследование должен быть отражен в амбулаторной карте пациентки. Акушер-гинеколог своевременно информирует бере-

менную о полученных результатах обследования и осуществляет контроль посещения женщиной дерматовенеролога (рис. 2).

В случае получения положительного результата даже в одном тесте на сифилис у беременной, независимо от анамнеза и сохранения беременности, акушер-гинеколог в обязательном порядке направляет женщину на обследование к дерматовенерологу. Положительный результат фиксируется в журнале учета положительных тестов на сифилис, а также в амбулаторной и обменной карте беременной с указанием точных данных о дате исследования, методе, степени позитивности (коэффициенте позитивности, титре). В амбулаторной карте пациентки делается обязательная запись о дате направления беременной женщины на консультацию к дерматовенерологу. Акушер-гинеколог своевременно передает информацию о направленной женщине с позитивным тестом в территориальное дерматовенерологическое учреждение. Сверка информации о направленных и явившихся на прием женщин должна осуществляться не реже 1 раза в неделю. При неявке женщины на консультацию к дерматовенерологу в течение 3 дней акушер-гинеколог передает информацию о данной беременной в патронажную службу КВУ. Контроль за осуществлением оперативной связи с КВУ осуществляется старшим акушером-гинекологом или заведующим женской консультацией. Окончательное



заключение о диагнозе, необходимости специфического и/или профилактического лечения выдает только врач дерматовенеролог территориального КВУ.

Алгоритм общей тактики ведения акушером-гинекологом беременной с впервые установленным диагнозом «сифилис» зависит от срока беременности на момент установления диагноза «сифилис» (рис. 3).

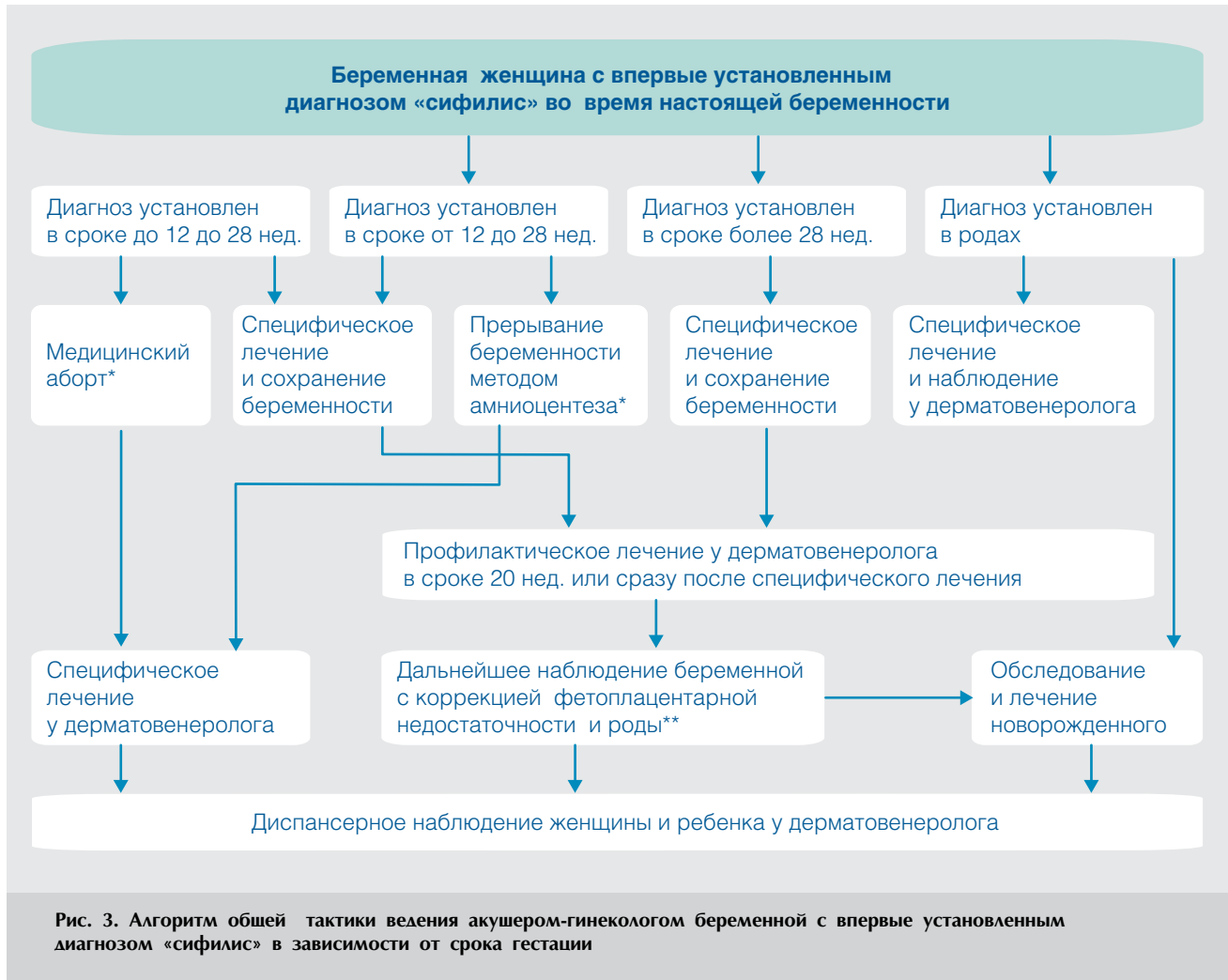
Следует подчеркнуть, что регистрируемая официальной статистикой заболеваемость врожденным сифилисом не отражает эпидемиологическую ситуацию в регионе. Более полным отражением состояния этой ситуации по врожденному сифилису является регистрация не только клинических, но и эпидемиологических случаев врожденного сифилиса (ЭСВС).

Алгоритм определения ЭСВС представлен на рис. 4. Информация о части ЭСВС вносится и в дальнейшем анализируется из следующих строк отчетной формы № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимуществен-

но половым путем, грибковыми кожными болезнями и чесоткой»:

- 2204 (В отчетном году закончили беременность: пункт 6: самопроизвольным абортom, в том числе в срок 13—27 нед.);
- 2205 (Число родивших женщин, взятых на учет с диагнозом сифилис в отчетном и предыдущем году: пункт 2: из них не получили лечение до родов);
- 2207 (Из числа родивших сифилис выявлен: пункт 3: в родах, пункт 4: после родов);
- 2208 (Число детей, родившихся в отчетном году от женщин, взятых на учет с диагнозом «сифилис» в отчетном и предыдущих годах: пункт 2: в том числе мертворожденных; пункт 3: из числа мертворожденных сифилис подтвержден морфологически).

В данную группу включают также все случаи сифилитических мертворождений (смерть плода,



* Проводится при наличии юридического согласия беременной и решается консилиумом в индивидуальном порядке (приказ МЗиСР № 736 от 25.12.2007).

** Методические указания Минздрава РФ № 2001/61 от 27. 04. 2001 г. «Способ лечения фетоплацентарной недостаточности в комплексной терапии беременных, больных сифилисом».

наступившая после 20-й недели беременности или при массе плода менее 500 г., при наличии у матери нелеченого или неадекватно пролеченного на момент родов сифилиса), а также случаи выкидыша у женщин, больных сифилисом, в сроке беременности более 20 нед. Подсчет суммарного числа по строкам: 2204, 2205 (п. 2), 2207 (п. 3, 4), 2208 (п. 2) позволяет лишь частично оценить количество эпидемиологических случаев и эпидемиологическую ситуацию по возможности возникновения клинических случаев врожденного сифилиса на определенной территории. Предлагаемая нами технология эпидемиологического анализа включает расследование всех случаев возможного инфицирования новорожденных сифилитической инфекцией (рис. 4).

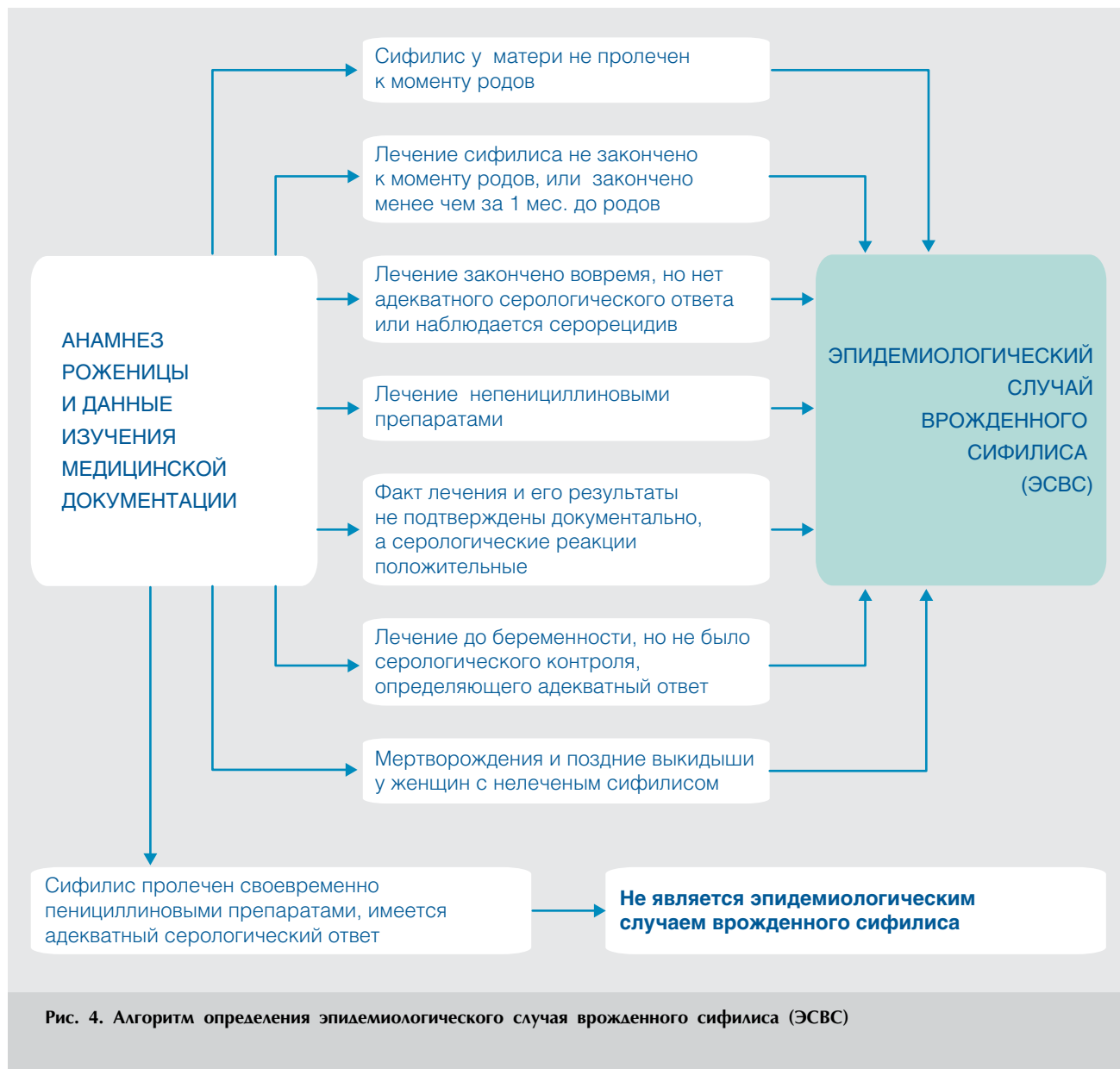
Полный учет и анализ числа ЭСВС позволяет выявить недостатки в работе акушерско-гинекологической,

дерматовенерологической, педиатрической служб по профилактике врожденного сифилиса.

На первом этапе оказания лечебно-диагностической помощи новорожденному необходимо подробное выяснение анамнеза матери, отражающего диагностические исследования и лечебные мероприятия во время беременности. Документальное подтверждение факта полноценного лечения беременной женщины и его лабораторного сопровождения, дальнейшего серологического контроля позволяет выявить ЭСВС.

Этим детям требуется выполнение полного объема диагностических исследований и одновременное проведение профилактического лечения по схеме врожденного сифилиса.

Надзорные мероприятия по контролю деятельности акушерско-гинекологических и дерматовенерологических учреждений по вопросам профилак-



тики сифилиса у беременных и новорожденных осуществляют территориальные отделы Управления Роспотребнадзора и филиалы ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии».

Литература

1. Тихонова Л.И. Реальные масштабы проблемы врожденного сифилиса (ВС) в Российской Федерации — результаты сравнительной оценки национальной и пилотной систем эпидемиологического надзора за ВС в выборочных регионах /

Л.И.Тихонова и др.//Тезисы научных трудов IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. М., 2005. Т. 2. С. 34.

2. Макаренко А.В. Эпидемиологические и социальные аспекты врожденного сифилиса и основные направления по его контролю и профилактике в Уральском регионе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2007. 22 с.
3. Лосева О.К. Социально-демографические и поведенческие характеристики женщин, серопозитивных по сифилису / О.К. Лосева, Г.Н. Остроухова //ИПП. 2002. № 2. С. 30—33.
4. Hook E. Syphilis control A continuing challenge /E.Hook, R.Peeling, N.Engel //J.lud. 2004. Vol. 35. № 2. P. 122—124.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСОРИАЗА

Н.Л. КАГАНОВА, Н.В. ФРИГО, А.А. КУБАНОВ, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ

GENETIC ASPECTS OF PSORIASIS (A REVIEW OF LITERATURE)

N.L. KAGANOVA, N.V. FRIGO, A.A. KUBANOV, L.F. ZNAMENSKAYA

Об авторах:

Н.Л. Каганова, младший научный сотрудник, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Н.В. Фриго, главный научный сотрудник, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

А.А. Кубанов, заместитель директора по научной работе, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

Л.Ф. Знаменская, заведующий отделом дерматологии, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

В обзоре рассматриваются генетические аспекты псориатического процесса: локусы и гены, ассоциированные с предрасположенностью к псориазу, наследование псориаза и риск для родственников пробанда, указаны триггеры внешней среды, которые могут участвовать в проявлении заболевания.

Ключевые слова: локус (область), ген, предрасположенность к заболеванию.

The review covers genetic aspects of the psoriatic process: loci and genes associated with predisposition to develop psoriasis, heredity of psoriasis and risk for proband relatives; ambient triggers that may participate in the manifestation of the disease are described.

Key words: psoriasis, locus (region), gene, predisposition to the disease.

Псориаз — распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи с многообразными клиническими проявлениями.

В среднем 2—3% популяции людей страдают псориазом, однако данные о заболеваемости варьируют в зависимости от места проживания и этнической принадлежности пациентов [1,2].

В настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, увеличению числа тяжелых форм заболевания [3].

Иммунорфологические изменения в коже больных псориазом характеризуются гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением дифференцировки кератиноцитов и развитием выраженной воспалительной реакции в дерме вследствие её инфильтрации активированными Т-лимфоцитами, нейтрофилами, клетками Лангерганса и макрофагами, продуцирующими цитокины и хемокины [4].

По мнению ряда авторов, основываясь на данных анамнеза и различиях в клинической картине заболевания, можно выделить два типа псориаза. Псориаз первого типа характеризуется ранним началом заболевания (пик регистрируется у девушек в возрасте 16 лет, у юношей — в возрасте 21—22 лет). Псориаз второго типа характеризуется более поздним началом (пик на пятом—шестом

десятике жизни, приблизительно у 1/4 пациентов манифестация процесса происходит в возрасте 56 лет) [5—7].

В настоящее время не вызывает сомнений участие в развитии псориаза генетических факторов [8—15]. Первое сообщение, в котором было четко продемонстрировано наличие наследственной предрасположенности к заболеванию, относится к 1954 г. При изучении небольшой, но гомогенной популяции Фарерских островов, на которых проживает около 1/3 всего населения этих островов, было выявлено, что псориазом больны около 2,8% жителей (опрошено 11 000 человек). Среди больных псориазом практически все (91%) состояли в родстве между собой [16]. На наличие генетической компоненты при псориазе указывает значительно более высокая конкордантность (изучаемый признак проявляется у обоих близнецов пары) у монозиготных близнецов в сравнении с дизиготными [8, 17—21], что подтверждается также однотипным характером распределения псориатических бляшек, а также степенью выраженности симптомов и течением болезни у монозиготных близнецов в сравнении с дизиготными.

Генетический прогноз при заболеваниях с наследственной предрасположенностью таков:

- чем ниже частота заболевания в популяции, тем выше риск его возникновения у родственников пробанда (лицо, с которого начинается составление родословной семьи);
- чем сильнее степень выраженности симптомов заболевания у пробанда, тем выше риск развития болезни у его родственников;

- чем больше число лиц в семье, страдающих данным заболеванием, тем выше риск его развития;
- риск возникновения заболевания у родственников пробанда зависит от степени родства с членом семьи, страдающим данным заболеванием. По данным Г.Р. Мутовина [22], риск развития псориаза у пациентов в зависимости от степени родства с больным пробандом составляет: при первой степени родства — 5,6—6,3%, при второй — 3,1%, при третьей — 1,35%, при четвертой — 0,75% (в последнем случае частота возникновения заболевания соответствует частоте популяционного риска). Если псориазом болен один из родителей, риск развития псориаза у ребенка составляет 8%, если псориазом страдают оба родителя, — 41% [23].

Методологический и технологический прорыв в развитии молекулярной генетики и постгеномных технологий, произошедший за последние два десятилетия, позволил выявить ряд генов и хромосом, ассоциированных с предрасположенностью к псориазу [24—26].

Локусы ДНК, ассоциированные с псориазом, локализованы по крайней мере на 8 различных хромосомах и обозначаются как PSORS (Psoriasis Susceptibility): PSORS1 — PSORS9 [21, 27]. В пределах каждого из этих локусов картирован ряд генов-кандидатов, ассоциированных с предрасположенностью к псориазу [2].

Локус PSORS1 располагается на коротком плече 6-й хромосомы человека (6p21.3), составляет около 300 тыс. пар нуклеотидов [2] и является наиболее точно идентифицированным и ассоциированным с псориазом во всех популяциях [28—35]. PSORS1 представляет интерес как кандидатная область для поиска молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к псориазу, поскольку содержит несколько тесно сцепленных генов, которые экспрессируются в кератиноцитах кожи.

Данный локус содержит, по меньшей мере, четыре псевдогена: *NOB5*, *HCGIX-3*, *HCGII-2* и *NOB4*, и пять генов: *HLA-C*, *TCF19* (SC1), *OTF3* (POU5F1), *HCR* (Pg8) и *CDSN* (ген S) [36—38]. Кроме того, в этой области картированы три пока еще плохо охарактеризованных гена: *SEEK1*, *SPR1* и *STG*.

Ген *HLA-C* относится к генам I класса главного комплекса гистосовместимости человека. При псориазе первого типа четко прослеживается семейный анамнез заболевания — 44% (частота HLA аллелей составляет 85% для Sw6, 70% для DR7), тогда как при псориазе второго типа связь с наследственностью низка — 1% (частота аллелей составляет 15% для Sw6, 30% для DR7) [23, 39—47]. Таким образом, в разных этнических группах наиболее часто обнаруживается ассоциация аллеля Sw6 гена *HLA-C* с предрасположенностью к псориазу первого типа [1, 2, 26, 30, 48—56]. Установлена взаимосвязь генетических характеристик пациентов и особенностей

клинического течения псориаза: вульгарной формы псориаза с *HLA-B13*, *HLA-B17*, *HLA-21* [57, 58], экссудативной формы — с *HLA-A3*, артропатической формы — с *HLA-B27*, эритродермической формы — с *HLA-A11* [58—60]. Установлено, что *HLA-B13* встречается у больных псориазом в 5 раз чаще, чем у лиц контрольной группы [61, 62].

Гаплотип *HCR WW/CC* ассоциирован с риском развития псориаза и играет важную роль в механизмах пролиферации кератиноцитов [31, 63—69].

Среди представителей европеоидной и монголоидной рас выявлена ассоциация бляшечного псориаза и псориазического артрита с геном *MICA* [70, 71]. Этот ген принадлежит к первому классу главного комплекса гистосовместимости, рецепторы к нему представлены на Т-лимфоцитах-супрессорах и на NK-клетках (натуральных киллерах).

Представляет интерес изучение генов *RAGE* и *TNF- α* , которые также локализованы на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3).

Ген *TNF- α* расположен между генами I и II классов главного комплекса гистосовместимости человека. Весь главный комплекс гистосовместимости занимает не более 4000 кб ДНК, а расстояние между *HLA-DR* и *HLA-A* генами составляет лишь 2000 кб. Такие относительно короткие расстояния между генами приводят к нарушению равновесия сцепления генов, вследствие чего наблюдается тенденция наследования генов, расположенных в этом интервале на одной цепи ДНК как единого расширенного гаплотипа. При ассоциации болезни с аллелями *HLA*-генов I и II классов часто обнаруживается ассоциация и с аллелями гена *TNF- α* [72]. Изучение гена *TNF- α* является актуальным ввиду того, что данный ген кодирует провоспалительный цитокин *TNF- α* , который играет ведущую роль в возникновении и поддержании воспаления, а также гиперпролиферации кератиноцитов при псориазе [4, 73].

Известно, что в крови и тканях больных псориазом наблюдается повышенное содержание цитокина *TNF- α* [74—78]. Учитывая это обстоятельство, был разработан принципиально новый эффективный подход к терапии заболевания с использованием генно-инженерных биологических препаратов, селективно блокирующих действие данного цитокина [78, 79]. Определенные аллельные варианты гена *TNF- α* ассоциированы с увеличением или уменьшением продукции цитокина *TNF- α* при псориазе [76, 77, 80]. Однако результаты опубликованных исследований относительно существования взаимосвязи наличия полиморфизмов гена *TNF- α* и предрасположенности, риска развития и фенотипических проявлений псориаза противоречивы. Исследования ряда авторов демонстрируют взаимосвязь наличия у пациентов полиморфизмов -238G/A и -308G/A в промоторном районе гена *TNF- α* и развития псориаза [77, 81, 82]. В польской популяции

частота аллеля -308A гена *TNF-α* значительно понижена среди пациентов с ранним проявлением псориаза по сравнению с контрольной здоровой группой, тогда как частота аллеля 238A значительно повышена у тех же самых пациентов [77]. Однако другие авторы продемонстрировали отсутствие взаимосвязи наличия полиморфизмов гена *TNF-α* и наличия/отсутствия псориаза в японской, китайской и корейской популяциях [45, 77, 83—85]. С Li и соавт. предположили, что полиморфизмы -238G/A и -308G/A гена *TNF-α* могут быть использованы в качестве биомаркеров для прогнозирования риска возникновения псориаза. Увеличенный риск возникновения псориаза ассоциирован с наличием у пациентов GA+GG генотипов по сравнению с GG-генотипом в позиции -238, тогда как пониженный риск возникновения заболевания ассоциирован с GA+AA генотипами по сравнению с GG-генотипом в позиции -308 [86]. A. Vival и соавт. показали, что в качестве биомаркеров генетической предрасположенности к псориазу могут быть использованы микросателлиты гена *TNF-α*. Частота TNFa4, TNFb1, TNFe1 и расширенного гаплотипа TNFa2b1c2d4e1 снижена у пациентов, страдающих псориазом, по сравнению с контрольной группой. Частота выявления расширенного гаплотипа TNFa11b4c1d3e3 повышена у пациентов с псориазом второго типа [87].

Ген *RAGE* участвует в регуляции экспрессии рецепторов апоптоза кератиноцитов, антиоксидантной активности клеток и воспалительного процесса, взаимодействуя с белками S100A8, S100A9, в том числе при псориазическом артрите (взаимодействие с S100A12). При исследовании полиморфизма гена *RAGE* установлено, что генотипы G82S, 1704G/T и 2245 A/G не ассоциированы с бляшечным псориазом, однако генотип G82S специфически ассоциирован с кожными проявлениями микроангиопатии при диабете II типа и с вульгарным псориазом среди представителей белой расы. Сделано предположение о влиянии генотипа G82S на развитие дерматозов у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [88—90]. Отмечено повышение частоты 2184G-аллеля гена *RAGE* у пациентов, страдающих псориазом, в сравнении с контрольной группой. Кроме того, у больных псориазом, у которых установлено наличие 2184G-аллеля гена *RAGE*, значительно чаще, чем у лиц с наличием данного аллеля гена *RAGE*, не страдавших псориазом, встречались такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, онкологические и различные аллергические заболевания. Однако у пациентов, гомозиготных по 2184G-аллелю гена *RAGE* (2184G/G), сердечно-сосудистая патология отмечалась достоверно реже, чем у больных, гетерозиготных (2184G/A) и гомозиготных (2184A/A) по данному аллелю. На основании этих наблюдений были сделаны выводы, что наличие у пациентов 2184G-аллеля гена *RAGE* ассоциировано с высоким риском возник-

новения псориаза, в особенности у лиц с отсутствием в анамнезе сердечно-сосудистой патологии [91].

Локус PSORS2 был идентифицирован на хромосоме 17q24—q25 при обследовании восьми больших семей в США, в которых 65 индивидуумов страдали псориазом [49,92]. На хромосоме 17q25 выявлены 2 локуса предрасположенности к псориазу. Первый локус включает гены *SLC9A3R1* и *NAT9*. Второй локус содержит ген *RAPTOR* (белок, содержащий WD-повторы и являющийся мишенью для рапамицина).

Локус PSORS3 идентифицирован на хромосоме 4q35 при обследовании большой ирландской семьи, многие члены которой страдали псориазом [93], исследование же семей китайской популяции Хань показало взаимосвязь болезни и проксимальной области 4q32 [94].

Локус PSORS4 был картирован в области 1q21 с использованием метода неравновесия по сцеплению [95]. Этот локус рассматривается как кандидатный для определения предрасположенности к псориазу, поскольку он совпадает с областью EDC (Epidermal Differentiation Complex). Данная область составляет примерно 2 млн пар оснований, содержит около 20 генов, вовлеченных в дифференциацию эпидермальных клеток, а также несколько генных семейств, кодирующих небольшие пролинбогатые белки (SPRRs), кальцийсвязывающие белки (S100A) и LEPs-белки. В псориазических бляшках уровень активной формы кальмодулина S100A достоверно повышен [96,97]. Установлено, что регуляторы кератинизации S100A8 и S100A9, взаимодействуя с геном *RAGE*, участвуют в запуске продукции провоспалительных агентов [98]. Секретируемый активированными гранулоцитами S100A12 является лигандом для гена *RAGE*, экспрессированного на макрофагах, лимфоцитах и эндотелиальных клетках. S100A12 обнаруживается в синовиальной жидкости при ревматоидном и псориазическом артрите, а в синовиальной жидкости здоровых лиц не определяется. Этот факт позволил сделать вывод о том, что S100A12 инициирует воспалительный процесс при хронических артритах. При этом отмечено, что блокирование взаимодействия гена *RAGE* с S100A12 может давать противовоспалительный эффект [89, 99—101].

При обследовании 20 семей из Швеции, члены которых страдали псориазом, и 153 sibс-пар (дети одной родительской пары) локус PSORS5 был идентифицирован на длинном плече 3-й хромосомы человека (3q21) с использованием метода позиционного клонирования [102]. Размер локуса PSORS5 составляет 250 тыс. пар нуклеотидов [103].

При обследовании 32 больших семей из Германии, страдающих псориазом, идентифицирован еще один локус предрасположенности к псориазу PSORS6, локализованный на коротком плече

19-й хромосомы человека (19p13). Одновременно в качестве кандидатных локусов предрасположенности к псориазу были определены еще 2 локуса на хромосомах 8q и 21q [33].

При обследовании 284 пораженных псориазом сибс-пар из Великобритании идентифицирован локус PSORS7 на коротком плече 1-й хромосомы (1p34—35) [34].

В настоящее время идентифицированы также новые кандидатные области, содержащие гены предрасположенности к псориазу на хромосомах 1p, 4q31, 5q32, 10q, 16q, 19p13 и 20p [29, 33—35, 104]. Предполагают, что локус 16q играет роль в возникновении псориатического артрита [105, 106].

Ранее псориаз рассматривался как моногенное аутосомно-рецессивное заболевание [107]. Однако тот факт, что конкордантность у монозиготных близнецов никогда не достигает 100%, свидетельствует о роли факторов внешней среды, необходимых для запуска этого заболевания. Таким образом, псориаз является мультигенным и многофакторным заболеванием с гетерогенным генетическим наследованием [32].

Среди триггеров внешней среды, влияющих на возникновение псориаза, выделяют следующие: травма/повреждение (феномен Кебнера); инфекции, которые могут приводить к различному уровню экспрессии цитокинов у разных индивидуумов и влиять на эпигенетические модификации ДНК (например, стрептококковая инфекция миндалин провоцирует развитие каплевидного псориаза, а также является причиной торпидного течения бляшечного псориаза [108, 109]); психогенные факторы; курение и алкоголь [110, 111]; характер питания и лекарственные препараты (препараты лития, бета-адреноблокаторы, антималярийные препараты могут провоцировать как возникновение псориаза, так и обострение кожного процесса [112—115]).

Таким образом, хотя причина псориаза остается до сегодняшнего дня неизвестной, становится очевидным, что это заболевание является результатом комбинированного взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды.

Выяснение генной природы и молекулярных механизмов многих наследственных и мультифакторных болезней, роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных патологических состояний является актуальной задачей. Одной из характерных особенностей молекулярной медицины — качественно нового раздела медицинской науки, возникшего в связи с изучением генома человека [116, 117], — является ее индивидуальный характер. Она направлена на коррекцию патологического процесса у конкретного человека с учетом уникальных особенностей его генома. Другая ее важнейшая особенность — профилактическая направленность. Полные сведения о геноме могут быть получены задолго до начала за-

болевания. В связи с этим соответствующие коррективы и профилактические мероприятия могут в значительной мере предупредить развитие тяжелого заболевания [118].

Литература

1. Teraoka Y., Naruse T. K., Oka A., Matsuzawa Y., Shiina T., Iizuka M., Iwashita K., Ozawa A. and Inoko H. (2000). Genetic polymorphisms in the cell growth regulated gene, SC1 telomeric of the HLA-C gene and lack of association of psoriasis vulgaris. // *Tissue Antigens*. Vol. 55, № 3. P. 206—11.
2. Barker J. N. (2001). Genetic aspects of psoriasis. // *Clin. Exp. Dermatol.* Vol. 26, № 4. P. 321—5.
3. Пегано Д. Лечение псориаза: Естественный путь. М.: Кудиц-образ, 2001. С. 180—181.
4. Veale D.J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis / *Ann. Rheum. Dis.* 2005. № 64. P. 26—29.
5. Swanbeck G. Age at onset and different types of psoriasis / Swanbeck G., Inerot A., Martinsson T. et al // *Br. J. Dermatol.* 1995. Vol. 133, № 5. P. 786—773.
6. Beck S. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex / Beck S., Geraghty D., Inoko H. // *Nature*. 1999. Vol. 401. P. 921—923.
7. Олисова О.Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом // *Рос. мед. журн.* 2004. Т. 12; № 4(204).
8. Duffy D.L., Spelman L.S. and Martin N.G. Psoriasis in Australian twins. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993. Vol. 29, № 3. P. 428—34.
9. Bhalerao J. and Bowcock A.M. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. // *Hum. Mol. Genet.* 1998. Vol. 7, № 10. P. 1537—45.
10. Valdimarsson H. Psoriasis: a complex clinical and genetic disorder / H. Valdimarsson, A. Karason, J.E. Gudjonsson // *Curr Rheumatol Rep.* 2004. Aug. Vol. 6, № 4. P. 314—316.
11. Pasic A. The genetics of psoriasis / A.Pasic, B.Grahovac, J.Lipozencic et al. // *Acta Dermatovenereol. Croat.* 2004. Vol. 12, № 1. P. 18—25.
12. Zalewska A. Thermography in psoriasis vulgaris evaluation / A.Zalewska, G.Gralewicz, G.Owczarek et al. // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2005. Vol. 1, № 1. P. 627—630.
13. Langley R.G. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life // R.G.Langley, G.G.Krueger, C.E.Griffiths // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Mar. Suppl 2:18—23, discussion 24—25.
14. Smith R.L. Polymorphisms in the PTPN22 region are associated with psoriasis of early onset / R.L.Smith, R.B.Warren, S.Eyre et al. // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 158, № 5. P. 962—968.
15. Liu Y. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci / Y.Liu, C.Helms, W.Liao et al. // *PLoS Genet.* 2008. Mar. Vol. 4, № 3. e1000041.
16. Lomholt G. (1954). Psoriasis on the Faro Islands; a preliminary report. // *Acta Derm Venereol.* Vol. 34, № 1—2. P. 92.
17. Farber E.M., Nall M.L. and Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. // *Arch Dermatol.* 1974. Vol. 109, № 2. P. 207—11.
18. Мордовцев В.Н. Роль наследственных факторов при псориазе: дис. ...д-ра мед. наук. М., 1976. 190 с.
19. Brandrup F. Psoriasis in first-degree relatives of psoriatic twins. // *Acta Derm. Venereol.* 1984. Vol. 64, № 3. P. 220—6.
20. Ortonne J.P. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. // *Br. J. Dermatol.* 1999. Vol. 140, Suppl 54. P. 1—7.
21. Bowcock A.M. and Cookson W.O. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. // *Hum. Mol. Genet.* 2004. Vol. 13, Spec № 1. P. R43—55.
22. Мутовин Г.П. Основы клинической генетики. М.: Высшая школа, 2001. 234 с.
23. Федоров С.М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты. // *Рус. мед. журн.* 2001. № 11. С. 447.
24. Terwilliger J.D. Handbook of Human Genetic Linkage / Terwilliger J.D., Ott J. Baltimore: Johns Hopkins, 1994.
25. Rich N. The future of genetic studies of complex human diseases / Rich N., Merikangas K. // *Science.* 1996. Vol. 273. P. 1516—1517.
26. Barker J.N.W.N. The genes that cause psoriasis // *Clin. Exp. Dermatol.* 2000. Vol. 25, № 2. P. 165—166.

27. Prinz J. C. (2001). Psoriasis vulgaris—a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. // *Clin. Exp. Dermatol.* Vol. 26, № 4. P. 326—32.
28. Lander E. and Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. // *Nat. Genet.* 1995. Vol. 11, № 3. P. 241—7.
29. Nair R.P., Henseler T., Jenisch S., Stuart P., Bichakjian C.K., Lenk W., Westphal E., Guo S.W., Christophers E., Voorhees J.J. and Elder J.T. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6, № 8. P. 1349—56.
30. Trembath R.C., Clough R.L., Rosbotham J.L., Jones A.B., Camp R.D., Frodsham A., Browne J., Barber R., Terwilliger J., Lathrop G.M. and Barker J.N. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6, № 5. P. 813—20.
31. Burden A.D., Javed S., Bailey M., Hodgins M., Connor M. and Tillman D. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p // *J. Invest. Dermatol.* 1998. Vol. 110, № 6. P. 958—60.
32. Samuelsson L., Enlund F., Torinsson A., Yhr M., Inerot A., Enerback C., Wahlstrom J., Swanbeck G. and Martinsson T. A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using a stratification approach // *Hum. Genet.* 1999. Vol. 105, № 6. P. 523—9.
33. Lee Y.A., Ruschendorf F., Windemuth C., Schmitt-Egenolf M., Stadelmann A., Nurnberg G., Stander M., Wienker T.F., Reis A. and Traupe H. Genomewide scan in german families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13 // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. Vol. 67, № 4. P. 1020—4.
34. Veal C.D., Clough R.L., Barber R.C., Mason S., Tillman D., Ferry B., Jones A.B., Ameen M., Balendran N., Powis S.H., Burden A.D., Barker J.N. and Trembath R.C. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci // *J. Med. Genet.* 2001. Vol. 38, № 1. P. 7—13.
35. Zhang X. J., He P. P., Wang Z. X., Zhang J., Li Y. B., Wang H. Y., Wei S. C., Chen S. Y., Xu S.J., Jin L., Yang S. and Huang W. Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21(PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese hans // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 119, № 6. P. 1361—6.
36. Zhou Y. and Chaplin D.D. Identification in the HLA class I region of a gene expressed late in keratinocyte differentiation // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993. Vol. 90, № 20. P. 9470—4.
37. Krishnan B.R., Jamry I. and Chaplin D.D. Feature mapping of the HLA class I region: localization of the POU5F1 and TCF19 genes // *Genomics.* 1995. Vol. 30, № 1. P. 53—8.
38. Guillaudeau T., Janer M., Wong G.K., Spies T. and Geraghty D.E. The complete genomic sequence of 424,015 bp at the centromeric end of the HLA class I region: gene content and polymorphism // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998. Vol. 95, № 16. P. 9494—9.
39. Henseler T. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris / Henseler T., Christophers E. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985. Vol. 13. P. 450—456.
40. Tiilikainen A. Psoriasis and HLA-Cw6 / A. Tiilikainen, A. Lassus, J. Karvonen et al // *Br. J. Dermatol.* 1991. Vol. 102. P. 179—184.
41. Elder J.T. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues / J.T. Elder, R.P. Nair, T. Henseler // *Arch Dermatol.* 2000. Vol. 136, № 11. P. 1447—1454.
42. Capon F. Searching for the Major Histocompatibility Complex Psoriasis Susceptibility Gene / F. Capon, M. Munro // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 118. P. 745—751.
43. Guedjonsson J.E. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features / J.E. Guedjonsson, A. Karason, A.A. Antonsdottir et al // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 118. P. 362—365.
44. Biral A.C. Association of psoriasis with specific alleles of the HLA-B*57 CW*06: CW*06 haplotypes in Brazilian patients: in search of genetic susceptibility / Biral A.C., Cardoso C.B., Magalhaes R.F. et al // *Hum. Immunol.* 2003. Vol. 64, Suppl. 10. S137.
45. Chang Y.T. SPR1gen near HLA — C is 5unlikely to be a psoriasis susceptibility gene / Y.T. Chang, S.F. Tsai, M.W. Lin // *Exp. Dermatol.* 2003. № 12. P. 307—314.
46. Kundakci N. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population according to the age at onset / N. Kundakci, T. Oskay, U. Olmez et al // *Exp. Dermatol.* 2003. Vol. 12, № 4. P. 444.
47. Mendoca C.O. Current concepts in psoriasis and its treatment / C.O. Mendoca, A.D. Burden // *Pharmacol. TheraP.* 2003. Vol. 99. P. 133—147.
48. Asumalahti K. Genetic Analysis of PSORS1 Distinguishes Gut-tate Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis / K. Asumalahti, M. Ameen, S. Suomela // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120. P. 627—632.
49. Bowcock A.M. The international Psoriasis Genetics Study: Assessing Linkage to 14 Candidate Susceptibility Loci in a Cohort of 942 Affected Sib Pairs / A.M. Bowcock, J.T. Elder // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 73. P. 430—437.
50. Romphruk A.V. Corneodesmosin gene: no evidence for PSORS 1 gene in North-easten Thai psoriasis patients / A.V. Romphruk, A. Oka, A. Romphruk et al // *Tissue Antigens.* 2003. Vol. 62, № 3. P. 217—224.
51. Young H.S. Single-Nucleotide Polymorphisms of vascular Endothelial Growth Factor in Psoriasis of Early Onset / H.S. Young, A.M. Summers, M. Bhushan // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 122. P. 209—215.
52. Balendran N., Clough R.L., Arguello J.R., Barber R., Veal C., Jones A.B., Rosbotham J.L., Little A.M., Madrigal A., Barker J.N., Powis S.H. and Trembath R.C. Characterization of the major susceptibility region for psoriasis at chromosome 6p21.3 // *J Invest Dermatol.* 1999. Vol. 113, № 3. P. 322—8.
53. Burden A.D. Identifying a gene for psoriasis on chromosome 6 (Psors1) // *Brit. J. Dermatol.* 2000. Vol. 143, № 2. C. 239.
54. Saccone N.L. HLA-Cw*0602 as the primary risk factor for psoriasis accounts for all other observations of association of psoriasis with alleles from the HLA class I region / N.L. Saccone, C. Heims, T.M. Hsu et al // *J. Hum. Genet.* 2002. Vol. 71. P. 458.
55. Zheng J. Confirmation of PSORS1 psoriasis susceptibility loci in a Chinese population / J. Zheng, S. Jin, R. Shi // *Arch. Dermatol. Res.* 2003. Vol. 295, № 1. P. 14—18.
56. Semprini S. Evidence for differential S100 gene over — expression in psoriatic patients from genetically heterogeneous pedigrees / S. Semprini, F. Capon, A. Tacconelli // *Hum. Genetics.* 2002. Vol. 111. P. 310—313.
57. Rich N. The future of genetic studies of complex human diseases / N. Rich, K. Merikangas // *Science.* 1996. Vol. 273. P. 1516—1517.
58. Rahmatov A.B. Causes of clinical polymorphism and risk factors of psoriasis // *J. EADV.* 1999. Vol. 12. P. 335.
59. Iizuka H. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis / H. Iizuka, H. Takahashi, A. Ishida-Yamamoto // *Arch. Dermatol. Res.* 2003. Vol. 295. P. 55—59.
60. Martinez-Borra J. Psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis share a 100 kb susceptibility region telomeric to HLA-C / J. Martinez-Borra, S. Gonzalez, J. Santos-Juanes et al // *Rheumatology.* 2003. Vol. 42. P. 1089—1092.
61. Rook A. Textbook of Dermatology / A. Rook, D.S. Wilkinson, F.J.G. Ebling Blackwell Scientific Publications, 1990. Vol. 1. P. 100.
62. Allen M.H. A non-HLA gene within the MHC in psoriasis / M.H. Allen, C. Veal, A. Faassen // *Lancet.* 1999. Vol. 353. P. 1589—1590.
63. Asahina A. Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris / A. Asahina, S. Akazaki, H. Nakagawa et al // *J. Invest. Dermatol.* 1991. Vol. 97. P. 254—258.
64. Tiilikainen A. Psoriasis and HLA-Cw6 / A. Tiilikainen, A. Lassus, J. Karvonen et al // *Br. J. Dermatol.* 1991. Vol. 102. P. 179—184.
65. Nair R.P. Localization of psoriasis-susceptibility locus PSORS1 to a 60-kb interval telomeric to HLA-C / R.P. Nair, P. Stuart, T. Henseler // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. Vol. 66. P. 1833—1844.
66. O'Brien K.P. The HCR gene on 6p21 is unlikely to be a psoriasis susceptibility gene / K.P. O'Brien, S.J. Holm, S. Nilsson et al // *J. Invest. Dermatol.* 2001. Vol. 116. P. 750—754.
67. Asumalahti K. Coding haplotype analysis supports HSR as the putative susceptibility gene for psoriasis at the MHC PSORS1 locus / K. Asumalahti, C. Veal, T. Laitinen // *Human Molecular Genetics.* 2002. Vol. 11, № 5. P. 589—597.
68. Veal C. Family-Based Analysis Using a Dense Single-Nucleotide Polymorphism — Based Map Defines Genetic Variation at PSORS1, the Major Psoriasis — Susceptibility locus / C. Veal, F. Capon, M. Allen // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. № 71. P. 554—564.

69. Suomela S. HCR, a Candidate Gene for Psoriasis, Is Expressed Differently in Psoriasis and Other Hyperproliferative Skin Disorders and Is Downregulated by Interferon- γ in Keratinocytes / S. Suomela, O. Elomaa, K. Asumalahti et al // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 121. P. 1360–1364.
70. Allen M.H. Allelic association of the MICA (MHC class I related chain A) gene with psoriasis / M.H. Allen, E. Kondeatis, A.B. Jones // *Exp. Dermatol.* 1998. Vol. 7. P. 406–409.
71. Choi H.B. MICA 5.1 allele is a susceptibility marker for psoriasis in the Korean population / H.B. Choi, H. Han, J.I. Youn et al // *Tissue Antigens.* 2000. Vol. 56, № 6. P. 548–550.
72. Hajeer A.F. TNF- α gene polymorphism: clinical and biological implications / A.F. Hajeer and I.V. Hutchinson // *Microscopy research and technique.* 2000. Vol. 50. P. 216–228.
73. Mease P. TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis / *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. Jul. № 63 (7). P. 755–8.
74. Bos J.D. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations / J.D. Bos, M.A. De Rie // *Immunol Today.* 1999. Jan. Vol. 20, № 1. P. 40–46.
75. Craven N.M. Cytokine gene polymorphisms in psoriasis / N.M. Craven, C.W. Jackson, B. Kirby et al. // *Br. J. Dermatol.* 2001. Apr. Vol. 144, № 4. P. 849–853.
76. Reich K. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset / K. Reich, R. Mössner, I.R. König et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Jan. Vol. 118, № 1. P. 155–163.
77. Nedoszytko B. Association of promoter region polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern polish population / B. Nedoszytko, A. Szczerkowska-Dobosz, M. Zablotna et al. // *Br. J. Dermatol.* 2007. Jul. Vol. 157, № 1. P. 165–167.
78. Saraceno R. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis / R. Saraceno, C. Schipani, A. Mazzota et al. // *Pharmacol Res.* 2008. Apr. Vol. 57, № 4. P. 290–295.
79. Cordiali-Fei P. Effective therapy with anti-TNF-alpha in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in sera and skin lesions / P. Cordiali-Fei, E. Trento, G. D'Agosto et al. // *Ann NY Sci.* 2007. Sep. Vol. 1110. P. 578–589.
80. Kaluza W. Different transcriptional activity and in vitro TNF-alpha production in psoriasis patients carrying the TNF-alpha 238A promoter polymorphism / W. Kaluza, E. Reuss, S. Grossmann et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2000. Jun. Vol. 114, № 6. P. 1180–1183.
81. Höhler T.A. TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis / T. Höhler, A. Kruger, P.M. Schneider et al. // *J. Invest. Dermatol.* 1997. Oct. Vol. 109, № 4. P. 562–565.
82. Reich K. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele / K. Reich, U. Hüffmeier, I.R. König et al. // *Arthritis Rheum.* 2007. Jun. Vol. 56, № 6. P. 2056–2064.
83. Nishibu A. Lack of association of TNF-238A and -308A in Japanese patients with psoriasis vulgaris, psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis / A. Nishibu, N. Oyama, K. Nakamura et al. // *J. Dermatol. Sci.* 2002. Sep. Vol. 29, № 3. P. 181–184.
84. Chang Y.T. Cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis / Y.T. Chang, C.T. Chou, C.W. Yu et al. // *Br. J. Dermatol.* 2007. May. Vol. 156, № 5. P. 899–905.
85. Kim T.G. Polymorphisms of tumor necrosis factor (TNF) alpha and beta genes in Korean patients with psoriasis / T.G. Kim, C.W. Pyo, S.S. Hur et al. // *Arch Dermatol Res.* 2003. Apr. Vol. 295, № 1. P. 8–13.
86. Li C. TNF-alpha gene promoter -238G>A and -308G>A polymorphisms alter risk of psoriasis vulgaris: a meta-analysis / C. Li, G. Wang, Y. Gao et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2007. Aug. Vol. 127, № 8. P. 1886–1882.
87. Biral A.C. Association of HLA-A, -B, -C genes and TNF microsatellite polymorphism with psoriasis vulgaris: a study of genetic risk in Brazilian patients / A.C. Biral, R.F. Magalhaes, I.J. Wastowski et al. // *Eur. J. Dermatol.* 2006. Sep.–Oct. Vol. 16, № 5. P. 523–529.
88. Kankova K. Association of G82S Polymorphism in the RAGE Gene With Skin Complications in Type 2 Diabetes / K. Kankova, A. Vasku, D. Hajek // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 10. P. 1745.
89. Schmidt A.M. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses / A.M. Schmidt, S.D. Yan, S.F. Yan, D.M. Stern // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 949–955.
90. Kankova K. Polymorphisms in RAGE gene influence susceptibility to diabetes — associated microvascular dermatoses in NIDDM / K. Kankova, J. Zahejsky, I. Marova // *Diabetes Complications.* 2001. Vol. 15. P. 185–192.
91. Vasku V. Gene polymorphisms (G82S, 170G/T, 2184A/G and 2245G/A) of receptor of advanced glycation end products (RAGE) in plaque psoriasis / V. Vasku, K. Kankova, J. Muzik // *Arch. Dermatol. Res.* 2002. Vol. 294. P. 127–130.
92. Tomfohrde J. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. / J. Tomfohrde, A. Silverman, R. Barnes et al // *Science.* 1994. Vol. 264. P. 1141–1145.
93. Matthews D., Fry L., Powles A., Weber J., McCarthy M., Fisher E., Davies K. and Williamson R. Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q // *Nat Genet.* 1996. Vol. 14, № 2. P. 231–3.
94. Zhang X.J., He P.P., Wang Z.X., Zhang J., Li Y.B., Wang H.Y., Wei S.C., Chen S.Y., Xu S.J., Jin L., Yang S. and Huang W. Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21 (PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese hans // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 119, № 6. P. 1361–6.
95. Capon F., Semprini S., Chimenti S., Fabrizi G., Zambruno G., Murgia S., Carcassi C., Fazio M., Mingarelli R., Dallapiccola B. and Novelli G. Fine mapping of the PSORS4 psoriasis susceptibility region on chromosome 1q21 // *J. Invest. Dermatol.* 2001. Vol. 116, № 5. P. 728–30.
96. Mischke D. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex («Epidermal Differentiation Complex») on human chromosome 1q21 / D. Mischke, B.P. Korge, I. Marenholz et al // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 106. P. 989–992.
97. Heizmann C.W. S100 proteins: structure, functions and pathology / C.W. Heizmann, G. Fritz, B.W. Schafer // *Front. Biosci.* 2002. № 7. P. 1356–1368.
98. Semprini S. Evidence for differential S100 gene over — expression in psoriatic patients from genetically heterogeneous pedigrees / S. Semprini, F. Capon, A. Tacconelli // *Hum. Genetics.* 2002. Vol. 111. P. 310–313.
99. Hofmann M.A. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides / M.A. Hofmann, S. Drury, C. Fu // *Cell.* 1999. Vol. 97. P. 889–901.
100. Orrù E. Psoriasis is associated with a SNP haplotype of the cornadesmosin gene (CDSN) / E. Orrù, M. Giuressi, A. Casula, et al // *Tissue Antigens.* 2002. Vol. 60, № 4. P. 292–298.
101. Foell D. Expression of the pro-inflammatory protein S100A12 (EN-RAGE) in rheumatoid and psoriatic arthritis / D. Foell, D. Kane, B. Bresnihan // *Rheumatology.* 2003. Vol. 42. P. 1383–1389.
102. Enlund F., Samuelsson L., Enerback T., Inerot A., Wahlstrom J., Yhr M., Torinsson A., Martinsson T. and Swanbeck G. Analysis of three suggested psoriasis susceptibility loci in a large Swedish set of families: confirmation of linkage to chromosome 6p (HLA region), and to 17q, but not to 4q // *Hum Hered.* 1999. Vol. 49, № 1. P. 2–8.
103. Asumalahti K., Laitinen T., Itonen-Vatjus R., Lokki M.L., Suomela S., Snellman E., Saarialho-Kere U. and Kere J. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele // *Hum. Mol. Genet.* 2000. Vol. 9, № 10. P. 1533–42.
104. Шипков В.П. Общая и медицинская генетика / В.П. Шипков, Г.Н. Кривошеина — М.: Academia, 2003. С. 167, 200–206.
105. Ameen M. Genetic basis of psoriasis vulgaris and its pharmacogenetic potential // *Pharmacogenomics.* 2003. Vol. 4, № 3. P. 297–308.
106. Karason A. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: evidence for imprinting / A. Karason, J.E. Gudjonsson, R. Upmanyu et al // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 72. P. 125–131.
107. Swanbeck G., Inerot A., Martinsson T., Enerback C., Enlund F., Samuelsson L., Yhr M. and Wahlstrom J. Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands // *Br. J. Dermatol.* 1997. Vol. 137, № 6. P. 939–42.

108. Telfer N.R. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis / N.R. Telfer, R.J. Chalmers, K. Whale, G. Colman // Arch. Dermatol. 1992. Vol. 128. P. 39—42.
109. Leung D.Y. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis / D.Y. Leung, J.B. Travers, R. Giorno et al // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 96. P. 2106—2112.
110. Higgins. Alcohol, smoking and psoriasis // Clin. Exp. Dermatol. 2000. Vol. 25, № 2. P. 107—110.
111. Ockenfels H.M. [Trigger factors for psoriasis] // Hautarzt. 2003. Vol. 54, № 3. P. 215—23.
112. Naldi L. Dietary factors and the risk of psoriasis. Results of an Italian case-control study / L. Naldi, F. Parazzini, L. Peli // Br. J. Dermatol. 1996. Vol. 134, № 1. P. 101—106.
113. Gupta M.A. Quality of life of psoriasis patients / M.A. Gupta, A.K. Gupta // JEADV. 2000. Vol. 14, № 4. P. 241—242.
114. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence // Br. J. Dermatol. 2005. Vol. 153, № 4. P. 706—714.
115. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение / Под общ. ред. А.А. Кубановой. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 672 с.
116. Collins F.S. Implication of Human Genome Project for Medical Science / F.S. Collins, V.A. McKusick // JAMA. 2001. Vol. 285, № 5. P. 1—11.
117. Peltonen L. Dissecting Human Disease in the Postgenomic Era / L. Peltonen, V.A. McKusick // Genomics and Medicine. 2002. Vol. 2. P. 3—12.
118. Геномика — медицине. Научное издание; под ред. акад. РАМН В.И. Иванова и акад. РАН Л.Л. Киселева. М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. 392 с.



КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ АКНЕ

ИЗОТРЕКСИН ГЕЛЬ

Изотретиноин 0,5 мг Эритромицин 20 мг

Воздействует
на все факторы
развития акне

Крайне низкая
системная
абсорбция



ЛИЦОМ К ЛИЦУ

Доступен
по цене

Отлично
впитывается,
не оставляет
следов на коже



STIEFEL
Research in Dermatology®

Delta Medical

За дополнительной информацией обращайтесь:
125040, Москва, ул. Николья, д. 14, стр. 1,
тел.: (495) 981-53-54, 984-77-98

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФОМ КОЖИ. МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ № ФС-2006/299-У ОТ 26 ОКТЯБРЯ 2006 ГОДА

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

В медицинской технологии предложен алгоритм двухэтапной диагностики злокачественных лимфом кожи (ЗЛК). Для клинического этапа диагностики приведен широкий круг заболеваний, проявления которых необходимо дифференцировать с ЗЛК, учитывая детальную характеристику клинико-anamnestических особенностей и течения процесса. Для лабораторно-инструментального этапа приведена методология исследований, выделены и структурированы основные гистологические признаки ЗЛК, определен минимально достаточный набор иммуногистохимических маркеров, позволяющий верифицировать диагноз в разрезе современных классификационных характеристик. Данная технология воспроизводима в условиях кожно-венерологических учреждений 5-го квалификационного уровня, предназначена для врачей-дерматовенерологов.

Злокачественные лимфомы кожи (ЗЛК) представляют собой группу заболеваний неопластической природы, обусловленных первично возникающей пролиферацией патологического клона лимфоцитов в коже и обладающих выраженным клиническим полиморфизмом.

Проблема диагностики и терапии злокачественных лимфопролиферативных заболеваний кожи (ЛПЗК) актуальна как часть остающейся нерешенной проблемы роста общей онкопатологии в человеческой популяции. По данным мировой статистики, ежегодно диагностируется


ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ ФС-2006/299-У от «26» октября 2006 г.
Действительно до «26» октября 2016 г.

Название медицинской технологии:
Клинико-лабораторная диагностика злокачественных лимфом кожи.

Аннотация:
Технология двухэтапной диагностики злокачественных лимфом кожи основана на комплексе клинико-anamnestических данных и лабораторно-инструментального обследования с учетом гистологических признаков заболевания и определения минимально достаточного набора иммуногистохимических маркеров. Применение технологии способствует раннему выявлению и своевременному лечению больных злокачественными лимфомами кожи.
*Показания, противопоказания и материально-техническое оснащение изложены в приложении.

Разработчик:
ФГУ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росздрава (620076, г. Екатеринбург, ул. Шербакова, 8)

Масштаб использования: специализированные лечебно-профилактические учреждения.

Медицинская технология предназначена для врачей-дерматовенерологов, онкологов.

Руководитель
Федеральной службы  Р.У.Хабриев
(подпись, печать)

*Регистрационное удостоверение без привязки к конкретному месту.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

**ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ**

№ ФС-2006/299-У от «26» октября 2006 г.

Название медицинской технологии:
Клинико-лабораторная диагностика злокачественных лимфом кожи.

Показания:
Дифференциальная диагностика злокачественных лимфом кожи с хроническими дерматозами.

Противопоказания:
Индивидуальная непереносимость местных анестетиков (новокаина, лидокаина); гемофилия; нарушение целостности кожного покрова; наличие вторичной пиодермии.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:

- Стандартное оборудование патоморфологической лаборатории;
- Реагенты и расходные материалы для лазерного проточного цитофлуориметра (регистрационные удостоверения № 2003/844; 2003/1323).

Руководитель
Федеральной службы  Р.У.Хабриев
(подпись, печать)

около 40 000 новых случаев злокачественных лимфом, половина из которых возникает у лиц моложе 60 лет [11, 13, 15]. Распространенность ЗЛК достаточно велика и составляет от 0,2 до 0,4 на 100 000 населения ежегодно [13, 14]. В Российской Федерации, как и во всем мире, проблема ЗЛК приобретает все большую актуальность в связи с увеличением числа случаев ЗЛК, а в последние годы — с более частым поражением лиц зрелого и молодого возраста [1—3, 5, 6].

Диагностический процесс при ЗЛК предусматривает ряд логически связанных этапов, конечная цель которых — определение нозологической формы ЗЛК в соответствии с принятыми в настоящее время классификациями лимфом (классификация REAL, 1994; классификация ВОЗ, 1996; EORTC, 1997), степени злокачественности процесса, стадии развития заболевания. Характеристика нозологической формы ЗЛК, как и формулировка диагноза, предусматривает сочетанный анализ клинических проявлений, течения процесса, данных гистологических и иммуногистохимических исследований, фиксирующих наличие злокачественной лимфоидной (клональной) пролиферации, в отличие от реактивной инфильтрации кожи нормальными лимфоцитами, определение типа (Т- или В-) лимфоцитов и их цитоморфологических особенностей. В дальнейшем уточняется стадия развития процесса (по системе TNM), преимущественно на основании клинических и инструментальных данных.

Известно, что окончательный диагноз ЗЛК часто устанавливается только на 3—5-м году течения болезни, что связано с отсутствием специфических клинических и морфологических признаков дебюта заболевания.

Современные диагностические схемы, описанные в литературе, рекомендуют использование комплекса методов: общеклинических, морфологических, иммуногистохимических, иммуноцитохимических, молекулярно-биологических, генетических. В то же время реальные возможности отечественной практической медицины диктуют необходимость определения комплекса методов, минимально достаточных для уточнения диагноза, воспроизводимых в конкретных клиниках с учетом их материально-технической оснащенности.

Показания к использованию медицинской технологии

Применение предлагаемой медицинской технологии показано для проведения дифференциальной диагностики ЗЛК с хроническими дерматозами.

Противопоказания к использованию медицинской технологии

Противопоказаниями для проведения инцизионных биопсий являются индивидуальная непереносимость

местных анестетиков (новокаина, лидокаина), гемофилия, нарушение целостности кожного покрова, наличие вторичной пиодермии.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

Для реализации медицинской технологии необходимо стандартное оборудование патоморфологической лаборатории. Иммунофенотипирование биоптатов кожи проводится с использованием моноклональных антител (МКА): CD45(LCA), CD45RO, CD45RA, CD3, CD8, CD20, CD30 (Ki-1), Ki67 (Becton Dickinson, № гос. регистрации 2003/844).

Описание медицинской технологии

Диагностика ЗЛК является сложным процессом, принципиальная последовательность в котором в виде условно выделенных этапов представлена на рис. 1.

Рекомендуемые комплексы общеклинических и инструментальных методов исследования, позволяющие оценить состояние пациента, выявить системные поражения и уточнить стадию развития заболевания, представлены в табл. 1.

Первый этап диагностики — клинический, задачей которого является проведение клинической ориентировочной (предварительной) дифференциальной диагностики между доброкачественными дерматозами нетипичной формы и течения, доброкачественными ЛПЗК и истинно ЗЛК. Исследования показали, что имеется значительное число ЛПЗК, различающихся по клиническим, гистоморфологическим, прогностическим критериям, течению процесса и исходу заболевания.

В настоящее время принята группировка этих заболеваний в соответствии с их биологической сущностью. Условно выделены 4 группы:

- псевдолимфомы и прелимфомы;
- абортивные лимфомы;
- латентные лимфомы;
- злокачественные лимфомы (низкой и высокой степени злокачественности).

Такое объединение заболеваний в группы по патогенетической сути процессов служит в конечном итоге целям определения терапевтической стратегии [8—10].

Проявления непосредственно ЗЛК также многообразны по макроморфологии высыпаний (эритематозно-пятнистые, бляшечные, узловатые, эритродермии), что определяет широкий спектр дерматозов, входящих в число необходимых для дифференцирования.

С учетом собственных и современных данных литературы, в интересах врачей-клиницистов нами предпринята попытка создания перечня дерматозов, синдромов и состояний, необходимых

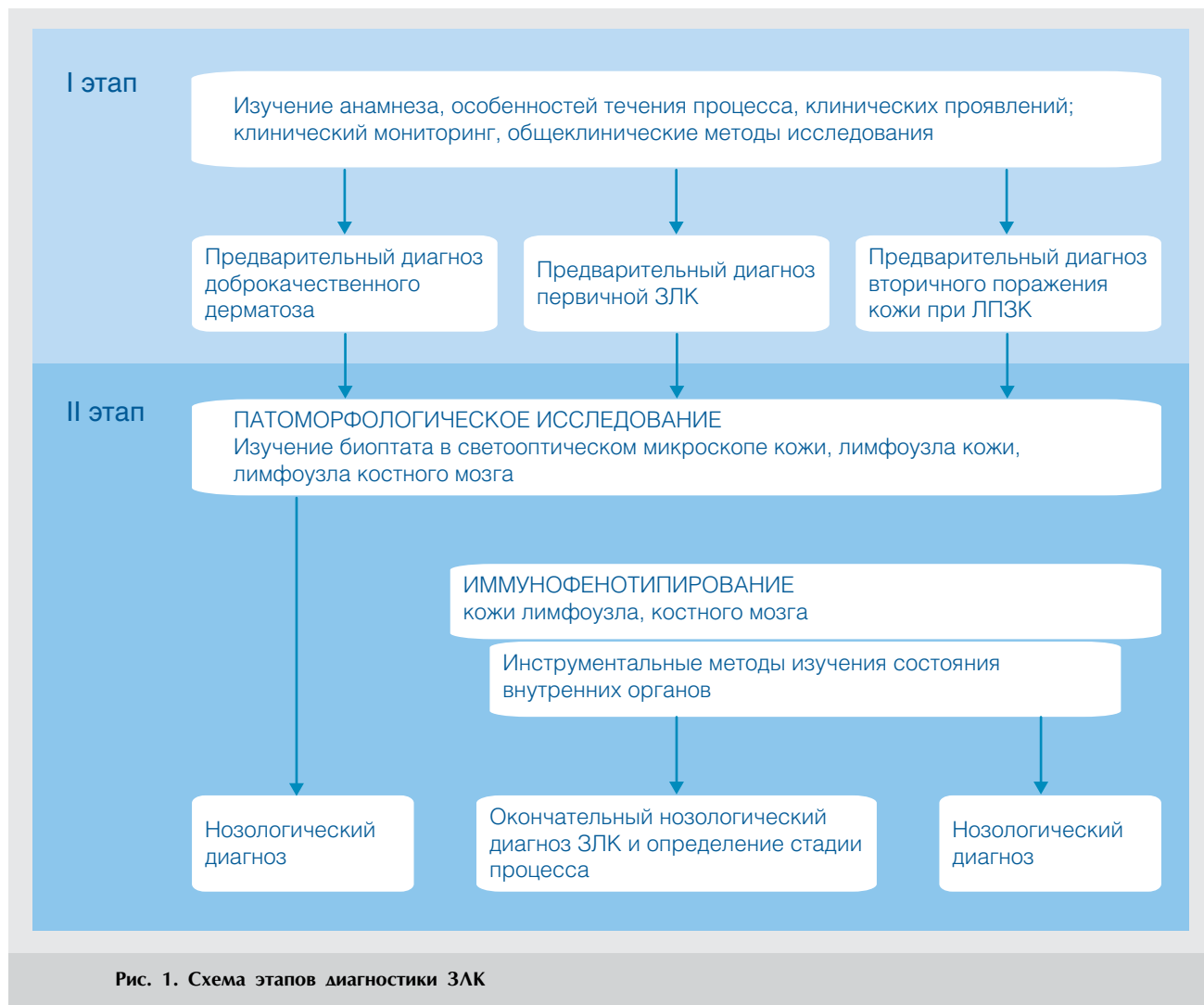


Таблица 1

Методы исследования, необходимые в процессе диагностики ЗЛК

Методы исследования		Диагностически значимые показатели
Лабораторные	Общий анализ крови Биохимический анализ крови с исследованием показателей функции печени и почек Определение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови Определение содержания субпопуляций лимфоцитов периферической крови	Наличие лейкоцитоза, появление юных форм лейкоцитов, лимфоцитоз Повышение содержания аспартат-, аланиноаминоферазы Значительное повышение уровня JgG, JgE, выраженная дисиммуноглобулинемия Значительное повышение уровня коэффициента CD4/CD8
Инструментальные	Рентгеноскопия, рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях Ультразвуковое исследование органов брюшной полости Компьютерная или ядерная магнитно-резонансная томография органов грудной клетки и брюшной полости (по показаниям)	Увеличение лимфоузлов, инфильтративные изменения в легких Диффузные или узловые изменения Уточнение характера, локализации и размеров поражений внутренних органов
Дополнительные при подозрении: на Т-ЗЛК	Исследование периферической крови на наличие клеток Сезари	Обнаружение клеток Сезари в количестве >5%
на В-ЗЛК	Иммуноэлектрофорез белков сыворотки и мочи	Обнаружение парапротеинов и определение типа цепей иммуноглобулинов

Таблица 2

Перечень заболеваний кожи, подлежащих клинической дифференциальной диагностике

Группа	Характер основных клинических проявлений процесса				
	эритематозно-пятнистые	папулезные	бляшечные	бляшечно-узловые	эритродермия
Доброкачественные дерматозы	Токсидермия Атопический дерматит (дифф. форма, гиперергический тип) Себорейный дерматит	Атопический дерматит Экзема хроническая Псориаз Васкулит папуло-некротический Саркоидоз кожи (мелкоузелковый)	Атопический дерматит (дифф. форма, пролиферативный тип) Псориаз Лепра?	Инфекционная гранулема Нодулярный васкулит Саркоидоз кожи (крупноузловатый) Хроническая язвенная пиодермия	Псориатическая Экзематозная, Болезнь Девержи Листовидная пузырчатка
Онкопатология кожи	Базально-клеточный рак кожи (поверхностная форма), солитарный или первично-множественный	Болезнь Педжета (эстрамаммарная форма), болезнь Бовена, синдром множественной невоидной базально-клеточной эпителиомы Горлина—Гольца		Экзофитные формы эпителиальных злокачественных новообразований кожи Вторичные поражения кожи при нодулярных (системных) лимфомах	Паранеопластическая эритродермия
Псевдо-, прелимфомы		Доброкачественный лимфоаденоз кожи Лимфоидная инфильтрация кожи после укусов, татуировок, инъекций антигенов	Болезнь Лайма (хроническая стадия) Лимфоцитарная инфильтрация Иесснера—Канофа	Лимфоцитомы кожи Саркоид Шпиглера—Фендта	Токсидермия Синдром псевдолимфомы (эритродермия псевдолимфоматозная)
Абортивная, латентная лимфома	Атрофический парапсориаз Пойкилодермия кожи Лимфоматозный клональный дерматит	Лимфоматоидный папулез	Мелкобляшечный парапсориаз Крупнобляшечный парапсориаз Актинический ретикулоид	Ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией (болезнь Кимура)	Эксфолиативный дерматит (пре-Сезари синдром)
ЗЛК	ГМ 1-я стадия Первичный ретикулез кожи (начальные проявления)	ГМ с фолликулярным муцинозом Фолликулярная центроцитарная/бластная В-клеточная лимфома, лимфома из маргинальных клеток, лимфома из клеток мантии	ГМ 1А—2-я стадия	ГМ 3-я стадия ГМ солитарный ГМ подкожная форма Иммуноцитомы Плазмоцитомы	ГМ (эритродермическая форма) Первичный ретикулез кожи Сезари синдром

Примечание. ГМ — грибовидный микоз.

к рассмотрению в рамках проведения клинической дифференциальной диагностики ЗЛК.

В табл. 2 представлены эти заболевания, распределенные в соответствии с основными клиническими проявлениями и категориями ЛПЗК.

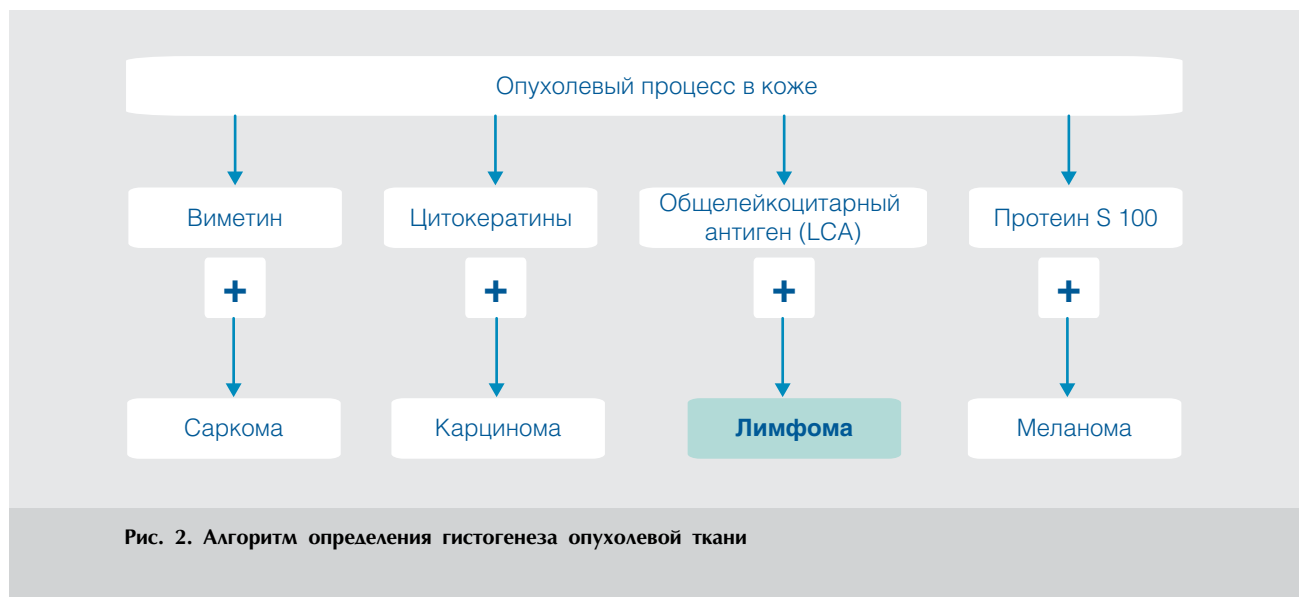
Таким образом, первый (клинический) этап диагностики завершается определением предварительного диагноза и спектра нозологий для орфологической дифференциальной диагностики.

По мнению ряда исследователей, возможность диагностирования ЗЛК только клиническими методами в целом не превышает 50% случаев, при использовании гисто- и цитоморфологических пара-

метров вероятность постановки диагноза увеличивается до 75%, а при иммунофенотипировании клеток лимфоидного инфильтрата возможность точной диагностики повышается до 80—90% [8, 12, 16].

Второй этап диагностики ЗЛК — лабораторно-инструментальный, целью которого является установление окончательного диагноза ЗЛК и определение стадии процесса, предполагает использование методов патоморфологической и иммуноморфологической диагностики, инструментального исследования состояния внутренних органов.

Для осуществления патоморфологического исследования кожи и/или других лимфоидных



органов проводится инцизионная (аспирационная) биопсия ткани и обработка полученного материала стандартными методами. Для гистологического исследования берут образец кожи из зоны наибольших изменений и пограничных участков, фиксируют его в 10% нейтральном формалине. Время фиксации материала при дальнейшем использовании иммуногистохимических технологий не должно превышать 12—24 ч., а обработку материала следует проводить при температурных условиях не выше 56° С. В дальнейшем проводка биоптатов осуществляется по стандартной методике: готовят срезы кожи толщиной 5—7 мкм, часть из них окрашивают обычными красителями (гематоксилином и эозином), другие обрабатывают ПАП- (пероксидаза/антипероксидаза) методом с применением панели МКА.

Готовые гистологические препараты просматривают в светооптическом микроскопе при увеличении 100—400—600—900.

В целях окончательной верификации диагноза, установления типа ЗЛК и определения на этом основании стратегии терапии применяется методология иммуногистохимического изучения ткани. Иммуногистохимия используется в диагностике ЗЛК преимущественно для решения двух основных задач. Первая из них связана с проведением общей дифференциальной диагностики неопластических процессов в коже (когда рутинное гистологическое исследование недостаточно информативно), основной на определении гистогенеза клеток исследуемой опухоли. С этой целью используются МКА, с помощью которых можно дифференцировать новообразования кожи по их тканевому происхождению. Алгоритм решения этой задачи представлен на рис. 2.

Положительная реакция на LCA (общелейкоцитарный антиген) свидетельствует о лимфоидной природе опухоли, позитивный ответ на другие МКА — о другом её генезе.

Вторая задача иммуногистохимического исследования — выявление особенностей фенотипа клеток исследуемого лимфоидного пролиферата.

Анализ данных литературы [1,4,7] показывает, что в различных клиниках проведение иммунофенотипирования ЗЛК предусматривает использование широкой панели МКА, насчитывающей более 15 кластеров дифференцировки (CD1, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD16, CD19, CD20, CD22, CD30, CD43, CD45RO, CD68, CD75, CD79a и др.). В то же время, учитывая последние теоретические предпосылки, результаты собственных исследований, реальные интересы врачей-клиницистов, высокие стоимостные характеристики метода, авторы определили набор необходимых МКА, минимально достаточный для решения поставленных диагностических задач.

В Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (УрНИИДВиИ) для диагностики Т-клеточных лимфом используются следующие МКА: CD45RO, CD3, CD43; для диагностики В-клеточных лимфом — CD45RA, CD20, CD79, легкие цепи каппа и ламбда иммуноглобулинов. Алгоритм проведения иммуногистохимического исследования представлен на рис. 3.

Как правило, опухолевые клетки Т-клеточных лимфом кожи экспрессируют также CD2, CD3, CD5, CD7 (только в 1/3 случаев), CD4 (Т-хелперы). В то же время (достаточно редко) могут выявляться опухоли с преимущественной пролиферацией лимфоцитов с супрессорным, киллерным или нулевым фенотипом. Описаны также

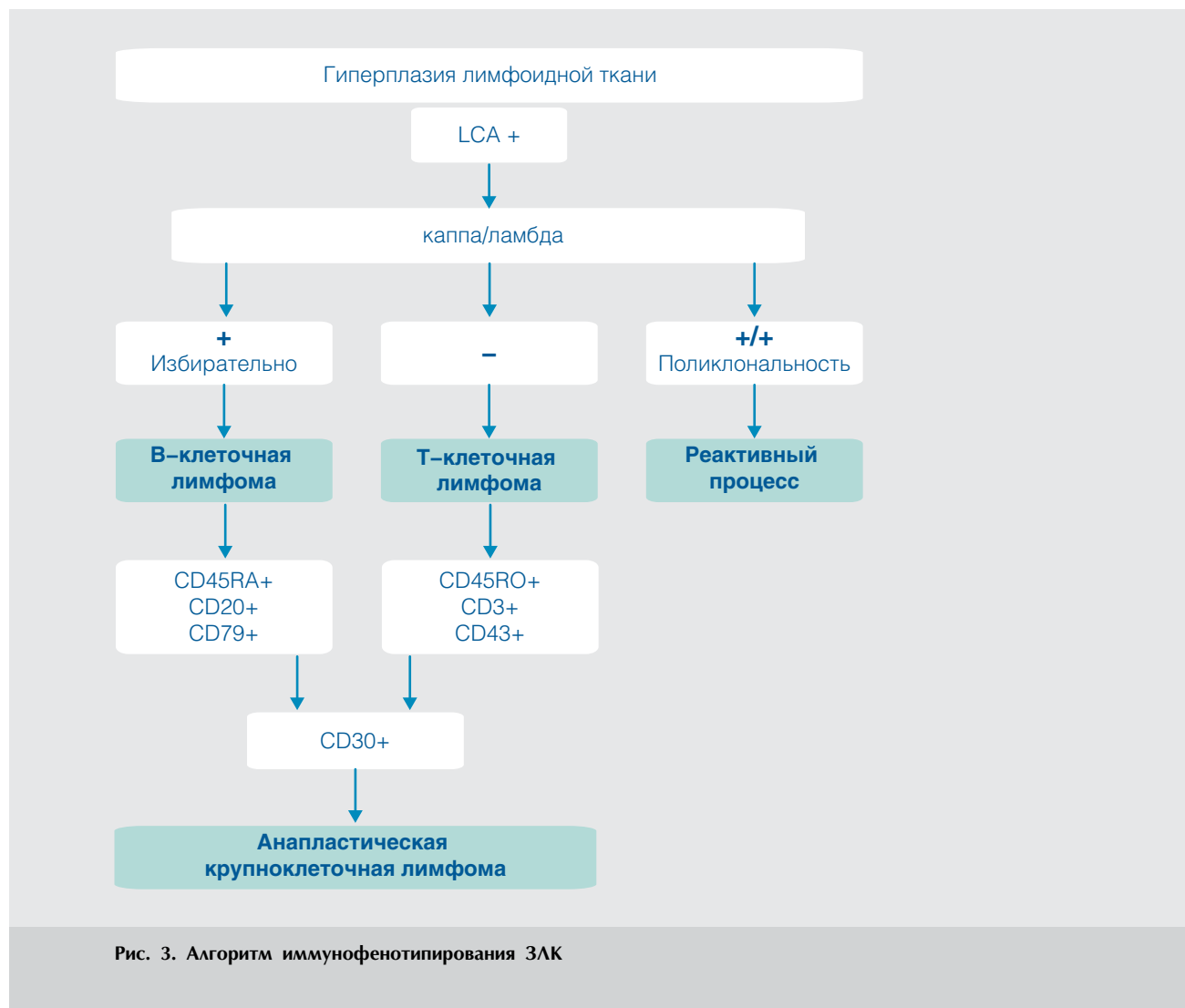


Рис. 3. Алгоритм иммунофенотипирования ЗЛК

случаи смены одного иммунофенотипа злокачественных клеток другим, что совпадает, как правило, с отягощением клинического течения заболевания. Нередко также определяются клетки с aberrantным фенотипом, т. е. клетки могут экспрессировать антигены, характерные для различных субпопуляций и клеточных линий.

Таким образом, приведенные технологии позволяют достоверно определить наличие ЗЛК трех типов: Т-, В- и из их числа CD30 (Ki-1)+ лимфом. После подтверждения диагноза ЗЛК, определения нозологической формы заболевания устанавливается стадия развития процесса, с учетом которой затем осуществляется терапия.

Установление стадии процесса при ЗЛК производится по системе TNM (Tumor — Nodule — Metastasis), принятой в онкологической практике и адаптированной к оценке ЗЛК. Поражения кожи рассматриваются в качестве первичной опухоли,

оценивается вовлечение лимфоузлов и наличие внекожных лимфоидных пролифератов, представляющих собой метастатические очаги по отношению к первичным ЗЛК. После клинической оценки степени поражения кожи, лимфоузлов и внутренних органов определяется стадия развития процесса.

После постановки окончательного диагноза ЗЛК необходима регистрация случая злокачественного заболевания в территориальном Канцеррегистре (региональном онкологическом учреждении) с заполнением стандартной учетной формы № 090/у-л «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования».

Таким образом, диагностический процесс при подозрении на наличие ЗЛК заключается в этапном применении клинических, морфологических, иммуногистохимических, инструментальных методов

Таблица 3

Результаты клинико-лабораторной диагностики ЗЛК и других заболеваний кожи в клинике УрНИИДВиИ (1990—1999 гг.)

Первый этап диагностики — клинический		Второй этап диагностики — лабораторно-инструментальный	
предварительный диагноз	число больных	окончательный диагноз	число больных
ГМ 1-я стадия	9	ГМ 1-я стадия*	5
ГМ 2-я стадия	31	ГМ 2-я стадия*	26
ГМ 3—4-я стадия	8	ГМ 3—4-я стадия*	6
Эритродермическая форма лимфомы кожи	43	Эритродермическая форма*	11
ЗЛК неуточненные	17	В-ЗЛК*	3
		Т-клеточная, ангиоцентрическая лимфома*	1
		Крупноклеточная анапластическая лимфома*	3
		ЗЛК неуточненные*	17
Лимфоцитомы кожи	5	Лимфоцитомы кожи*	3
Лимфоидная инфильтрация кожи	3	Лимфоидная инфильтрация кожи*	2
Лайм-боррелиоз	4	Лайм-боррелиоз*	3
Парапсориаз бляшечный	7	Парапсориаз бляшечный*	4
Хронический лимфолейкоз с вторичным поражением кожи	5	Хронический лимфолейкоз с вторичным поражением кожи*	3
Системная лимфома	3	Системная лимфома*	2
Болезнь Педжета	1	Болезнь Педжета*	1
Плоскоклеточный рак кожи	2	Плоскоклеточный рак кожи	2
Вторичная эритродермия при онкопатологии внутренних органов	4	Вторичная эритродермия при онкопатологии*	2
Токсидермия	12	Атопический дерматит пролиферативная форма*	16
Атопический дерматит	19	Токсидермия	9
Псориаз	10	Псориаз	9
Хроническая экзема	8	Хроническая экзема*	8
Болезнь Девержи	3	Болезнь Девержи	3
Саркоидоз	1	Саркоидоз*	1
Всего	195	Всего	140

* Состоят на диспансерном учете.

исследования и завершается верификацией диагноза ЗЛК, установлением стадии процесса, регистрацией случая и определением дальнейшей стратегии и тактики терапии.

Эффективность использования медицинской технологии

Описанная технология клинико-лабораторной диагностики ЗЛК была применена в работе клиники дерматологии УрНИИДВиИ. За период с 1990 по 1999 г. в стационар были госпитализированы 195 больных с подозрением на наличие ЗЛК (табл. 3). Проведение клинического (детальное изучение анамнеза, течения заболевания, особенностей клинических проявлений) и лабораторно-инструментального (патоморфологического и иммуноморфологического исследования) этапов диагностики позволило уточнить диагнозы у 140 (71,8%) пациентов.

Из 140 больных с уточненными диагнозами применение рекомендуемой диагностической технологии позволило верифицировать диагноз ЗЛК у 72 (51,4%) больных, а у 45 пациентов выявить ЛПЗК и дерматозы, угрожаемые по развитию ЗЛК.

За период с 2000 по 2005 г. в отделение хронических дерматозов УрНИИДВиИ для уточнения диагноза были госпитализированы 112 пациентов с подозрением на ЗЛК (табл. 4).

Применение рекомендуемой усовершенствованной технологии позволило уточнить диагнозы у 87 (77,7%) пациентов, верифицировать диагноз ЗЛК и сформировать диспансерную группу больных, угрожаемых по развитию лимфомы кожи.

Разработанная технология дифференциальной диагностики ЗЛК способствовала сокращению преддиагностического периода у больных с $8,4 \pm 1,0$ до $6,15 \pm 0,8$ года.

Таблица 4

Результаты клинко-лабораторной диагностики ЗЛК и других заболеваний кожи в клинике УрНИИДВиИ (2000—2005 гг.)

Первый этап диагностики — клинический		Второй этап диагностики — лабораторно-инструментальный	
предварительный диагноз	число больных	окончательный диагноз	число больных
ГМ 1-я стадия	7	ГМ 1-я стадия*	5
ГМ 2-я стадия	10	ГМ 2-я стадия*	12
Эритродермическая форма лимфомы кожи	34	Эритродермическая форма*	21
		Крупноклеточная анапластическая лимфома*	1
Лимфоидная инфильтрация кожи	3	Лимфоидная инфильтрация кожи*	2
Парапсориаз бляшечный	5	Лайм-боррелиоз*	1
		Парапсориаз бляшечный*	3
Хронический лимфолейкоз с вторичным поражением кожи	1	Хронический лимфолейкоз с вторичным поражением кожи*	1
Системная лимфома	1	Системная лимфома*	2
Атопический дерматит	10	Атопический дерматит (пролиферативная форма)*	7
Токсидермия	7	Токсидермия	5
Псориаз	18	Псориаз	10
Хроническая экзема	9	Хроническая экзема*	12
Болезнь Девержи	7	Болезнь Девержи	5
Всего	112	Всего	87

* Составят на диспансерном учете.

Литература

1. Королькова Т.Н. Иммунологическое исследование инфильтрации при опухолевой прогрессии у больных лимфомами кожи низкой степени злокачественности // Журн. дерматовенерол. и косметол. 1997. № 1. С. 19—24.
2. Новикова Л.А., Бахметьева Т.М. Особенности структуры и лечения больных злокачественными лимфомами кожи // Дерматовенерология Сибири. Наука и практика: Тезисы докладов науч.-практ. конф., 26—27 ноября 1998, Новокузнецк. С. 25.
3. Персина И.С. Клиническая морфология злокачественных лимфом кожи. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, М., 1989. С. 30.
4. Потекаев Н.С., Самсонов В.А., Трофимова И.Б. Т-клеточные злокачественные лимфомы кожи: иммунобиология и патогенетическая терапия // Российский съезд дерматологов и венерологов, VII: Тезисы докладов. Казань, 1996. Ч. 2. С. 23—24.
5. Трофимова И.Б. Т-клеточные злокачественные лимфомы кожи: Иммунофенотипические особенности и терапия. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994.
6. Трофимова И.Б. Современные представления о диагностике, классификации и лечении лимфом кожи // Русский мед. журн. 1997. Т. 5. № 11. С. 704—708.
7. Трофимова И.Б. Первичные В-лимфомы кожи // Вестн. дерматол. 1998. № 6. С. 7—10.
8. Burg G., Zwingers T., Staegemeier E. et al. Interrater and intrarater variabilities in the evaluation of cutaneous lymphoproliferative T-cell infiltrates: EORTC-Cutaneous Lymphoma Project Group // Derm. Clin. 1994. Vol. 12. P. 311—4.
9. Burg G., Haffner A., Boni R., Domman S., Dummer R. New perspectives in experimental and clinical research for cutaneous lymphomas // Resent Results Cancer Res. 1995. Vol. 139. P. 225—37.
10. Burg G., Kempf W., Haeflner A., Nestle F.O. Cutaneous Lymphomas // Current Problems in Dermatology. 1997. Vol. 9. № 5. P. 139—203.
11. Nagatani T. Clinical and immunohistochemical analysis of skin T-cell lymphoma in Japan // J. Clin. Oncol. 1991. Vol. 21(6). P. 457—461.
12. Walsh N.M., Prokopetz R., Tron V.A., Sawyer D.M., Watters A.K., Murray S., Zip C. Histopathology in erythroderma: review of a series of cases by multiple observers // J. Cutan-Pathol. 1994, Oct. Vol. 21(5). P. 419—23.
13. Weinstock M.A. Epigemiology of Mycosis fungoides // Semin. Dermatol. 1994. Vol. 13. P. 154—159.
14. Weinstock M.A. Twenty year trends in the reported incidence of mycosis fungoides, and in its prognosis. International society for cutaneous lymphomas. I Consensus Conference on Classification, Terminology, Prognostic Factors, Staging, Therapy, Epidemiology and Registry. 1997. P. 37.
15. Yen A., McMichael, Kilkenny M., Rotstein H. Mycosis fungoides: An Australian experience // Australian Journal of Dermatology. 1997. Vol. 38 (suppl.). S. 86—90.
16. Yu RC., Alaibac M. A rapid polymerase chain reaction-based technique for detecting clonal T-cell receptor gene rearrangements in cutaneous T-cell lymphomas of both the alpha beta and gamma delta varieties // Diagn. Mol. Pathol. 1996, Jun. Vol. 5(2). P. 121—126.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА, ПРОВОЦИРУЕМЫЕ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СПЕКТР

И.Ю. ДОРОЖЕНОК, А.Н. ЛЬВОВ

MENTAL DISORDERS PROVOKED BY CHRONIC DERMATOSES: CLINICAL SPECTRUM

I.YU. DOROZHENOK, A.N. LVOV

Об авторах:

И.Ю. Дороженок, кафедра психосоматики ФППОВ, к.м.н.

А.Н. Львов, Клиника кожных и венерических болезней ММА им. И.М.Сеченова, д.м.н., профессор

Изучены психические расстройства, спровоцированные хроническими дерматозами (атопический дерматит, псориаз, угревая болезнь); нозогенные реакции и ипохондрические развития. Выделен ряд общих (стрессогенных и конституциональных) факторов, влияющих на формирование психических расстройств под влиянием кожных болезней. Показаны корреляции между различными клиническими формами распространенных дерматозов и психическими расстройствами.

Ключевые слова: психодерматология, психические расстройства при хронических дерматозах, нозогенные реакции, ипохондрические личностные развития.

Mental disorders provoked by chronic dermatoses (atopic dermatitis, psoriasis and acne) have been studied: nosogenic reactions and hypochondriac developments. A number of general factors (stressors and constitutional factors) affecting the formation of mental disorders developing under the impact of skin diseases were described. Correlations between different clinical forms of prevalent dermatoses and mental disorders are demonstrated.

Key words: psychodermatology, mental disorders at chronic dermatoses, nosogenic reactions, hypochondriac personal developments.

Психические расстройства у пациентов с кожными заболеваниями, в среднем регистрируемые в 30—40% случаев, служат предметом широкого обсуждения в научной литературе как дерматологической, так и психосоматической направленности [17, 24, 26, 28, 33, 35]. Психическая патология нередко способствует снижению качества жизни у дерматологических больных, существенно снижает ответ на стандартную дерматотропную терапию [25] и является актуальным предметом для изучения в связи как с высокой распространенностью, так и с отсутствием единства подходов к типологической диагностике [11—13, 32, 34].

Большинство авторов относят к психическим расстройствам, спровоцированным дерматологической патологией, нозогенные реакции (преимущественно тревожно-депрессивного круга) и патологические развития личности при хронических дерматозах. Нозогенные реакции у больных с кожными заболеваниями детерминированы рядом психологических, социальных, личностных, биологических факторов, включающих объективные параметры дерматоза [7]. Среди психологических, а также социальных влияний, способствующих возникновению

депрессивных реакций, первостепенную роль играет высокая субъективная значимость соматического страдания. Акцентуация на кожной патологии зачастую связана с тяжестью симптомов дерматоза (зуд, болезненность, выраженность и распространенность высыпаний). Весьма существенны для пациентов и социальные последствия: снижающие качество жизни ограничения, налагаемые кожным заболеванием на бытовую активность и профессиональную деятельность [30, 31].

Во многих случаях нозогенные расстройства являются следствием нарушения образа собственного тела (*body image*) с сознанием утраты физической привлекательности, ущербности в глазах окружающих. Клинические проявления нозогенных реакций в этих случаях наряду с депрессивными расстройствами могут включать социально обусловленные страхи — социофобии (страх появления в обществе и др.), нередко сопровождающиеся избегающим обществом поведением. Проблема развития личности при хронических дерматозах является малоизученной. Зарубежные авторы приводят лишь описания отдельных аспектов патологической динамики личности в условиях персистирующего хронического дерматоза [9, 15, 19, 20, 23, 29, 36].

Некоторые отечественные исследователи выделяют наряду с нозогениями и развития личности у дерматологических пациентов: невротические

развития по эмоционально-неустойчивому, тревожному, астеническому, истерическому и смешанному типам [3], астенодепрессивное, эксплозивное, истероидное [2], паранойяльно-ипохондрическое и сенситивное [8]. В приведенных работах к основным факторам, способствующим формированию нажитых черт личности, относятся тяжелые соматогенные проявления длительно текущего кожного процесса. При этом недостаточно разработанной остается типология ипохондрических развитий при хронических дерматозах (по нашим данным, наиболее часто встречаемых), различающихся как по клиническим проявлениям, так и по закономерностям динамики.

Цель исследования: изучение психических расстройств, спровоцированных хроническими дерматозами (атопический дерматит, псориаз, угревая болезнь).

Материал и методы

Предметом клинического изучения явилась выборка из числа пациентов, обратившихся в амбулаторное отделение клиники кожных и венерических болезней (главный врач Н.Н. Солнцева) Московской медицинской академии (ММА) им. И.М. Сеченова.

Обследование всех пациентов проводилось совместно сотрудниками кафедры психиатрии и психосоматики (зав. — акад. РАМН А.Б. Смулевич) ФППОВ и кафедры кожных и венерических болезней (зав. — проф. О.Л. Иванов) лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова.

Критерии включения: в исследовании участвовали больные в возрасте 18—65 лет с психическими расстройствами, развившимися в контексте стрессогенного влияния проявлений хронических дерматозов (атопический дерматит, псориаз, угревая болезнь).

Критерии исключения: в исследование не вошли пациенты, имевшие признаки манифестного шизофренического/шизоаффективного психоза, органического поражения ЦНС, тяжелой инвалидизирующей соматической патологией, алкоголизмом или наркоманией, а также с психической патологией, не связанной со стрессогенным влиянием хронических дерматозов (рекуррентные и биполярные аффективные расстройства, психогении, предшествующие манифестации/экзацербации кожного процесса и др.).

Методы исследования: психопатологический, клиничко-дерматологический, экспериментально-психологический. Исследование кожного статуса проводили с использованием универсальной шкалы — индекса клинических симптомов (ИКС), специальных шкал оценки дерматологического статуса при псориазе (PASI), атопическом дерматите (SCORAD), угревой болезни (международная клиническая оценочная классификация), а также опрос-

ника дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Общую выборку составили 147 пациентов: 96 (65,3%) женщин и 51 (34,7%) мужчина (средний возраст — $32,4 \pm 5,2$ года) с хроническими дерматозами (атопический дерматит — 53 больных, псориаз — 49, угревая болезнь — 45). Почти в половине изученных случаев сохранная профессиональная адаптация (большинство пациентов работали и учились) наряду с достаточно высоким образовательным цензом (более половины больных имели высшее и среднее специальное образование) сочеталась с признаками семейной дезадаптации, о чем свидетельствовал их брачный статус — 43 (29,2%) пациента никогда не состояли в браке, 28 (19,0%) были разведены. Такие показатели могут быть объяснены не только молодым возрастом большинства пациентов изученной выборки, но и с затрудняющими полноценную социальную адаптацию проявлениями хронических дерматозов.

По длительности течения дерматоза, варьирующей от нескольких месяцев до 52 лет, пациенты распределялись следующим образом: до 5 лет — 21,0%, от 5 до 10 лет — 28,3%, от 10 до 15 лет — 25,9%, от 15 лет и более — 24,8%, т. е. в большинстве случаев речь идет о многолетнем кожном процессе.

Результаты

В ходе исследования выделены психические расстройства, спровоцированные хроническими дерматозами (атопический дерматит, псориаз, угревая болезнь): нозогенные реакции (депрессивные, социофобические, сенситивные) и ипохондрические развития (по типу невротической ипохондриии, маскированной ипохондриии, сверхценной ипохондриии красоты, отрицания болезни).

Группу пациентов с *нозогенными реакциями* составили 76 больных с хроническими дерматозами, в том числе 27 — с атопическим дерматитом, 26 — с псориазом, 23 — с угревой болезнью.

В ходе исследования выявлены следующие основные стрессогенные факторы, влияющие на формирование нозогений: клиническая тяжесть проявлений дерматоза (острота возникновения высыпаний, их распространенность, выраженность гиперемии, тенденция к диссеминации и др.); выраженность субъективных симптомов (зуд, жжение, стягивание кожи и др.); локализация высыпаний (на открытых участках тела, ассоциируемая с косметическим дефектом); характер течения кожного заболевания (хронический, сопровождающийся частыми экзацербациями, выраженными клиническими объективными и субъективными проявлениями, резистентностью к терапии).

Установлено, что существенный вклад в формирование нозогенных реакций вносили также расстройства личности: конституциональные аномалии истерического, психастенического, шизоидного

круга, в рамках которых выявлялась акцентуация на проблемах совершенства собственного внешнего облика. При дерматозах, поражающих открытые участки кожи, такого рода акцентуация усиливалась, приобретая характер сверхценного комплекса. Немаловажная роль принадлежала и таким врожденным либо нажитым патохарактерологическим свойствам, как сенситивность с фиксацией на сфере интерперсональных отношений [16, 18].

Депрессивные реакции выявлялись у 37 (48,6%) больных с нозогениями и протекали с доминированием тревожной, ипохондрической и истерической симптоматики у личностей драматического кластера с акцентуацией на телесной сфере (включая внешность) и склонностью к формированию тревожно-ипохондрических реакций. Кожные проявления хронических дерматозов (атопический дерматит — у 13 больных, псориаз — у 16, угревая болезнь — у 8) характеризовались распространенными высыпаниями с выраженными островоспалительными изменениями кожи в виде яркой гиперемии, отека, мокнущих, обильного шелушения, в 26 (70,2% от депрессивных нозогений) случаях — с локализацией сыпи на лице и других открытых участках кожи. Выраженность объективных клинических симптомов у этих больных сочеталась, как правило, с зудом, жжением, стягиванием кожи. У большинства пациентов степень выраженности депрессивных расстройств коррелировала с площадью поражения кожи и высокой суммой баллов по ИКС (среднее значение 16). По мере угасания активности кожного процесса происходила постепенная редукция депрессивной симптоматики. Среднее значение показателя ДИКЖ (12 баллов) свидетельствовало о частичной социальной дезадаптации пациентов.

Психопатологическая структура нозогенной депрессии определялась сниженным настроением, плаксивостью, раздражительностью, нарушениями сна, тревожно-ипохондрической и соматовегетативной симптоматикой. Преобладают депрессии легкой и средней степени тяжести.

Социофобические реакции отмечались у 25 (32,8%) пациентов с нозогениями. Кожная патология была представлена дерматозами с локализацией высыпаний на открытых участках кожи (атопический дерматит — у 12 больных, псориаз — у 7, угревая болезнь — у 6). Социофобические нозогенные реакции формируются в большинстве случаев в рамках личностных девиаций тревожного круга.

На первый план в клинической картине выступали обостренная стеснительность, связанная с утратой внешней привлекательности, болезненное восприятие косметического дефекта, идеи неполноценности и избегающее поведение. Тревога развивалась при любых обстоятельствах, связанных с появлением на людях, когда возникал выраженный дискомфорт, нарастало внутреннее на-

пряжение, неуверенность в себе. Предпринимались попытки разными путями скрыть изъяны кожных покровов (постоянное ношение головного убора при высыпаниях на волосистой части головы; темные очки, наложение грима для маскировки высыпаний на лице). Круг общения ограничивался ближайшими родственниками, в представлении больных уже привычными к обезображивающим изменениям их внешнего облика.

В изученных случаях социофобическая реакция представляла собой полностью обратимое психопатологическое образование без признаков расщепления фобической фабулы и без формирования сверхценных и бредовых идей. Отличительной чертой динамики изученных состояний являлась тенденция к полному обратному развитию социальной тревоги по мере улучшения кожного статуса.

Сенситивные нозогенные реакции

У 14 (18,4%) пациентов (у 2 — с атопическим дерматитом, у 3 — с псориазом, у 9 — с угревой болезнью) в клинической картине наряду с социофобией выявлялись и занимали доминирующую позицию сенситивные идеи отношения [1, 21]. Распространенные эритематозные и угревые высыпания, расчёсы, корки, сыпающиеся с поверхности очагов чешуйки расценивались не только как собственное «уродство», но и как дефект, неприятный для окружающих.

У этих больных преобладали дерматозы с преимущественной локализацией на лице, выраженными воспалительными изменениями в виде элементов сыпи, покраснения, отека, шелушения и корок. Средние показатели ИКС составляли 11 баллов, ДИКЖ — 16 баллов, что свидетельствовало о социальной дезадаптации. Т. е. в большинстве наблюдений выраженность нозогений соответствовала тяжести кожного статуса.

Содержанием сверхценного комплекса являлись идеи внешней неполноценности, сопряженные со страхом обнаружить на людях свою непривлекательность, усиливавшиеся в ситуации визуального контакта. В соответствии с особенностями социальной тревоги сенситивные идеи отношения затрагивали любые ситуации нахождения вне дома. Их отличительным признаком являлась возникающая на публике подозрительность. Пациенты замечали «брезгливые» взгляды, обращали внимание на поведение сослуживцев (обходят стороной, не подадут руки, отворачиваются); ловили обрывки фраз, направленных в свой адрес, слышали в индифферентной речи собственные нелестные характеристики, трактовали любую оживленную жестикуляцию в счет своего внешнего уродства: «показывают пальцем, шушукуются».

Избегающее поведение приводило к нарушениям социальной адаптации. Ограничения в профессиональной и социальной сферах варьировали в широких

пределах: от отказов от продвижения по службе из-за страха увеличения межличностных контактов, сужения круга знакомств до полного прекращения любых социальных взаимоотношений. Предпринимаемые попытки скрыть заметные окружающим изъяны внешности не вызвали редуциции тревоги. У большинства пациентов сенситивные нозогенные реакции редуцировались на фоне улучшения кожного статуса.

Сенситивные нозогенные реакции, формировавшиеся в рамках шизотипического расстройства (4 наблюдения), отличались стойкостью и странностями, носящими подчас нарочито нелепый характер ритуалами — маскировка дефектов кожи (конусообразная длинная челка, темные очки, мотошлем-маска, закрывающие большую часть лица, «маскировочная» газета с прорезями для глаз и др.), перемещение по городу в темное время суток.

Группу с *ипохондрическими* развитиями составил 71 пациент с хроническими дерматозами (26 больных атопическим дерматитом, 23 — псориазом, 22 — с угревой болезнью). В ходе исследования выделены следующие ипохондрические развития при хронических дерматозах: по типу невротической ипохондрии, маскированной ипохондрии, сверхценной ипохондрии красоты, отрицания болезни.

Среди больных атопическим дерматитом у 15 отмечалась эритематозно-сквамозная, у 5 — экзематозная, у 4 — лихеноидная и у 2 — пруригинозная формы заболевания; средняя длительность — $19,3 \pm 3,4$ года; частота рецидивов $2,3 \pm 0,7$ раза в год. Среди пациентов с различными формами псориаза (экссудативный — у 10, распространенный вульгарный — у 9, себорейный — у 4) у половины отмечалось тяжелое течение кожного процесса; у 5 — псориатическая эритродермия. Средняя длительность заболевания $14,3 \pm 3,1$ года; частота рецидивов $3,5 \pm 1,5$ раза в год. У пациентов с угревой болезнью заболевание имело хронический, рецидивирующий характер; средняя длительность $7 \pm 2,4$ года. Степень тяжести кожного процесса варьировала от легкой до крайне тяжелой, с дифференцированной тропностью к определенному типу ипохондрического развития.

Развития по типу невротической ипохондрии выявлены у 23 (32,3% от числа пациентов с ипохондрическими развитиями) человек (у 15 — атопический дерматит, у 8 — псориаз). В преморбидном фоне больных доминировали демонстративные, тревожные и циклоидные черты наряду с невротической акцентуацией в соматопсихической сфере [4]: конституционально обусловленной неполноценностью вегетативных функций (сосудистые кризы, ортостатизм, обмороки, головокружение, субфебрилитет); уязвимостью к проявлениям соматического неблагополучия (интеркуррентные заболевания), факторам внешней среды (метеословия и др.), пси-

хогенным воздействиям в сочетании со склонностью к ипохондрическому самоконтролю и декомпенсациям в связи даже с незначительными обострениями дерматоза. Актуализация психопатологических проявлений в большинстве случаев не зависела напрямую от степени выраженности кожного процесса. Кожный процесс, имевший в этих случаях как распространенный, так и ограниченный характер, отличался диссоциацией между стойкостью жалоб, снижавших качество жизни (18 баллов по ДИКЖ), и незначительной выраженностью дерматологической симптоматики, а также наличием психогенно провоцированных экзацербаций в ответ на факкультативные стрессоры (в половине наблюдений). Объективное улучшение кожного статуса на фоне дерматологической терапии, как правило, не приводило к снижению интенсивности жалоб.

В клинической картине отмечалось усиление проявлений соматической патологии за счет соматизированной тревоги (стойкая фиксация на состоянии кожных покровов, ощущениях зуда, стягивания, сухости), в 7 случаях — психогенный зуд [6], усиливавшийся или дублировавшийся имевшийся кожный зуд, изначально свойственный для кожного заболевания.

Поведение больных характеризовалось чрезмерной заботой о здоровье, склонностью к преувеличению опасности дерматоза и патологической активностью в болезни. Постепенно происходила деформация стиля жизни с подчинением кожному заболеванию, воспринимаемому как «мешок с камнями, который необходимо тащить с рождения». Действия пациентов направлены на поддержание «щадящего» образа жизни, на предотвращение возможности обострения: соблюдались строгие профилактические диеты, определенный температурный режим, исключались определенные виды деятельности. В периоды относительной стабильности соматического состояния больные ни на день не забывали о наличии «тяжелого недуга», любые изменения самочувствия воспринимались в утрированной форме, актуализировались тревожные опасения прогрессирования болезни.

Таким образом, в генезе развития по типу невротической ипохондрии при определенной роли стрессогенных факторов (длительность течения дерматоза, частота обострений, распространенность высыпаний и др.) тяжесть экзацербаций хронических дерматозов не коррелировала напрямую с выраженностью психопатологических проявлений (что постулируют некоторые авторы [2, 3]).

Развитие по типу маскированной ипохондрии отмечалось у 21 (29,5%) пациента (у 7 больных атопическим дерматитом, у 11 — псориазом, у 3 — с угревой болезнью). Развитие данного типа формировалось преимущественно на базе экспансивно-шизоидного и ананкастного преморбидного стенического полюса (стеничность, рациональность, целеустремленность, эмоциональная отчужденность, высокая толерант-

ность к психотравмирующим факторам и явлениям соматического неблагополучия) наряду с дефицитом телесного самосознания, транзиторными психосоматическими кризами, не сопровождавшимися соматизированной тревогой и астенией, толерантностью к проявлениям соматического заболевания при отсутствии ипохондрической фиксации [27].

Динамика личностного расстройства в ситуации хронического кожного заболевания характеризовалась постепенным снижением чувствительности к проявлениям дерматоза с формированием преодолевающего стиля поведения [10] и постепенной интеграцией болезни в структуру личности (эго-синтонное отношение к болезни), несмотря на выраженность клинических проявлений.

На первый план выступало рациональное отношение к своей болезни, восприятие ее в качестве привычного и неотъемлемого факта повседневной жизни, подчинение привычному жизненному укладу. Дерматоз воспринимался как «плохой спутник», «навязчивый друг». При этом собственно ипохондрические проявления были представлены незначительно — отсутствовала стойкая фиксация на патологических телесных ощущениях (зуд, боль, ощущение стягивания, сухости кожи) и состоянии кожных покровов. Внешние (косметические) проявления дерматоза также не воспринимались больными в качестве значимой проблемы.

Обострение кожного процесса воспринималось как «досадное недоразумение», не мешавшее повседневной активности с достаточно высоким уровнем социального функционирования. Лечение осуществлялось в большинстве случаев самостоятельно. Отказ от посещения специалистов аргументировался либо отсутствием времени, либо знанием особенностей болезни, умением купировать ее проявления. Применение мази или крема в эти периоды расценивалось как «обыденность, сопоставимая с приемом пищи или принятием ванны».

Причиной обращения к дерматологам становились не выраженность симптомов дерматоза, а неспособность справиться с ними самостоятельно. Четкое соблюдение курсов регулярной терапии, профилактических мероприятий было связано с рациональной организацией жизни в условиях хронического кожного заболевания.

Таким образом, в развитии по типу маскированной ипохондрии регистрировалось значимое преобладание конституциональных факторов над тяжестью клинических проявлений дерматоза (выраженный зуд, массивные распространенные высыпания, рецидивирующий характер течения).

Развития с явлениями ипохондрии красоты выявлены у 17 (23,9%) пациентов, среди которых преобладали женщины, страдавшие угревой болезнью. Высокий средний показатель ДИКЖ (18 баллов), свидетельствующий о выраженной социальной дезадаптации, был диссоциирован с легкой

степенью тяжести кожного процесса (I степень — у 9 больных, II степень — у 8). При явлениях ипохондрии красоты (доминирующие представления об эластичной, идеально гладкой коже как обязательной составляющей здорового организма, залога успеха в жизни) даже ограниченные проявления угревой болезни — единичные акне — рассматривались как катастрофа («каждый прыщ — трагедия»), как фактор, препятствующий самоутверждению. Отличительной особенностью развития данного типа являлось возникновение расчесов на фоне акне (чаще легкой степени тяжести), выступавших в качестве триггерного (по типу «ключевого переживания») нозогенного фактора. При этом у всех больных расчесы были приурочены к первичным, чаще невоспалительным элементам угревой сыпи. Пациенты высказывали различные ипохондрические предположения о причинах болезни (наличие тяжелого соматического или инфекционного заболевания, патологии иммунной системы), приведшей к изменениям на коже.

Идеи преодоления недуга с ликвидацией причин заболевания для достижения «идеального» состояния кожных покровов приобретали доминирующее значение в сознании пациентов. Постепенно формировался сверхценный ипохондрический симптомокомплекс, включавший ипохондрию красоты наряду с синдромом одержимости, сопряженным с аутодеструктивными действиями — расчесами.

Несмотря на улучшение дерматологического статуса, больные продолжали наблюдать за состоянием кожных покровов, регистрируя малейшие изменения, часами рассматривали себя перед зеркалом, производя всевозможные манипуляции по уходу за кожей. С течением времени происходило расширение ипохондрической симптоматики: пациенты проводили «очищение» не только кожи, но и всего организма, принимая активированный уголь или другие адсорбенты, придерживаясь диеты с ограничением жирного, сладкого, жареного, посещали косметологов, салоны красоты, прибегали к самолечению, переходя от одного врача к другому. Не получив положительных результатов от лечения у врачей, многие обращались к нетрадиционным методам терапии (уринотерапии, фитотерапии, лечению у экстрасенса).

В 5 случаях шизотипического расстройства самоповреждения носили более распространенный, глубокий и стойкий характер, а методы борьбы с болезнью были вычурны и неадекватны. Отмечалось парадоксальное сочетание стремления поддержать идеальный внешний облик с обезображивающими самодеструкциями (прежде всего в области лица), нередко с использованием механических инструментов и сильнодействующих химических растворов, а также с изнурительными экзотическими диетами и небезопасными для здоровья методами нетрадиционной медицины.

Таким образом, в генезе развития по типу сверхценной ипохондрии красоты минимальная выраженность кожных высыпаний диссоциировала с выраженностью психопатологических проявлений (что отмечают также некоторые авторы [17, 33]).

Развитие по типу отрицания болезни [5] отмечалось у 10 (14,0%) пациентов с тяжелыми поражениями кожного покрова (у 4 больных атопическим дерматитом, у 4 — псориазом, у 2 — угревой болезнью). Развитие данного типа формировалось у больных с пограничным и шизоидным преморбидом с явлениями соматопсихической деперсонализации: изначально снижением либо отсутствием реактивности в связи с проявлениями кожного заболевания, лишенным эмоций отношением к персистирующему и экзацербации его симптомов, недооценкой тяжести кожного процесса со стремлением к минимизации представлений о возможных последствиях [22].

Пациенты не считали себя больными, тяжелые дерматологические проявления воспринимали не в качестве симптомов болезненного состояния, а как «особенности кожи», отсутствовала тревога по поводу исходов болезни.

Для пациентов в периоды обострений дерматоза была характерна неадекватно оптимистическая оценка как настоящего состояния, так и последствий болезни. При формальной констатации реальной тяжести заболевания пациенты были склонны к нивелировке его негативных аспектов, не представляли себя в роли «серьезного больного», легко переключались на посторонние темы. Больные сохраняли спокойствие даже в периоды наиболее выраженных обострений; избегали обращений к специалистам, считая, что кожные проявления редуцируются самостоятельно. Пациенты продолжали выполнять работу, связанную с травматизацией пораженных участков кожи: ручная стирка, мытье посуды при наличии высыпаний на кистях рук (дезадаптивное поведение в болезни [14]). Характерной была также высокая толерантность к связанным с поражением кожных покровов зуду и боли.

Вне обострений пациенты не придерживались рекомендаций врачей, не соблюдали диету. Обращение за помощью к дерматологам обычно происходило по настоянию родственников или работодателей.

При анализе соотношений вклада конституциональных и соматогенных факторов в генез ипохондрического развития по типу отрицания болезни отмечалось тотальное доминирование соматопсихической акцентуации над выраженными проявлениями кожного заболевания.

Заключение

В изученной выборке пациентов с психическими расстройствами, провоцированными кожными заболеваниями, выявлены нозогенные реакции

и ипохондрические развития. Выделен ряд общих факторов, влияющих на формирование нозогенных реакций: стрессогенные (клиническая тяжесть проявлений дерматоза, выраженность субъективных симптомов, локализация высыпаний, характер течения кожного заболевания), а также конституциональные (расстройства личности с акцентуацией на проблемах совершенства собственного внешнего облика и сенситивностью с фиксацией на сфере интерперсональных отношений). В ходе исследования разработана клиническая типология нозогений при хронических дерматозах с выделением депрессивных, социофобических и сенситивных реакций, различающихся как по психопатологической структуре, так и по совокупности клинических признаков. Выделены ипохондрические развития при хронических дерматозах: по типу невротической, маскированной ипохондрии, сверхценной ипохондрии красоты, отрицания болезни. Проведенные исследования с клинических позиций позволяют подтвердить отсутствие единого профиля личности, специфичного для каждого из дерматологических заболеваний. Выявленные психосоматические соотношения должны являться ключевым фактором для подбора индивидуализированной комплексной терапии.

Литература

1. Досужков В. Н. К вопросу о дисморфобии // Журн. невропатол. и психиатр. 1962. Т. 62, вып. 1. С. 132—137.
2. Елецкий В. Ю. Пограничные психические расстройства у больных псориазом и нейродермитом (клинико-терапевтические аспекты). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986.
3. Раева Т. В. Психические расстройства в дерматологической клинике (клинико-патогенетические, социально-психологические и реабилитационные аспекты) Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Томск. 2006. 50 с.
4. Серебрякова Е. В. Невропатия и шизотипическое расстройство личности (клинические аспекты) // Психиатрия (научно-практический журнал). 2005. № 2 (14). С. 27—32.
5. Смудевич А. Б. Психосоматическая медицина. // Психические расстройства в общей медицине. 2007. Т. 1. С. 4—10.
6. Смудевич А. Б., Волель Б. А., Сыркин А. Л., Львов А. Н. Соматопсихоз (коэнезтиопатические расстройства с явлениями экзистенциального криза) // Психические расстройства в общей медицине. 2007. Т. 2. С. 4—14.
7. Смудевич А. Б., Иванов О. Л., Львов А. Н., Дороженко И. Ю. Психодерматология: современное состояние проблемы / Журн. неврол. и психиатр. 2004. Т. 11. С. 4—14.
8. Терентьева М. А., Белоусова Т. А. Психогенные (нозогенные) расстройства при хронических дерматозах // Психиатр. и психодерматотер. 2004. № 6. С. 270—272.
9. Arima M., Shimizu Y., Sowa J., Narita T., Nishi I., Iwata N., Ozaki N., Hashimoto S., Matsunaga K.: Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological test // J. Dermatol. March 1. 2005. Vol. 32. № 3. P. 160—8.
10. Barsky A. J., Klerman G. I. Overview: hypochondriasis, bodily complaints, and somatic styles // Am. J. Psychiatry. 1983. Mar. Vol. 140. P. 273—283.
11. Charman C. R., Morris A. D., Williams H. C. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema // Br. J. Dermatol. 2000. Vol. 142. P. 931—936.
12. Consoli S., De La Chapelle, D. Pomey-Rey et al., Stress and seborrheic dermatitis // Ann. Dermatol. Venereol. 2007. Nov. Vol. 134. № 11. P. 833—7.
13. De Pierini R., Psychosocial aspects of atopic dermatitis. Pediatric Dermatology. 2004. May/June. Vol. 21. № 3. P. 298.

14. Esteve L.G., Valdes M., Riesco N., Jodar I., de Flores T. Denial mechanisms in myocardial infarction: their relations with psychological variables and short-term outcome // J. Psychosom. Res., 1992. Jul. Vol. 36. № 5. P. 491—6.
15. Fortune D.G., Richards H.L., Kirby B., McElhone K., Main C.J., Griffiths C.E. Successful treatment of psoriasis improves psoriasis-specific but not more general aspects of patients' well-being // Br. J. Dermatol., Dec. Vol. 151. № 6. P. 1219—26.
16. Fried R.G. and Wechsler A. Psychological problems in the acne patient // Dermatol Ther. 2006. Jul. Vol. 19. № 4. P. 237—40.
17. Gupta M.A., Psychiatric comorbidity in dermatologic disorders // In: Walker C., Papadopoulos L. Psychodermatology. 2005. Cambridge University Press, Vol. 158. P. 29—43
18. Henkel V., Moehrensclager M., Hegerl U., Moeller H.J., Ring J., and Worret W.I. Screening for depression in adult acne vulgaris patients: tools for the dermatologist // J. Cosmet Dermatol. 2002. Dec. Vol. 1. № 4. P. 202—7.
19. Kieberg G., Sorensen S.V., Revicki D., Atopic dermatitis is associated with lower health-related life quality // Int. J. Dermatol. 2002. Vol. 41. P. 151—158.
20. Kim T.-S., Pae C.-U. et al. Temperament and character dimensions in patients with atopic dermatitis // J. Dermatol. 2006. Jan. Vol. 33. № 1. P. 10—15.
21. Kretschmer E. Der sensitive Beziehungswahn. Ein Beitrag zur Paranoiafrage und zur psychiatrischen Charakterlehre. Berlin, 1927.
22. Ladee G. Hypochondriacal Syndromes. Amsterdam-London-New York. 1966. 404 p.
23. Misery L. Dermatite atopique et psychisme // Ann. Dermatol. Venereol. 2005. Vol. 132. P. 15112—5.
24. Panconesi E, Hautmann G, Stress and Emotions in Skin Diseases // In: J.Y.M. Koo C.S. Lee (Ed.). New York: Marcel Dekker, Inc., Psychocutaneous Medicine. 2003. Vol. 477. P. 41—65.
25. Picardi A, Abeni D, Renzi C, Braga M, Melchi CF, and Pasquini P. Treatment outcome and incidence of psychiatric disorders in dermatological out-patients. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2003. Mar. Vol. 17. № 2. P. 155—9.
26. Picardi A, P Amerio, G Baliva, C Barbieri, P Teofoli, S Bolli, V Salvatori, E Mazzotti, P Pasquini, and D Abeni. Recognition of depressive and anxiety disorders in dermatological outpatients. // Acta Derm Venereol. 2004. Jan. Vol. 84. № 3. P. 213—7.
27. Rado S. Dynamics and classification of disordered behaviour // Am. J. Psychiatry. 1953. Dec. Vol. 110. P. 406 — 416.
28. Sampogna F, Sera F, Abeni D. Measures of clinical severity, quality of life, and psychological distress in patients with psoriasis: a cluster analysis // J. Invest. Dermatol. 2004. Mar. Vol. 122. № 3. P. 602—7.
29. Seiffert K., Hilbert E., Schaechinger H., Zouboulis C.C., Deter H.C. Psychophysiological reactivity under mental stress in atopic dermatitis // Dermatology, 2005. Jan. Vol. 210. № 4. P. 286—93.
30. Selerova M., Kobsa M. Quality of life in atopic dermatitis // Clin. Dermatol. 2007 (Suppl). Vol. 1. P. 40.
31. Teresiak E., Czarnaicka-Operacz M. An influence of disease severity on family quality of life in atopic dermatitis patients // Clin. Dermatol. 2007 (Suppl) Vol. 1. P. 41—42.
32. Upre M., Buggiani G., Lotti T. Stress and psychoneuroimmunologic factors in dermatology. Dermatol. Clin. 2005. Vol. 23. P. 609—617.
33. Walker C., Papadopoulos L. Psychodermatology. Cambridge University Press. 2005. 158 p.
34. Whitlock F. A. Psychophysiological aspects of skin disease. London: Saunders. 1980.
35. Woodruff P.W., Higgins E.M., du Vivier A.W., Wessely S. Psychiatric illness in patients referred to a dermatology-psychiatry clinic // Gen. Hosp. Psychiatry. 1997. Jan. Vol. 19. № 1. P. 29—35.
36. Zalewska A., Miniszewska J., Chodkiewicz J., Narbutt J. Acceptance of chronic illness in psoriasis vulgaris patients // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2007. Feb. Vol. 21. № 2. P. 235—42.

ЗАЩИТНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОЖИ

КАРТАЛИН®

«Карталин» разрешен к медицинскому применению как защитно-профилактическое средство. Он обладает противовоспалительным, кератопластическим, антисептическим действием. «Карталин» производится ООО «Астрофарма».



Показания к применению:

- Псориаз
- Нейродермит
- Хроническая экзема
- Кератодермии
- Атопический дерматит

Эффективность «Карталина» обеспечивается комплексом натуральных биологически активных веществ, входящих в его состав.

«Карталин» не содержит гормональных компонентов.

Применяется для лечения хронических дерматозов. Препарат абсолютно не токсичен, хорошо сочетается с другими средствами и методами лечения. Может применяться у взрослых и детей. В среднем лечение длится от 1,5 до 3-х месяцев, в зависимости от давности и распространенности заболевания. Использование средства «Карталин» позволяет производить лечение в амбулаторных условиях, что значительно снижает стоимость курсового лечения и повышает качество жизни.

Средство «Карталин» прошло клинические испытания на базе клиники кожных болезней Сибирского государственного медицинского университета, а также во многих дермато-венерологических диспансерах России и специализированных учреждениях ближнего и дальнего зарубежья.

По завершении клинических испытаний защитно-профилактическое средство «Карталин» получило положительную оценку, как исследователей, так и пациентов, что позволяет рекомендовать средство «Карталин» к использованию в дерматологической практике.

За справками и приобретением препарата обращаться в ООО «Астрофарма»
адрес: 634055, г. Томск, а/я 3923
телефон: (3822) 50-68-19, 50-68-59
e-mail: kmg@mail.tomsknet.ru
www.kartalin.ru

СОСТОЯНИЕ ФАКТОРА ИНГИБИРОВАНИЯ МИГРАЦИИ МАКРОФАГОВ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

В.Ю. УДЖУХУ, М.А. ШИРШАКОВА

CONDITION OF THE MACROPHAGE MIGRATION INHIBITORY FACTOR IN PSORIASIS PATIENTS

M.A. SHIRSHAKOVA, V.YU. UDZHUKHU

Об авторах:

В.Ю. Уджуху, профессор кафедры кожных и венерических болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет», г. Москва

М.А. Ширшакова, врач-дерматовенеролог, ассистент кафедры «Лечебное дело» ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования, г. Москва,

В данной работе представлены результаты изучения уровня МИФ в сыворотке крови больных псориазом, продукции МИФ периферическими мононуклеарными клетками, соотношения МИФ/МСФ (фактор стимуляции миграции фагоцитов), а также анализа спонтанной клеточной миграции у пациентов с различной степенью тяжести псориатического процесса.

Ключевые слова: миграция макрофагов, ингибирование, псориаз.

This article presents the results of a study of the macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the blood serum in psoriasis patients, MIF production by peripheral mononuclear cells and MIF/MSP (phagocyte migration stimulation factor) ratio as well as analysis of spontaneous cell migration in patients with different severity of the psoriatic process.

Key words: macrophage migration, inhibition, psoriasis.

В настоящее время псориаз является одним из самых распространенных дерматозов, которым страдает до 5% населения планеты вне зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности [1,2]. При этом 25—30% от общего количества больных приходится на лиц со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания, нередко отличающимися резистентностью к терапии. Псориаз в значительной степени относится к иммунозависимым дерматозам, поэтому дальнейшее изучение иммуногенеза данного заболевания сохраняет актуальность, позволяя разрабатывать более эффективные методы его лечения [3,4]. В последние годы в ряде работ зарубежных авторов показана ведущая роль фактора ингибирования миграции макрофагов (МИФ) в патогенезе Т-опосредованных аутоиммунных дерматозов [7—9]. Показано, что биологическая активность МИФ, синтезируемого Т-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, заключается в торможении миграции фагоцитирующих клеток. Благодаря такому действию МИФ способствует поступлению фагоцитирующих клеток в очаг воспаления, обладая и другими свойствами провоспалительных цитокинов [10—12].

В настоящей работе представлены результаты изучения уровня МИФ в сыворотке крови больных псориазом, продукции МИФ периферическими мононуклеарными клетками, соотношения МИФ/МСФ (фактор стимуляции миграции фагоцитов), а также результаты анализа спонтанной клеточной миграции у пациентов с различной степенью тяжести псориатического процесса. Содержание МИФ в сыворотке крови и продукцию МИФ периферическими мононуклеарными клетками определяли методом энзимсвязанного иммуносorbентного анализа (ELISA). Для оценки соотношения МИФ/МСФ и анализа спонтанной клеточной миграции применяли скрининговый тест клеточной миграции из микрокультур, предложенный А.П. Суловым и соавт. [5, 6]. Материалы исследования обрабатывали методом вариационной статистики, вычисляли среднеарифметическую (M), ошибку средней (m), критерий Стьюдента (t). Всего под наблюдением было 14 пациентов (4 женщины и 10 мужчин в возрасте от 21 года до 79 лет), находившихся в дерматологическом отделении Городской клинической больницы № 52 Москвы. Длительность заболевания варьировала от 1 мес. до 21 года, длительность последнего обострения — от 2 нед. до 8 мес. В зависимости от величины индекса PASI пациенты были разделены на три группы. 1-ю группу составили 5 пациентов — с легкой степенью тяжести заболе-

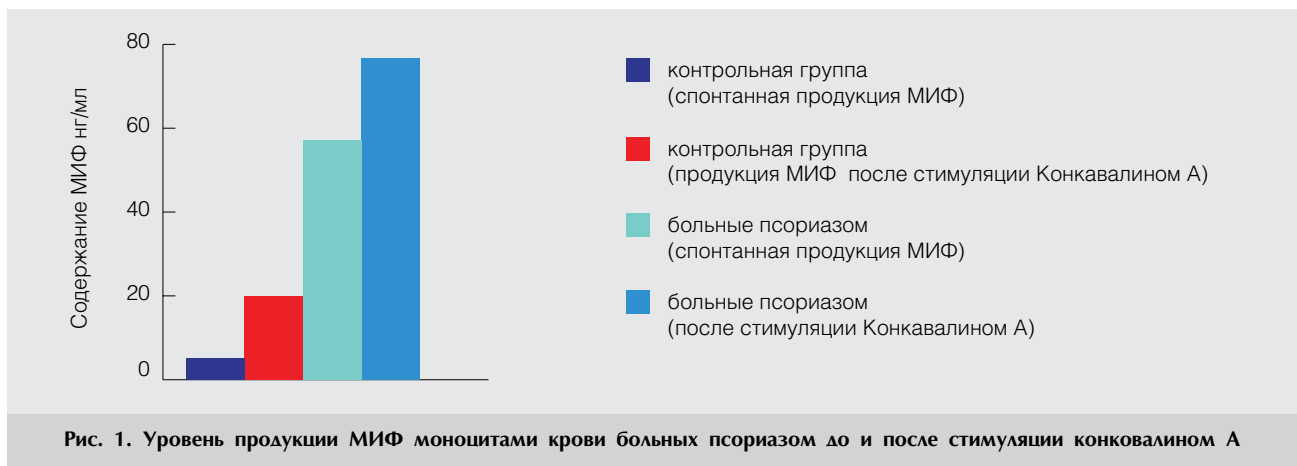


Рис. 1. Уровень продукции МИФ моноцитами крови больных псориазом до и после стимуляции конкавалином А

вания (PASI < 10 баллов); (среднее значение PASI — 5,2±0,6 балла). Клиническая картина характеризовалась ограниченной площадью поражения кожных покровов. Больные отмечали умеренно выраженный зуд в очагах поражения. Во 2-ю группу вошли 7 пациентов (PASI < 20 баллов); среднее значение PASI — 17,9±1,0 балл. Псориазический процесс носил распространенный характер в виде обширных бляшек розово-красного цвета со значительным шелушением на поверхности, сопровождался более интенсивным зудом. В 3-ю группу включены 2 больных псориазической эритродермией (среднее значение PASI — 44,7±1,6 балла). Патологический процесс локализовался на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей и занимал не менее 60% кожного покрова. Больные предъявляли жалобы на интенсивный зуд, нарушавший сон, слабость, недомогание, повышение температуры тела. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев (6 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 19 до 45 лет.

Показано, что концентрация МИФ в крови больных псориазом была статистически достоверно выше (35,3 ± 4,3 нг/мл), чем в контрольной группе (5,1 ± 0,3 нг/мл). Максимальное содержание МИФ в крови (45,2 ± 4,4 нг/мл) выявлено у больных псориазической эритродермией (табл. 1).

У 9 больных псориазом (индекс PASI > 10 баллов) и 9 здоровых добровольцев также была оценена продукция МИФ моноцитами. Клетки, полученные путем центрифугирования, были стимулированы 10 мг конкавалина А. После 48 ч культивирования плавающие на поверхности моноциты были собраны и изучены на продукцию МИФ. Показано, что спонтанное высвобождение МИФ культурой моноцитов больных псориазом было статистически достоверно выше (57,7 ± 8,0 нг/мл), чем в контроле (5,8 ± 1,4 нг/мл). При стимуляции моноцитов больных псориазом конкавалином А продукция МИФ составила 77,9 ± 11,2 нг/мл. В то же время у здоровых добровольцев под воздействием конкавалина А отмечалось увеличение концентрации МИФ, продуцируемого моноцитами, до 20,5 ± 1,2 нг/мл. (рис. 1)

У всех пациентов с различной тяжестью течения псориаза и у 15 добровольцев была взята кровь из вены в количестве 2—3 мл. Кровь помещали в пробирку с гепарином (5—10 ЕД/мл), перемешивали и отстаивали 20—40 мин. при 37°С. Затем 0,5—1,0 мл плазмы с лейкоцитами были отобраны и центрифугированы при 1000 об/мин. Осадок, содержащий лейкоциты, помещали в систему МигРоСкрин. После 18—20 ч культивирования при 37°С в CO₂-инкубаторе оценивали площадь миграции клеток, которая

Таблица 1

Концентрация МИФ в крови больных псориазом

Группа	Число больных	МИФ, нг/мл	Индекс PASI, баллы
Здоровые доноры	15	5,1±0,34*	0
Больные псориазом			
1-я группа	5	35,3±4,3*	5,2±0,6*
2-я группа	7	39,5±4,3*	17,9±1,0*
3-я группа	2	45,2±4,4*	44,7±1,6*

* Различия достоверны по сравнению с референтными значениями (p < 0,05)

Таблица 2

Среднее значение индекса клеточной миграции у больных псориазом

	Число человек	Индекс миграции, %	Индекс PASI, баллы
1-я группа	5	10±1,1*	5,2±0,6*
2-я группа	7	40±1,5*	17,9±1,0*
3-я группа	2	47±1,6*	44,7±1,6*

* Различия достоверны по сравнению с референтными значениями ($p < 0,05$).

определялась балансом МИФ и МСФ. У больных псориазом площадь миграции была значительно меньше (подавление миграции) таковой в контрольной группе (более чем на 20%) и зависела от степени тяжести псориазического процесса. У пациентов с индексом PASI > 20 баллов подавление миграции было максимальным. Также был определен индекс клеточной миграции, величина которого варьировала в интервале от 10 до 47% и возрастала при увеличении тяжести заболевания. У пациентов с тяжелыми формами псориаза подавление миграции, выраженное в процентах, было максимальным (40—47%; табл. 2).

Таким образом, у больных псориазом наблюдается избыточное количество МИФ в периферической крови, продуцируемое активированными мононуклеарными клетками.

Литература

1. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориазическая болезнь. Саратов, 1992. Т. 1. С. 68—72.
2. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения//Рус.мед.журн. 1998. № 20. С.1318—1323.
3. Лихванцева В.Г., Слепова О.С., Бровкина А.Ф.//Иммунология. 1999. Т. 1. № 3 — 4. С. 39.
4. Димант Л.Е., Самсонов В.А., Вавилов А.М. Иммуноморфологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом//Вестн. дерматол. 2000. Т. 4. С. 4—5.
5. Суслов А.П., Головин В.П., Скворцов В.Т., Коронцит Т.А. Скрининговый тест клеточной миграции (СТКМ) из микрокультур in vitro//Иммунология. 1989. №2. С. 73—76.
6. Емешина Л.И. Метод лейкоконцентрации//Лабор.дело. 1966. № 3. С. 169—170.
7. .Baugh, JA; Bucala, R. Macrophage migration inhibitory factor// Crit Care Med. 2002. S27—S35.
8. Onodera, S; Nishihira, J; Koyama, Y; Majima, T; Aoki, Y; Ichiyama, H; Ishibashi, T; Minami, A. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates the expression of interleukin-8 messenger RNA in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis patients: common transcriptional regulatory mechanism between interleukin-8 and interleukin-1beta//Arthritis Rheum. 2004. P. 1437—1447.
9. Lue, H; Kleemann, R; Calandra, T; Roger, T; Bernhagen, J. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): mechanisms of action and role in disease//Microbes Infect. 2002. P. 449—460.
10. Bacher M., Metz C.N., Calandra T., Mayer K., Chesney J. An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation//Proc.Natl.Acad.Sci. USA. Vol. 93. P. 7849—7854.
11. Bernhagen J., Calandrs T., Mitchell R. (1998): Regulation of the immune response by macrophage migration inhibitory factor: biological and structural features//J. Mol. Med. Vol. 76. P. 151—161
12. Bucla R. (1996): MIF rediscovered: cytokine, pituitary hormone, and glucocorticoid-induced regulator of the immune response//FASEB J. Vol. 10. P. 1607—1613

ВОЗБУДИТЕЛИ ГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА У ЖЕНЩИН И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКОТИКАМ

Л.Д. КУНЦЕВИЧ, Е.В. ШИБАЕВА, В.Р. МИШАНОВ, Н.Ю. ВОРОНОВА, Е.В. НИКИФОРОВА

PATHOGENS OF GENITAL CANDIDOSIS IN WOMEN AND THEIR SENSITIVITY TO ANTIMYCOTIC DRUGS

L.D. KUNTSEVICH, YE.V. SHIBAYEVA, V.R. MISHANOV, N.YU. VORONOVA, YE.V. NIKIFOROVA

Об авторах:

Л.Д. Кунцевич, заведующий отделением ИППП, ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава», г. Нижний Новгород
 Е.В. Шибаяева, научный сотрудник, ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава», г. Нижний Новгород
 В.Р. Мишанов, старший научный сотрудник, ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава», г. Нижний Новгород
 Н.Ю. Воронова, врач - микробиолог, ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава», г. Нижний Новгород
 Е.В. Никифорова, врач-микробиолог, ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава», г. Нижний Новгород

В статье отражены результаты изучения спектра грибов рода *Candida*, явившихся возбудителями кандидозных вульвовагинитов у женщин. Определена чувствительность выделенных штаммов *Candida* к ряду антимикотиков. У женщин, больных кандидозным вульвовагинитом, установлены факторы, способствующие рецидивам заболевания, что следует принимать во внимание при назначении терапии.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, грибы рода *Candida*, антимикотики.

The article describes the results of a study of a number of *Candida* fungi that are pathogens of candidal vulvovaginites in women. Sensitivity of isolated *Candida* strains to a number of antimycotic drugs was determined. Factors promoting recurrences of the disease in women suffering from candidal vulvovaginitis were established, and they must be taken into consideration when a therapy is prescribed.

Key words: candidal vulvovaginitis, *Candida* fungi, antimycotic drugs.

Одними из наиболее частых возбудителей инфекционных заболеваний вульвы и влагалища являются грибы рода *Candida* (30—45%). Известно, что даже после успешного лечения хронического кандидозного вульвовагинита (ХКВВ) у 50% больных симптомы заболевания появляются вновь [1—3].

Различают два типа ХКВВ:

- рецидивирующий (4 обострения заболевания и более в течение года);
- персистирующий, при котором симптомы заболевания наблюдаются постоянно [2].

К факторам, способствующим рецидивированию ХКВВ, относят:

- инфекции, передаваемые половым путем — ИППП (урогенитальный хламидиоз, гонорея, трихомониаз и др.);
- снижение иммунного статуса различного генеза;
- беременность;

- механические факторы (внутриматочная спираль, тесное синтетическое белье и пр.);
- эндокринные заболевания (сахарный диабет, патология щитовидной железы);
- ятрогенные факторы (прием антибиотиков, иммуносупрессоров, оральных контрацептивов, гормонотерапия, оперативные вмешательства) [2, 6, 7].

Полагают, что рецидивы ХКВВ связаны не только с предрасполагающими факторами, но и с резистентностью возбудителей к применяемым антимикотикам.

Имеющиеся в литературе данные [1, 4, 5, 7] позволяют прийти к заключению, что виды возбудителей кандидозного вульвовагинита, выделяемые на различных территориях, и их чувствительность к антифунгальным препаратам значительно различаются.

В настоящем исследовании наряду с результатами изучения роли факторов, предрасполагающих к возникновению и рецидивированию кандидозных вульвовагинитов, приводятся данные о видовом составе грибов рода *Candida*, выделенных у женщин, страдающих

кандидозными вульвовагинитами, и их чувствительности к 6 антимикотическим препаратам.

Под наблюдением находились 75 женщин в возрасте от 18 до 47 лет (средний возраст 28,7 года. Группы больных хроническим и острым кандидозным вульвовагинитом по возрасту достоверно не различались. Изучение анамнестических данных показало, что большая часть женщин (84,1%) состояли в браке или имели постоянного полового партнера. Наличие нескольких половых партнеров и/или случайные половые связи отмечали 15,9% больных.

Всем женщинам проводили гинекологическое обследование (осмотр наружных половых органов, осмотр влагалища и шейки матки с помощью зеркала Куско и бимануальное гинекологическое исследование), а также микроскопическое исследование полученных из уретры, вагины, цервикального канала и прямой кишки с окраской по Граму.

Диагноз кандидоза считали подтвержденным при обнаружении вегетирующих форм *Candida* spp. Выращивание грибов производилось на среде Сабуро, идентификация — с помощью набора «Ауксаколор-2» (BIO-RAD, Франция). Чувствительность полученных штаммов к 6 антимикотикам (5-флюороцитозину, амфотерицину В, миконазолу, кетоконазолу, итраконазолу и флуконазолу) определяли методом микроразведений с помощью набора «Фунгитест» (Франция).

Выявление хламидий, уреаплазм и микоплазм проводили путем исследования биологического материала больных, полученного из уретры и цервикального канала с использованием полимеразной цепной реакции, прямой иммунофлюоресценции культурального метода.

У 62 (82,7%) женщин был установлен ХКВВ, у 13 (17,3%) заболевание возникло впервые и протекало остро.

ХКВВ продолжительностью до 1 года выявлен у 22,6% женщин, у остальных длительность заболевания составляла 2 года и более. Рецидивирующие формы ХКВВ (4 рецидива и более в год) наблюдали у 40,3% женщин, персистирующие — у 59,7% больных. При персистирующем ХКВВ симптомы заболевания исчезали или становились менее выраженными только при специальном лечении и лишь на короткий период.

У 57,8% женщин, больных ХКВВ, отмечалась связь обострения процесса с периодом менструального цикла (как правило, симптомы кандидоза появлялись вновь или усиливались за 5—6 дней до наступления менструации).

У всех женщин с ХКВВ выявлялись факторы, предрасполагавшие к развитию и поддержанию кандидоза. В частности, половина женщин (51,1%) указывали на предшествующую терапию антибиотиками (преимущественно широкого спектра действия), у 13,3% больных диагностировались хронические аднекситы, у 15,6% — бактериальный вагиноз. 51,1% женщин страдали хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта,

11,1% — хроническими воспалительными урологическими заболеваниями (циститы, пиелонефриты). 13,3% женщин принимали оральные контрацептивы, 6,7% использовали внутриматочную спираль, 57,8% больных применяли ежедневные прокладки, 31,1% нарушали правила интимной гигиены, носили синтетическое и тесное белье. У подавляющего большинства (> 90%) больных ХКВВ выявлялось сочетание нескольких предрасполагающих факторов.

Сопутствующие ИППП были обнаружены у 5,3% больных, в том числе у 2,7% — аногенитальные бородавки, у 1,3% — урогенитальный хламидиоз, у 1,3% — урогенитальный трихомониаз. По поводу данных заболеваний проводили стандартное лечение в соответствии с имеющимися методическими рекомендациями.

Симптомы острого кандидозного вульвовагинита (ОКВВ), как правило, возникали после антибиотикотерапии (у 8 из 13 больных), в более редких случаях предрасполагающими факторами являлись ИППП (у 3 женщин).

В период обострения больные ХКВВ периодически использовали средства местной терапии, в редких случаях — флуконазол (обычно 150 мг препарата однократно). Такое лечение давало кратковременный эффект.

Антибиотикотерапия, являющаяся провоцирующим фактором возникновения или обострения ХКВВ, как правило, не сочеталась с профилактическим приемом антимикотиков.

ХКВВ у большинства женщин (77,3%) имел типичные клинические проявления (гиперемия вульвы и влагалища, белые, густые, иногда творожистые выделения из половых путей). Заболевание сопровождалось зудом и жжением в области половых органов, иногда явлениями дизурии и диспареунии.

В ряде случаев у мужчин — половых партнеров женщины, больных ХКВВ, в течение первых 1—2 дней после половой связи возникали симптомы дизурии и явления баланита, которые исчезали самостоятельно. При лабораторном исследовании грибы в отделяемом уретры и в соскобах с головки полового члена, как правило, не обнаруживали.

ОКВВ у всех больных сопровождался более выраженными клиническими симптомами (гиперемия, творожистые выделения из половых путей, отечность слизистых, резкий зуд, жжение).

При обследовании у большинства больных ХКВВ (у 93,5%) были выявлены грибы *S. albicans*. В единичных случаях обнаруживались *S. parapsilosis* (3,2%), *S. crusei* (1,6%) и *S. glabrata* (1,6%).

Результаты определения чувствительности к антимикотикам штаммов грибов *S. albicans*, выделенных от 58 женщин, больных ХКВВ, представлены на рис. а.

Следует отметить, что 51,7% штаммов *S. albicans*, выделенных от больных ХКВВ, обладали высокой чувствительностью ко всем изученным антимикотикам. Наибольшее число высокочувствительных штаммов *S. albicans* было выявлено по отношению к 5-флюороцитозину (100%), амфотерицину В

(94,8%), кетоконазолу (93,1%) и флуконазолу (93,1%), наименьшее — к миконазолу (82,7%) и итраконазолу (74,1%). Штаммы *C. albicans* резистентные к флуконазолу и 5-флюороцитозину, не выявлялись, а по отношению к остальным препаратам резистентность *C. albicans* обнаруживали в единичных случаях (к итраконазолу — в 3,4%, амфотерицину В — в 1,7%, миконазолу — в 1,7%, кетоконазолу — в 1,7%).

Умеренная (или промежуточная) чувствительность чаще других определялась по отношению к итраконазолу (22,4% штаммов) и миконазолу (15,5%). К флуконазолу были умеренно чувствительны 6,9% штаммов, к кетоконазолу — 5,2%, амфотерицину В — 3,4% штаммов.

Чувствительность штаммов *Candida non-albicans* к исследуемым антимикотикам представлена в таблице 1.

Один штамм *C. glabrata* и один штамм *C. parapsilosis* оказались высокочувствительными ко всем антимикотикам. Наименее чувствительным к изученным антимикотикам оказался один из двух штаммов *C. parapsilosis* и штамм *C. crusei*. Один из двух штаммов *C. parapsilosis* (единственный из всех 62 штаммов *Candida*, выделенных от больных ХКВВ) оказался резистентным к флуконазолу.

Наблюдения показали, что, несмотря на высокую чувствительность к антимикотикам, применение антифунгальных препаратов местного действия и системных препаратов (в небольших дозах) не предотвращает появление рецидивов кандидозного вульвовагинита.

Определение степени чувствительности к антимикотикам штаммов грибов *C. albicans*, выделенных от женщин, больных ОКВВ (см. рисунок, б), показало, что 100% исследуемых штаммов были высокочувствительны к 5-флюороцитозину и амфотерицину В, 81,8% — к миконазолу, по 72,7% — к кетаконазолу и флуконазолу и только 63,3% штаммов были высокочувствительны к итраконазолу. В данной группе больных была отмечена резистентность значительного числа штаммов *C. albicans* к итраконазолу (27,3%) и кетоконазолу (18,2%); по 9,1% штаммов оказались нечувствительны к флуконазолу и миконазолу.

Кроме 11 штаммов *C. albicans* у женщин, больных ОКВВ, был выделен один штамм *C. parapsilosis* и один штамм *C. kefir*, которые оказались высокочувствительны ко всем антимикотикам.

Всем больным с выявленным кандидозным вульвовагинитом назначали этиотропную терапию на основании определения чувствительности выделенных штаммов к антимикотикам. Проводили системную терапию препаратами флуконазола в дозе 150 мг 1 раз в 5—7 дней в курсовой дозе 300—450 мг, итраконазола в дозе 200 мг 1 раз в день в курсовой дозе 600—1000 мг.

После окончания курса лечения через 1—10 мес. 28% женщин прошли контрольное обследование. У одной из них при обследовании через 6 мес. после лечения выявлено кандиданосительство. Субъективные и объективные симптомы кандидозного вульвовагинита не определялись. В мазке из вагинального секрета женщины были выявлены единичные дрожжевые клетки.

Заключение

Таким образом, в результате обследования 75 женщин, больных кандидозными вульвовагинитами, установлено, что основными возбудителями ХКВВ и ОКВВ являлись грибы *C. albicans* (соответственно в 93,5 и 84,6% случаев). Реже обнаруживались другие виды *Candida*: у больных ХКВВ — *C. parapsilosis* (3,2%), *C. crusei* (1,6%), *C. glabrata* (1,6%); у больных ОКВВ — *C. parapsilosis* (7,7%), *C. kefir* (7,7%).

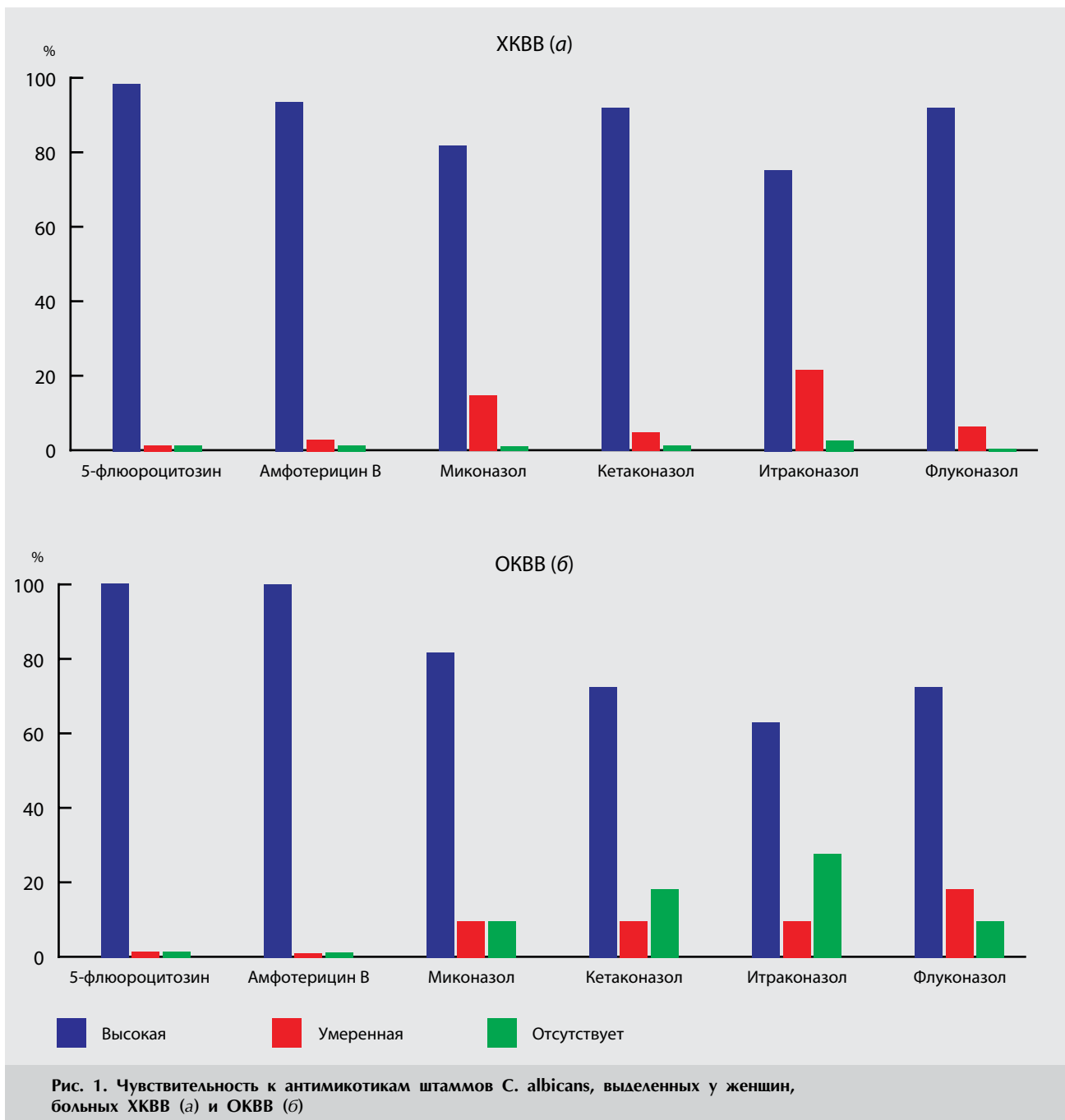
Более половины (51,7%) штаммов *C. albicans*, выделенных от больных ХКВВ, и 63,3% штаммов, выделенных от больных ОКВВ, были высокочувствительны ко всем изученным антимикотикам. Штаммы *C. albicans* и *Candida non-albicans*, резистентные ко всем антимикотикам, кроме 5-флюороцитозина, выделялись у отдельных больных. К флюороцитозину были чувствительны 100% выделенных штаммов. Наиболее часто резистентные штаммы грибов рода *Candida* и штаммы с умеренной чувствительностью выявлялись по отношению к итраконазолу, (при ХКВВ — 3,4% резистентных штаммов, 22,4% штаммов с умеренной

Таблица 1

Чувствительность к антимикотикам штаммов *Candida non-albicans*, выделенных от женщин с ХКВВ

Вид грибов	Антимикотики					
	5-флюороцитозин	амфотерицин В	миконазол	кетаконазол	итраконазол	флуконазол
<i>C. glabrata</i> 1 штамм	+	+	+	+	+	+
<i>C. crusei</i> 1 штамм	+	(-)	+	±	±	+
<i>C. parapsilosis</i> 1 штамм	+	+	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i> 1 штамм	+	+	±	(-)	±	(-)

Примечание. Индикация: высокочувствительны (+), умеренно чувствительны (±), нечувствительны (-).



устойчивостью; при ОКВВ — 27,3% резистентных штаммов), наиболее редко — к флуконазолу.

Литература

1. Эффективность и приемлемость комбинированной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза / В.Н. Прилепская, А.С. Анкирская, Г.Р. Байрамова [и др.] // Акушерство и гинекология. 2007. № 6. С.53—55.
2. Тихомиров А.Л. Рациональная терапия кандидозного и смешанных вульвовагинитов / А.Л.Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 3. С. 214—218.
3. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans* / J. Holland, M.L. Young, O. Lee, S.C. Chen // Sex. Transmitt. Infect. 2003. Vol. 79, № 3. P. 249—250.
4. Кисина В.И. Рациональное ведение больных урогенитальным кандидозом / В.И. Кисина // Клин. дерматол. и венерол. 2006. № 3. С. 79—82.
5. Просовецкая А.Л. Кандидозный вульвовагинит: этиопатогенез и клиническое течение заболевания / А.Л. Просовецкая // Венеролог. 2006. № 9. С. 14—19.
6. Наумкина Е.В. Эпидемиологические и микробиологические аспекты изучения вагинальных дисбиозов / Е.В. Наумкина, Н.В. Рудаков, М.Б. Шмулович // Уральский мед. журн. Спецвыпуск: «Микробиология». 2006, ноябрь, С. 45—49.
7. Мирзабалаева А.К. Клинико-лабораторные особенности хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин, обусловленного не *albicans candida* spp / А.К. Мирзабалаева, Ю.В. Долго-Сабурова // Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 89—93.

РАЗРАБОТКА ДНК-ЧИПА ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИППП

В.В. ЛИХАРЕВА, Н.В. ФРИГО, М.Р. РАХМАТУЛИНА, О.С. НУРУТДИНОВА, Ю.А. ШАТАЛОВА

DEVELOPMENT OF A DNA CHIP FOR COMPLEX DIAGNOSTICS OF STDS

V.V. LIKHAREVA, N.V. FRIGO, M.R. RAKHMATULINA, O.S. NURUTDINOVA, YU.A. SHATALOVA

Об авторах:

В.В. Лихарева, научный сотрудник, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Н.В. Фриго, главный научный сотрудник, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

М.Р. Рахматулина, заведующий отделением урогенитальных инфекционных заболеваний, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

С.А. Полевищикова, научный сотрудник, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

А.Ю. Шаталова, аспирант, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Разработан ДНК-чип, предназначенный для комплексной диагностики спектра патогенных, непатогенных и условно-патогенных микроорганизмов мочеполовой сферы человека. Осуществлен подбор видоспецифичных олигонуклеотидных зондов. Синтезирована экспериментальная партия ДНК-чипа; проведена оценка чувствительности и специфичности разработанного ДНК-чипа с использованием 150 образцов биоматериала, полученных от пациентов с подозрением на заболевания мочеполовой сферы и здоровых лиц. Установлена высокая (100%) чувствительность и специфичность выявления на ДНК-чипе трех патогенных микроорганизмов (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и *M. genitalium*); высокая (100%) чувствительность выявления на ДНК-чипе ряда непатогенных (*Lactobacillus* spp., *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus vaginalis*) и условно-патогенных микроорганизмов (*M. hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melanogenica*, *Prevotella bivia*, *Streptococcus anginosus*, *Veillonella parvula*, *Peptostreptococcus anaerobius* и *Moraxella catarrhalis*.) и невысокая (ниже 70%) чувствительность выявления на ДНК-чипе других микроорганизмов, что могло быть связано с погрешностями, допущенными на разных этапах испытания экспериментальной партии ДНК-чипов.

Ключевые слова: ДНК-чип, биомикрочип, олигонуклеотидный зонд, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), урогенитальные инфекции.

Species-specific oligonucleotide probes were selected for the DNA chip designed for complex diagnostics of a range of pathogenic, non-pathogenic and opportunistic microorganisms of the human urogenital system. An experimental batch of the DNA chip was synthesized; there was an assessment of sensitivity and specificity of the developed DNA chip based on 150 biomaterial samples taken from patients with suspected urogenital diseases and healthy people. Using the DNA chip, high sensitivity (100%) and specificity of the detection of three pathogenic microorganisms (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* and *M. genitalium*), high sensitivity (100%) of the detection of a number of non-pathogenic (*Lactobacillus* spp., *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus vaginalis*) and opportunistic (*M. hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melanogenica*, *Prevotella bivia*, *Streptococcus anginosus*, *Veillonella parvula*, *Peptostreptococcus anaerobius* and *Moraxella catarrhalis*) microorganisms, and low sensitivity (less than 70%) of the detection of other microorganisms was established. The latter sensitivity can be explained by errors made at different approbation stages of the pilot batch of DNA chips.

Key words: DNA chip, biomicrochip, oligonucleotide probe, sexually transmitted diseases (STD), urogenital infections.

Каждый день во всём мире около одного миллиона людей заражаются инфекциями, передаваемыми половым путём (ИППП). Как отмечено в «Глобальной стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ/СПИД, 2003 г.», принятие мер по борьбе более чем с 30 бактериальными, вирусными и паразитарными патогенами — возбудителями ИППП вновь стало одной из ведущих проблем здравоохранения. На 59-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 18 мая 2006 гг. ВОЗ утвердила глобальную стратегию на 2005—2015 гг. «Предо-

твращение и контроль инфекций, передаваемых половым путём». Стратегия приводит неоспоримые доводы в пользу того, что предотвращение ИППП важно для здоровья в целом и особенно для обеспечения безопасной беременности и предупреждения распространения ВИЧ-инфекции.

Среди ИППП выделяют «классические» инфекции, вызываемые облигатными патогенами (сифилис, гонорея, трихомониаз, урогенитальный хламидиоз), и ряд других инфекций, которые также могут передаваться при половых контактах: генитальный герпес, папилломавирусная инфекция, инфекции, вызываемые условно-патогенной флорой (микоплазмы, уреоплазмы, грибы рода *Candida* и др.).

Некоторыми исследователями отмечается, что заболевания мочеполового тракта часто обусловлены участием в патологическом процессе ассоциаций патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [1, 2]. Выявление таких микробных ассоциаций может осуществляться с использованием как классических методов микробиологии (бактериоскопия, культуральное исследование), так и современных молекулярно-биологических методов: полимеразной цепной реакции (ПЦР), гибридизации ДНК микроорганизмов со специфическими олигонуклеотидными зондами на ДНК-чипе.

Актуальность развития комплексной диагностики ИППП с использованием ДНК-чипов обусловлена необходимостью проведения одномоментного многопараметрического анализа состава бактериальной флоры (в том числе некультивируемых или трудно культивируемых микроорганизмов), входящей в состав ассоциаций микроорганизмов — возбудителей ИППП, путем идентификации большого набора ДНК микроорганизмов непосредственно в клиническом материале, что повышает чувствительность и специфичность исследования, сокращает время обследования пациентов, позволяет снизить материальные затраты, связанные с проведением культуральной диагностики.

Развитие направления по разработке ДНК-чипов для комплексной диагностики ИППП осуществляется ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий» в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)», в которую включена подпрограмма, направленная на борьбу с распространением ИППП.

Первым этапом работ в данном направлении было обоснование включения в состав ДНК-чипа спектра микроорганизмов, выделенных из клинических образцов у пациентов с воспалительными процессами урогенитальной системы. По результатам проведенных исследований были определены клинические ассоциации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, наиболее значимых в развитии патологических процессов урогенитальной системы у пациентов репродуктивного возраста. Для включения в состав ДНК-чипа, предназначенного для видовой идентификации возбудителей заболеваний мочеполовой сферы человека, был предложен спектр непатогенных, патогенных и условно-патогенных агентов, включающий в себя 41 микроорганизм [3].

Целью настоящего этапа исследования явился подбор и синтез видоспецифичных олигонуклеотидных зондов для видовой идентификации спектра патогенных, непатогенных и условно-патогенных микроорганизмов мочеполовой сферы, включающего 41 микроорганизм, с последующей оценкой чувствительности и специфичности подобранных олигонуклеотидных зондов с использованием образцов биоматериала, полученных от пациентов

с подозрением на заболевания мочеполовой сферы и здоровых лиц.

Материал и методы

Подбор видоспецифичных олигонуклеотидных зондов и праймеров осуществлялся на основе множественного выравнивания и сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей гена 16S рДНК выбранного спектра возбудителей с помощью программного пакета «Vector NTI® 9.0» (Informax, Inc) и программ «BioEdit», «ContigExpress» и «AlignX». Нуклеотидные последовательности анализируемых генов были получены из международной базы данных GenBank. Специфичность подобранных зондов была проверена с помощью международной базы данных BLAST.

Синтез олигонуклеотидных зондов и праймеров осуществлялся методом твердофазного автоматизированного амидофосфитного синтеза на приборе «ABI 3400» (производство «Applied Biosystems», США). В качестве мономеров использовались 3'-амидофосфитные производные блокированных нуклеозидов. В качестве носителя применялось стекло с контролируемым размером пор. ДНК-чип был изготовлен методом иммобилизации (печати) синтезированных олигонуклеотидных зондов на стеклянном микроскопном слайде, содержащем на поверхности активные альдегидные группы, с использованием комплекса-принтера для микропечати «XactII» (производство «LabNext», США). Реакция гибридизации на ДНК-чипе проводилась с использованием рамки-держателя для слайдов, а также рамки-трафарета для слайдов (производство «Whatman», Германия).

Оценку диагностической информативности разработанного ДНК-чипа для видовой идентификации спектра патогенных, непатогенных и условно-патогенных микроорганизмов — возбудителей ИППП осуществляли путем сравнения результатов тестирования биоматериала, проведенного стандартными микробиологическими методами и методом ПЦР, и результатов, полученных с использованием ДНК-чипа.

Материалом для исследования служили образцы биологического материала, полученные от пациентов опытной и контрольной групп. Опытная группа включала 100 пациенток, обратившихся по поводу патологии со стороны мочеполовой системы (вагинальные выделения, диспареуния, дискомфортные субъективные ощущения на слизистой оболочке влагалища).

Критериями включения пациентов в опытную группу являлись:

- наличие субъективных и объективных признаков патологического процесса нижних отделов мочеполовой системы (табл. 1 и 2);
- наличие признаков воспалительной реакции, полученных при микроскопическом исследова-

Таблица 1

Субъективные признаки урогенитальных инфекционных заболеваний

Признак	Число пациенток
Патологические выделения из половых путей	85
Зуд/жжение в области наружных половых органов	54
Дизурия (неприятные ощущения при мочеиспускании, учащенные мочеиспускания)	42
Диспареуния	30
Боли внизу живота	51

Таблица 2

Объективные признаки урогенитальных инфекционных заболеваний

Анализируемые признаки	Число пациенток
Гиперемия кожных покровов и слизистых оболочек генитальной области	60
Патологические выделения из половых путей	67
— слизистые мутные	25
— желтовато-зеленые, гнойные	41
— белые густые	26
— сероватые гомогенные с запахом	8
Высыпания в аногенитальной области	1
Кровоточивость слизистой оболочки наружных половых органов	61
Отечность наружных половых органов	55
Сухость, трещины, лихенификации, эскориации в области наружных половых органов	35
Уплотнение, болезненность в области уретры	25
Эрозия шейки матки	12

нии (лейкоцитоз, большое количество эпителиальных клеток и др.);

- наличие в биологическом материале возбудителей ИППП и представителей условно-патогенной микрофлоры в большом количестве.

Контрольную группу составили 50 здоровых пациенток, обратившихся для профилактического обследования на ИППП, у которых при клинико-лабораторном обследовании патологии выявлено не было.

Для видовой идентификации культур штаммов спектра патогенных, непатогенных и условно-патогенных возбудителей ИППП применяли стандарт-ные микробиологические методы (бактериоскопический метод и бактериологический метод с видовой идентификацией микроорганизмов). Идентификация образцов биологического материала, содержащих *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Gardnerella vaginalis*, осуществлялась методом ПЦР с последующей электрофоретической детекцией с использованием наборов реагентов «АмплиСенс», вариант 100 (производство ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»), а также «Полимик Хл» (определение *C. trachomatis*), «Полимик-2» (определение *M. genitalium*) и «Гардпол» (определение *G. vaginalis*) производства НПФ «Литех». Для выделения бактериальной ДНК из образцов биологи-

ческого материала использовали набор реагентов «ДНК-сорб-АМ» (производство ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»), для электрофоретической детекции продуктов амплификации — набор реагентов «ЭФ», вариант 200 (производство ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»).

На основе проведенного анализа оценивали клиническую чувствительность и клиническую специфичность разработанного ДНК-чипа при исследовании 100 образцов биоматериала от пациентов с подозрением на ИППП и 50 здоровых лиц. Клиническую чувствительность (КЧ) определения микроорганизмов на ДНК-чипе рассчитывали как процент положительных результатов теста у пациентов, у которых микробиологическими методами и методом ПЦР выявлялись патогенные, непатогенные и условно-патогенные микроорганизмы:

$$КЧ = (ИП/ИП+ЛО) \cdot 100\%$$

где: ИП — число истинно положительных результатов; ИП+ЛО — сумма истинно положительных и ложноотрицательных результатов.

Клиническую специфичность (КС) определения микроорганизмов на ДНК-чипе рассчитывали

как процент отрицательных результатов теста у пациентов, у которых микробиологическими методами и методом ПЦР не выявлялись искомые микроорганизмы:

$$КС = (\text{ИО} / \text{ИО} + \text{ЛП}) \cdot 100\%,$$

где: ИО — число истинно отрицательных результатов; ИО+ЛП — сумма истинно отрицательных и ложноположительных результатов.

Результаты и обсуждение

С целью подбора олигонуклеотидных зондов для видовой идентификации спектра патогенных, непатогенных и условно-патогенных микроорганизмов мочеполовой сферы были проведены множественное выравнивание и сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей гена 16S рДНК выбранного спектра возбудителей с помощью программного пакета «Vector NTI® 9.0» (Informax, Inc) и программы «BioEdit». Нуклеотидные последовательности были получены из международной базы данных GenBank. Были определены консервативные области гена для выбора праймеров, а также две переменные области для выбора специфичных олигонуклеотидных зондов (рис. 1).

Первая переменная область фланкируется прямым праймером ВАС-F и обратным — ВАС-R. В этой области были выбраны зонды для следующих микроорганизмов: *Bacteroides merdae*, *Bacteroides ovatus*, *Mycoplasma genitalium*, *Clostridium ramosum*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Prevotella disiens*, *Streptococcus anginosus*, *Lactobacillus fermentus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus spp*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Bacteroides distasonis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides vulgatus*, *Mobilincus mulieris*, *Mobilincus curtisii*.

Для второй переменной области были подобраны: прямой праймер ВАС2-F и обрат-

ный — ВАС2-R. В этой области были выбраны зонды для следующих микроорганизмов: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Streptococcus spp*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Veillonella parvula*, *Prevotella bivia*, *Prevotella melanogenica*, *Bacteroides stercoris*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus gasseri*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides caccae*.

Специфичность подобранных зондов была проверена с помощью международной базы данных BLAST. Для каждого из зондов не обнаружена гомология с ДНК человека, а также с другими микроорганизмами, встречающимися в урогенитальном тракте среди последовательностей, представленных в GenBank.

Олигонуклеотидные зонды были синтезированы с использованием твердофазного автоматизированного амидофосфитного синтеза. Данный метод основан на использовании нерастворимого носителя, что позволяет получать протяженные, в том числе и модифицированные, фрагменты ДНК без выделения промежуточных продуктов. Альтернативные методы — такие как триэфирный и гидрофосфорильный (Н-фосфонатный), не позволяют эффективно получать протяженные олигомеры с высоким выходом.

В качестве мономеров использовали 3'-амидофосфитные производные блокированных нуклеозидов. Применение ортогональных защитных групп для 5'-гидроксила и гетероциклических оснований позволило получить целевой олигомерный продукт без побочных продуктов, таких как разветвленные олигонуклеотиды. 3'-концевой нуклеотид предварительно иммобилизовали на твердофазном носителе. В качестве носителя было выбрано стекло с контролируемым размером пор, так как такой носитель оптимален для синтеза 5'-аминомодифицированных олигонуклеотидов.

Синтез олигонуклеотидов проводился последовательным присоединением мономера к растущей

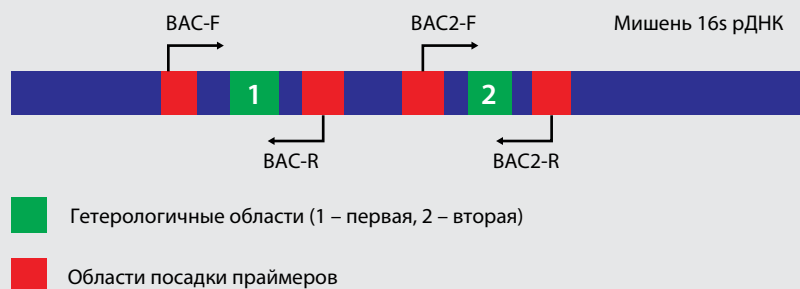


Рис. 1. Схема области гена 16S рДНК выбранного спектра возбудителей

цепи, блокированием непрореагировавших гидроксиллов, окислением трехвалентного производного фосфора до пентавалентного и удалением защитной группы 5'-гидроксила. В результате последовательного повторения данной процедуры можно получить олигомеры длиной до 100 нуклеотидов.

На 5'-конец олигонуклеотида были введены алифатические аминогруппы. Такие производные

на сегодняшний день являются наиболее распространенными при селективной и эффективной иммобилизации олигонуклеотидов на твердых поверхностях (в том числе и для получения биомикрочипов), а также для присоединения различных маркерных и репортерных групп. Также между целевой последовательностью, комплементарной фрагментам ДНК микроорганизмов, и аминогруппой была

Таблица 3

Последовательности олигонуклеотидных зондов

№	Микроорганизм	5'—3' последовательность	Количество шагов
1	Actinobacillus actinomycetemcomitans	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gCC TTA ggg AgC TTT gAg Ag	29
2	Peptostreptococcus anaerobius	(NH2C6)-TTTTTTTTT-CAC ACC TTC CTT Cgg ggC T	28
3	Streptococcus spp	(NH2C6)-TTTTTTTTT-CAT CCC gAT gCT ATT TCT AgAg	31
4	Bacteroides merdae	(NH2C6)-TTTTTTTTT-Agg gga ATA AAg Tgg Agg AC	29
5	Bacteroides ovatus	(NH2C6)-TTTTTTTTT-AAT AAA gTT TTC CAC gTg Tgg A	31
6	Bacteroides thetaiotaomicron	(NH2C6)-TTTTTTTTT-TAg CCg CAA ggC AAA TgT gA	31
7	Mycoplasma genitalium	(NH2C6)-TTTTTTTTT-AAT gAC TCT AgC Agg CAA Tgg	30
8	Clostridium ramosum	(NH2C6)-TTTTTTTTT-CAg gAA ATg gTA gCC gAg Tg	29
9	Staphylococcus aureus	(NH2C6)-TTTTTTTTT-ATT gTg CAC ATC TTg ACg gT	29
10	Veillonella parvula	(NH2C6)-TTTTTTTTT-TCT TCg gAA gCC AgA AAA CA	29
11	Prevotella bivia	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gAA TTg CAg ATg AAC gAT TTA gAg	33
12	Moraxella catarrhalis	(NH2C6)-TTTTTTTTT-ggT TAA TAC CCA TAA gCC CT	29
13	Prevotella disiens	(NH2C6)-TTTTTTTTT-TAA TCg ACA TTA CgT gTA ATg T	31
14	Prevotella melanogenica	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gAg ATA ATg ACg CCT TCg gg	29
15	Streptococcus anginosus	(NH2C6)-TTTTTTTTT-CgA gTg TgA gAA Tgg AAA gTT	30
16	Lactobacillus fermentus	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gAA CAC gTA TgA gAg TAA CT	29
17	Lactobacillus brevis	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gTA ACT gTT CAA ggg TTg A	28
18	Lactobacillus spp	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gAA gga TAg Agg TAg TAA CT	29
19	Lactobacillus plantarum	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gAA CAT ATC TgA gAg TAA C	28
20	Lactobacillus salvarius	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gAA CAC gAg TgA gAg TAA CT	29
21	Gardnerella vaginalis	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gCA AgC CTT TTg ggT gAg Tg	29
22	Mycoplasma hominis	(NH2C6)-TTTTTTTTT-ggA AAT gAT TgC AgA CTg ACg g	31
23	Chlamydia trachomatis	(NH2C6)-TTTTTTTTT-TAA TAC CCg CTg gAT TTg Ag	29
24	Ureaplasma urealyticum	(NH2C6)-TTTTTTTTT-ACg CTA AgA TAg gAA ATg A	28
25	Neisseria gonorrhoeae	(NH2C6)-TTTTTTTTT-AAg gCC gTT gCC AAT ATC ggC g	31
26	Bacteroides stercoris	(NH2C6)-TTTTTTTTT-TgA ATC ggA AAC ggT TCT TT	29
27	Porphyromonas asaccharolytica	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gTA gAT gCA TgA ggC TgA gA	29
28	Enterococcus faecalis	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gAA CAA ggA CgT TAg TAA CT	29
29	Fusobacterium nucleatum	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gAT AgA gAT ATT TCA gTg TCC C	31
30	Enterococcus faecium	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gTA ACT gTT CAT CCC TTg AC	29
31	Bacteroides uniformis	(NH2C6)-TTTTTTTTT-Tgg AgA CAT gTC AgC CgC AA	29
32	Bacteroides distasonis	(NH2C6)-TTTTTTTTT-TAA AgT gCg ggA CgT gTC C	28
33	Bacteroides eggerthii	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gTA gTg gAA ACA TTA CAg CC	29
34	Lactobacillus vaginalis	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gAC ATT TTA CgC TAA CCT AAg Ag	32
35	Lactobacillus gasseri	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gTg CAA ACC TAA gAg ATT Agg Ag	32
36	Escherichia coli	(NH2C6)-TTTTTTTTT-ggA Agg gAg TAA AgT TAA TAC C	31
37	Bacteroides vulgatus	(NH2C6)-TTTTTTTTT-TAA AgT Cgg gTA Tgg ATA CC	29
38	Bacteroides fragilis	(NH2C6)-TTTTTTTTT-gAT gTg gAA ACA TgT CAg Tg	29
39	Bacteroides caccae	(NH2C6)-TTTTTTTTT-ggg gAA ACC CAT ACg CCg CAA	30
40	Mobilincus mulieris	(NH2C6)-TTTTTTTTT-ggC ATg CTT TTg ggT gTg TTg	30
41	Mobilincus curtisii	(NH2C6)-TTTTTTTTT-ggC ACA gTT TTg gCT gTg TTg	30

введена декатимидиновая последовательность. Это необходимо для значительного увеличения чувствительности детекции. При этом происходит увеличение расстояния между твердой поверхностью и областью гибридизации зонда и, как следствие, облегчается гибридизация протяженного ПЦР-продукта с олигонуклеотидным зондом. Последовательности синтезированных зондов представлены в табл. 3.

Для изготовления экспериментальной партии ДНК-чипов были использованы стеклянные микроскопные слайды, содержащие на поверхности активные альдегидные группы. Для нанесения олигонуклеотидных зондов на поверхность слайдов использовали комплекс-принтер для микропечати, работающий за счет капиллярного эффекта.

Процедура изготовления ДНК-чипа включала следующие этапы:

- разведение олигонуклеотидных зондов в буфере для эффективной пришивки препаратов ДНК на поверхности активированных слайдов;
- нанесение (печать) олигонуклеотидных зондов на слайды с помощью комплекса-принтера для микропечати «ХактII» (LabNext, США);
- обработку слайдов с иммобилизованными олигонуклеотидными зондами растворами боргидрида натрия и додецилсульфата натрия для стабилизации зондов на поверхности чипа.

Для эффективного нанесения зондов на поверхность чипа был подобран оптимальный состав буфера для печати микроколичеств зондов — spotting bufer, содержащий такие компоненты, как диметил сульфоксид и глицерин, которые обеспечивают правильную морфологию образующихся спотов, хорошее качество смачивания игл робота, а также предотвращают забивание игл и исключают высыхание растворов зондов на поверхности. Также для контроля качества иммобилизации зондов на поверхности чипа в состав spotting буфера был введен «внутренний» контроль — отдельный олигонуклеотидный зонд произвольной последовательности, который в процессе гибридизации выявляли комплементарным зондом, меченным отдельным, отличным от основного, флуорофором.

Применение растворов боргидрида натрия и додецилсульфата натрия на стадии обработки слайдов способствовало стабилизации образовавшихся связей между активными группами поверхности и аминокислотной группой зонда, а также инактивации непрореагировавших активных групп и предотвращению неспецифической сорбции компонентов буфера на разных стадиях процесса.

После соответствующей инкубации излишки неиммобилизовавшихся зондов удаляли последовательной обработкой поверхности чипов. По данным

Таблица 4

Схема расположения олигонуклеотидных зондов на одном эррее ДНК-чипа

Cy5	L.GAS	E.coli	B.VULG	B. FRAG	B.CACC	M.MUL	M.CUR	Cy5
Cy5	L.GAS	E.coli	B.VULG	B.FRAG	B.CACC	M.MUL	M.CUR	Cy5
B.STER	POR.ASC	ENT.FCAL	FUS.NUC	ENT.FAEC	B.UNIF	B.DIST	B.EGG	L.VAG
B.STER	POR.ASC	ENT.FCAL	FUS.NUC	ENT.FAEC	B.UNIF	B.DIST	B.EGG	L.VAG
L.BREV	L.SPP	L.PLANT	L.SAL	G.VAG	M.HOM	CHL.TR	UR.UR	N.GON
L.BREV	L.SPP	L.PLANT	L.SAL	G.VAG	M.HOM	CHL.TR	UR.UR	N.GON
CL.RUM	STAP.AU	VEIL.PAR	PR.BIV	MOR.CAT	PR.DIS	PR.MEL	STR.ANG	L.FERM
CL.RUM	STAP.AU	VEIL.PAR	PR.BIV	MOR.CAT	PR.DIS	PR.MEL	STR.ANG	L.FERM
Cy5	ACT	PEPT.AN	STR.SPP	B.MEAR	B.OVAT	B.THET	M.GEN	Cy5
Cy5	ACT	PEPT.AN	STR.SPP	B.MEAR	B.OVAT	B.THET	M.GEN	Cy5

Примечание. ACT — Actinobacillus actinomycetemcomitans; PEPT.AN — Peptostreptococcus anaerobius; STR.SPP — Streptococcus spp; L.PLANT — Lactobacillus plantarum; B. MEAR — Bacteroides merdae; B.OVAT — Bacteroides ovatus; B.THET — Bacteroides thetaiaomicon; M. GEN — Mycoplasma genitalium; CL.RUM — Clostridium ramosum; STAP.AU — Staphylococcus aureus; VEIL.PAR — Veillonella parvula; PR.BIV — Prevotella bivia; MOR.CAT — Moraxella catarrhalis; PR.DIS — Prevotella disiens; PR.MEL — Prevotella melanogenica; STR.ANG — Streptococcus anginosus; L.FERM — Lactobacillus fermentus; L.BREV — Lactobacillus brevis; L.SPP — Lactobacillus spp; L.PLANT — Lactobacillus plantarum; L.SAL — Lactobacillus salivarius; G.VAG — Gardnerella vaginalis; M.HOM — Mycoplasma hominis; CHL.TR — Chlamydia trachomatis; UR.UR — Ureaplasma urealyticum; N. GON — Neisseria gonorrhoeae; B.STER — Bacteroides stercoris; POR.ASC — Porphyromonas asaccharolytica; ENT.FCAL — Enterococcus faecalis; FUS.NUC — Fusobacterium nucleatum; ENT.FAEC — Enterococcus faecium; B.UNIF — Bacteroides uniformis; B.DIST — Bacteroides distasonis; B.EGG — Bacteroides eggerthii; L.VAG — Lactobacillus vaginalis; L.GAS — Lactobacillus gasseri; E.COLI — Escherichia coli; B.VULG — Bacteroides vulgates; B.FRAG — Bacteroides fragilis; B.CACC — Bacteroides caccae; M.MUL — Mobilincus mulieris; M.CUR — Mobilincus curtisii; Cy5 — маркер границ чипа.

литературы, такие чипы могут храниться около 6 мес. при комнатной температуре.

Изготовленный ДНК-чип представлял собой стеклянный микроскопный слайд, содержащий 12 эрреев (от англ. *array* — ограниченная зона на слайде, стекле). Внутри каждого эррея находился набор из 41 олигонуклеотидного зонда, каждый из которых соответствует 41 патогенному, непатогенному и условно-патогенному микроорганизму. Таким образом, на одном ДНК-чипе можно было проводить одновременный анализ 12 образцов биоматериала на весь спектр возбудителей заболеваний ИППП, включавший 41 микроорганизм. Схема расположения олигонуклеотидных зондов на ДНК-чипе представлена в табл. 4.

Для сканирования полученных результатов на ДНК-чипе использовали лазерный сканер для биочипов «ScanArray» (производство «PerkinElmer», США) при активации канала Су5. Интерпретация полученных результатов осуществлялась с использованием программного обеспечения «ScanArray Express» (производство «PerkinElmer», США). За положительный результат принимали положительный сигнал, превышающий фон на 12% в трех из четырех точек, соответствующих одному зонду. Результат исследования считался достоверным, если на чипе при сканировании на канале Су5 визуально

наблюдали ярко флюоресцирующие споты в положениях, соответствующих внесенным маркерам печати (рис. 2).

Если для определенного олигонуклеотидного зонда положительный контроль имел значение ≥ 1 , результат гибридизации на чипе рассматривался как положительный для соответствующего этому зонду возбудителя.

При оценке диагностической эффективности подобранных для ДНК-чипа олигонуклеотидных зондов проводилось сравнение результатов обследования пациентов (из опытной и контрольной группы), полученных с помощью стандартных микробиологических методов и методом ПЦР, с результатами обследования тех же пациентов с помощью ДНК-чипа.

При обследовании пациентов опытной группы (с наличием воспалительных заболеваний мочеполовой сферы) стандартными методами из 100 обследованных пациентов с подозрением на наличие ИППП лишь в 12 случаях были выявлены облигатные патогенные микроорганизмы, в том числе у 1 пациента культуральным методом была выявлена *Neisseria gonorrhoeae*, в 9 клинических образцах методом ПЦР была выявлена *C. trachomatis* и в 2 случаях — также при использовании метода ПЦР — *M. genitalium*. У остальных пациентов выявлялись условно-патогенные и непатогенные микроорганизмы. При

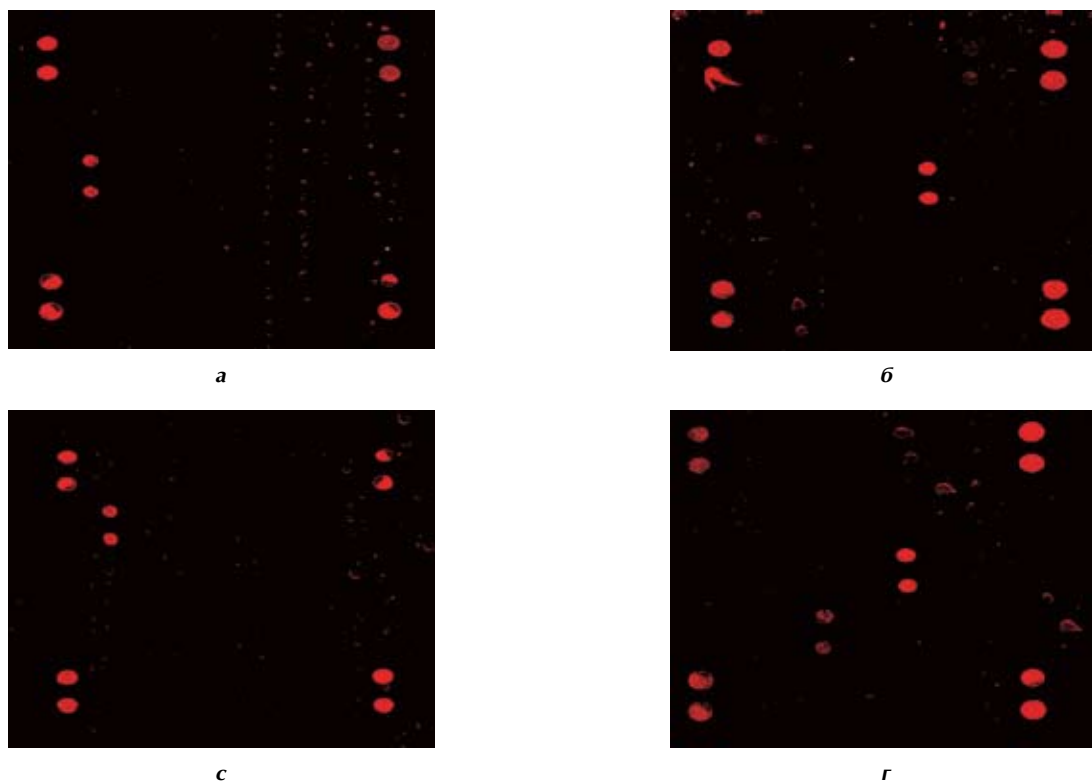


Рис. 2. Примеры гибридизационных профилей ряда микроорганизмов на ДНК-чипе: а — *Lactobacillus spp*; б — *Mycoplasma hominis*; в — *Porphyromonas asaccharolytica*; г — *Mycoplasma hominis* и *Prevotella bivia*

этом наиболее часто обнаруживались: *E. coli* (у 71% пациентов), *Enterococcus faecalis* (у 69%), *Bacteroides vulgates* (у 37%), *Lactobacillus fermentum* (у 35%), *U. Urealyticum* (у 29%), *Bacteroides dastasonis* (у 26%), *Bacteroides caccae* (у 21%), *Fusobacterium nucleatum* (у 16%), *Gardnerella vaginalis* (у 10%). Остальные микроорганизмы встречались реже (от 0 до 8%).

В контрольной группе чаще обнаруживали непатогенные микроорганизмы: *Lactobacillus vaginalis* (у 94% пациентов), *Lactobacillus fermentum* (у 70%), *Lactobacillus brevis* (у 64%), *Lactobacillus salivarius* (у 58%), *Lactobacillus plantarum* (у 54%), *Lactobacillus gasseri* (у 34%). Из наиболее часто встречавшихся условно-патогенных микроорганизмов выявляли: *Gardnerella vaginalis* (у 28% пациентов), *Fusobacterium nucleatum* (у 22%), *Enterococcus faecalis* (у 18%), остальные микроорганизмы регистрировали реже.

При исследовании биологического материала пациентов опытной группы с помощью экспериментального ДНК-чипа удалось идентифицировать 41 микроорганизм, включая труднокультивируемые анаэробные бактерии. Спектр выявляемой микрофлоры составили патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, а также микроорганизмы, входящие в нормальный состав микробиоценоза влагалища.

Из 100 обследованных пациентов опытной группы (лица с подозрением на наличие ИППП) лишь у 12 были выявлены облигатные патогенные микроорганизмы, в том числе у 1 пациента была выявлена *Neisserria gonorrhoeae*, в 9 клинических образцах была выявлена *C. trachomatis* и в 2 случаях — *M. genitalium*. У остальных пациентов выявлялись условно-патогенные и непатогенные микроорганизмы. При этом наиболее часто обнаруживали: *Lactobacillus spp.* (у 85% пациентов), *Lactobacillus gasseri* (у 38%), *Gardnerella vaginalis* (у 36%), *Peptostreptococcus anaerobius* (у 20%), *Mobiluncus mulieris* (у 19%), *Lactobacillus brevis* (у 15%), *Lactobacillus plantarum* (у 15%), *Lactobacillus salivarius* (у 13%), *Lactobacillus vaginalis* (у 13%), *Prevotella melanogenica* (у 12%), *Fusobacterium nucleatum* (у 11%), *Prevotella bivia* (у 10%), *Streptococcus anginosus* (у 10%), *U. urealyticum* (у 9%), *M. hominis* (у 9%). Остальные микроорганизмы встречались реже (от 0 до 8%).

У пациентов контрольной группы с помощью ДНК-чипа чаще обнаруживали непатогенные микроорганизмы: *Lactobacillus spp.* (у 32%), *Lactobacillus gasseri* (у 13%), *Lactobacillus brevis* (у 11%). Остальные микроорганизмы, в том числе условно-патогенные, регистрировали значительно реже (0—7%).

На основе анализа результатов, полученных при исследовании 150 образцов биоматериала от пациентов с подозрением на заболевания мочеполовой сферы и здоровых лиц, была оценена чувствительность и специфичность подобранных для создания ДНК-чипа олигонуклеотидных зондов; чувствитель-

ность определения микроорганизмов на ДНК-чипе оценивали отдельно для группы патогенных, непатогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Установлено, что для группы патогенных микроорганизмов (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и *M. genitalium*) чувствительность исследования с помощью ДНК-чипа составляла 100%. Для непатогенных микроорганизмов, представленных микроорганизмами рода *Lactobacillus*, чувствительность составляла также 100%, за исключением *Lactobacillus fermentum*. Для данного микроорганизма чувствительность исследования составляла 30%.

В группе условно-патогенных микроорганизмов 100% чувствительность определена для *M. hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melanogenica*, *Prevotella bivia*, *Streptococcus anginosus*, *Veillonella parvula*, *Peptostreptococcus anaerobius* и *Moraxella catarrhalis*. Для *U. urealyticum* чувствительность составила 70%, для остальных микроорганизмов — менее 50%. Подобные значения низкой чувствительности выявления микроорганизмов в клиническом материале пациентов на ДНК-чипе для ряда условно-патогенных микроорганизмов могут быть объяснены недостаточным количеством биоматериала, полученного от пациентов на этапе забора биоматериала и/или выделения бактериальной ДНК, а также недостаточным количеством амплифицированного продукта на этапе амплификации фрагментов бактериальной ДНК.

Показатель клинической специфичности оценивался только по отношению к патогенным микроорганизмам (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и *M. genitalium*), обнаруженным у ряда пациентов с подозрением на наличие ИППП и не обнаруженным у пациентов из группы здоровых. В связи с тем что результаты идентификации патогенных микроорганизмов на ДНК-чипе полностью совпали с результатами, полученными микробиологическими методами и методом ПЦР, их специфичность была оценена как 100%.

Поскольку непатогенные и условно-патогенные микроорганизмы идентифицировались с помощью всех примененных методов исследования как в группе пациентов с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, так и в контрольной группе, интерпретация специфичности определения данных микроорганизмов на ДНК-чипе представляла затруднения. При дальнейшем проведении исследований для оценки специфичности определения непатогенных и условно-патогенных микроорганизмов на ДНК-чипе необходимы дополнительные исследования с использованием культур микроорганизмов, содержащих или не содержащих определенных вид возбудителя.

Таким образом, в результате проведенных исследований был проведен подбор видоспецифичных олигонуклеотидных зондов для видовой идентифи-

кации спектра патогенных, непатогенных и условно-патогенных микроорганизмов мочеполовой сферы, включавшего 41 микроорганизм; осуществлен синтез олигонуклеотидных зондов с использованием метода твердофазного автоматизированного амидофосфитного синтеза; с использованием подобранных олигонуклеотидных зондов изготовлена экспериментальная партия ДНК-чипов, позволяющих одновременно выявлять патогенные, непатогенные и условно-патогенные микроорганизмы мочеполовой сферы. При оценке чувствительности и специфичности подобранных для создания ДНК-чипа олигонуклеотидных зондов установлена высокая (100%) чувствительность и специфичность выявления трех патогенных микроорганизмов (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и *M. genitalium*); высокая (100%) чувствительность выявления ряда непатогенных (*Lactobacillus spp.*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus vaginalis*) и условно-патогенных микроорганизмов (*M. hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides eggertii*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melanogenica*, *Prevotella bivia*, *Streptococcus anginosus*, *Veillonella parvula*, *Peptostreptococcus anaerobius* и *Moraxella catarrhalis*) и невысокая (ниже 70%) чувствительность выявления других микроорганизмов, представленных на чипе (в том числе *U. urealyticum* и др.), что могло объясняться погрешностями, допущенными на разных этапах испытания экспериментальной партии ДНК-чипов (недостаточным количеством биоматериала, полученного от пациентов на этапе забора биоматериала и/или выделения бактериальной ДНК, недостаточным количеством амплифицированного продукта на этапе амплификации фрагментов бактериальной ДНК). Определение специфичности выявления непатогенных и условно-патогенных микроорганизмов путем анализа на ДНК-чипе образцов

клинического материала представляло затруднения, так как данные микроорганизмы встречались как у лиц с ИППП, так и у здоровых пациентов. При оценке специфичности определения непатогенных и условно-патогенных микроорганизмов на ДНК-чипе необходимы дополнительные исследования с использованием культур микроорганизмов, содержащих или не содержащих определенный вид возбудителя.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» Г.А. Шипулину, М.Л. Маркелову, Т.А. Чекановой за помощь в подборе олигонуклеотидных зондов и изготовлении экспериментальной партии ДНК-чипа, а также сотруднику ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» С.А. Полевщиковой за проведение обследования пациенток опытной и контрольной групп микробиологическими методами.

Литература

1. Воронова О.А., Герасимова Н.М., Вишневская И.Ф., Кобенко Э.Г. Клинико-эпидемиологические особенности хронического аэробного вагинита. Актуальные вопросы терапии инфекций, передаваемых половым путем, и дерматозов. Екатеринбург, 2002. С. 58—59.
2. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. С. 364.
3. Рахматулина М.Р., Фриго Н.В., Цыликова Н.Н., Шаталова А.Ю., Лихарева В.В. Инновационные технологии в диагностике и выборе лечения воспалительных заболеваний мочеполовой сферы // Вестн. дерматол. и венерол. 2008. Т. 5. С. 77—82.
4. Schena M., Heller R., Theriault T. et al. Microarrays: biotechnology's discovery platform for functional genomics // Trends In Biotech. 1998. Vol. 16. P. 301—306.
5. Bubendorf L. High-throughput microarray technologies: from genomics to clinics // Eur. Urol. 2001. Vol. 40. № 2. P. 231—238.
6. van Berkum N.L., Holstege F.C. DNA microarrays: raising the profile // Curr. Opin. Biotechnol. 2001. Vol. 12. P. 48—52.
7. Lysov Y.P., Florentiev V.L., Khorlin A.A. et al. Proc. USSR Acad. Sci. 1988. Vol. 303. P. 1508—1511.
8. Hughes T.R., Shoemaker D.D. DNA microarrays for expression profiling // Curr. Opin. Chem. Biol. 2001. Vol. 5. P. 21—25.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА И СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ В ПРОСТАТИЧЕСКОМ ВЕНОЗНОМ СПЛЕТЕНИИ У МУЖЧИН С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

А.В. РЕЗАЙКИН

EFFICACY OF COMPLEX ULTRASONIC DIAGNOSTICS OF SMALL PELVIS ORGANS AND HEMODYNAMICS CONDITION IN THE PROSTATIC VENOUS PLEXUS IN MEN WITH INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES OF UROGENITAL ORGANS

A. V. REZAIKIN

Об авторах:

А.В. Резайкин, заведующий отделением ультразвуковой диагностики, ГУ «Городская поликлиника № 220» Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н.

Приведены результаты комплексной ультразвуковой оценки органов малого таза и состояния гемодинамики в простатическом венозном сплетении у 8100 мужчин с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовых органов. Ультразвуковое исследование проведено с использованием трех режимов: В-режима для получения серошкального изображения, режима цветового доплеровского картирования и режима импульсного доплера. Выявлены 4 патологических типа изменений кровотока в простатическом сплетении в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых органов у мужчин, режимы ультразвукового исследования, патологические типы изменений кровотока, простатическое венозное сплетение.

The article describes the results of complex ultrasonic assessment of small pelvis organs and hemodynamics condition in the prostatic venous plexus in 8,100 men with infectious and inflammatory diseases of urogenital organs. An ultrasonic examination was performed in three modes: B-mode to get grayscale images, 2 – color Doppler mapping and 3 – pulse Doppler mode. Four types of pathologic changes in the blood flow in the prostatic plexus were discovered depending on the intensity of the inflammatory process.

Key words: infectious and inflammatory diseases of urogenital organs in men, ultrasonic examination modes, pathologic changes in the blood flow, prostatic venous plexus.

За период 2003—2007 гг. показатели заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), по данным официальной государственной статистики, снизились, однако в некоторых регионах Российской Федерации сохраняются повышенные показатели заболеваемости хламидийной инфекцией [6].

Известно, что больные, страдающие или перенесшие ИППП, относятся к группе риска по развитию патологии в предстательной железе. Установлено, что после 30 лет простатитом страдают около 30% мужчин, после 40 лет — 40%, после 50 лет —

50%. В России хроническим простатитом страдают до 35% мужчин трудоспособного возраста, у 7—36% больных он осложняется везикулитом, эпидидимитом, расстройствами мочеиспускания, репродуктивной и половой функций [1,3,4,7].

Показано, что урогенитальные инфекции (УГИ) приводят к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), течение которых осложняется за счёт снижения скорости кровотока при расширении вен мочеполового сплетения и венозном застое [2, 5].

В этой связи целесообразно использование ультразвукового сканирования и изучение гемодинамики в простатическом венозном сплетении у больных с ВЗОМТ, возникающими на фоне УГИ.

Цель исследования — оценка эффективности комплексной ультразвуковой диагностики заболеваний органов малого таза и гемодинамики в простатическом венозном сплетении у мужчин, страдающих бактериальными УГИ.

Материалы и методы

За период 1999—2008 гг. в отделении ультразвуковой диагностики городской поликлиники № 220 были обследованы 8100 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет.

Больные были направлены из различных учреждений Москвы дерматовенерологами, занимающимися патологией мочеполовых органов у мужчин. Группу сравнения составили 40 практически здоровых мужчин.

Исследования проводили на ультразвуковых сканерах Voluson 730 Expert, Voluson 730 PRO, HDI 3500 с применением эндокавитального датчика 7—9 МГц. При этом использовали три режима исследования: 1) В-режим — для получения серошкального изображения; 2) режим цветового доплеровского картирования (ЦДК); 3) режим импульсного доплера.

У всех больных установлены бактериальные урогенитальные инфекции: у 29,7% — хламидиоз, у 40,2 — уреаплазмоз, у 20,4 % — микоплазмоз, у 9,7 % — их сочетание.

Результаты и обсуждение

Большинство больных (79,6%) предъявляли характерные жалобы в различных сочетаниях: дискомфорт и боли внизу живота, в некоторых случаях с иррадиацией в органы мошонки, жжение и зуд в уретре, наличие выделений из уретры, дизурические явления, снижение либидо, нарушение эректильной и репродуктивной функций.

Жалоб не было у 20,4 % мужчин, их обследовали по настоянию половых партнеров, при обследовании у которых в мазках из уретры обнаружено увеличенное количество лейкоцитов (15—20) в поле зрения. В секрете предстательной железы количество лейкоцитов превышало в различной степени выраженности нормальные величины у всех обследованных.

У лиц группы сравнения при трансректальном сканировании в В-режиме предстательная железа имела правильную форму, нормальный объем (15—20 см³) с сохраненной внутрижелезистой дифференциацией. Семенные пузырьки — одинаковые по размеру, толщиной до 10 мм, с неутолщенными стенками и анэхогенным секретом. Ширина вен простатического сплетения составляла в среднем 2 мм. В режиме ЦДК вены были проходимы, спонтанный кровоток сохранен. В режиме импульсного доплера скорость кровотока составила 8—11 см/с, кровоток был монофазным, связанным с актом дыхания.

В 89,96% случаев при трансректальном ультразвуковом исследовании в В-режиме были выявлены диффузные или очаговые изменения структуры предстательной железы, нарушающие внутрижелезистую дифференциацию органа, и структурные изменения семенных пузырьков. Размеры железы и семенных пузырьков существенно изменялись в зависимости от выраженности «застойных явлений» секрета.

Кистозные изменения семенного бугорка были выявлены у 10,04% пациентов, у большинства из них эти изменения сопровождались перифокальным воспалением везикул.

Фиброзные изменения в периуретральной и железистых зонах предстательной железы в различной степени выраженности были обнаружены у 29,6 % пациентов. Из них у 17,9% фиброзные изменения

Ультразвуковые признаки воспалительного процесса в предстательной железе и изменённого кровотока в простатическом сплетении

Режим и область исследования	Признаки	Характеристика	
В-режим предстательная железа	Структура	Диффузные или очаговые изменения, фиброзные изменения в периуретральных и железистых зонах, «акустическая тень»	
	Размер	Изменён	
	Внутрижелезистая дифференциация	Нарушена	
Семенные пузырьки	Ширина	Более 15 мм	
	Толщина стенки	Стенка утолщена	
	Секрет	Гипоэхогенный	
Простатическое сплетение	Ширина вен	6—12 мм	
	ЦДК	Вены	Проходимы
Импульсный доплер Кровоток	Спонтанный кровоток	Отсутствует	
	Скорость	Фазность	4—25 см/с
		Связь с актом дыхания	Однонаправленная, двунаправленная, псевдопульсация
			Отсутствует

сопровождались наличием «акустической тени», что трактовалось нами как формирование вторичных кальцинатов и косвенно свидетельствовало о выраженности поствоспалительных изменений.

Проведена оценка ширины просвета вен простатического сплетения в В-режиме (1-й режим). Расширение вен различной степени выраженности было выявлено у 79,6% пациентов, в то же время у 20,4% больных ширина просвета вен была до 2 мм, т. е. не отличалась от таковой у лиц группы сравнения (рис. 1).

В режиме ЦДК (2-й режим) оценивали проходимость вен и наличие спонтанного кровотока, а в им-

пульсном режиме (3-й режим) — скоростные и спектральные характеристики кровотока.

У 20,4 % пациентов вены были проходимы, сохранялся спонтанный монофазный кровоток, связанный с актом дыхания. Средняя скорость кровотока составила 8,5 см/с. У пациентов, не предъявлявших жалобы, во 2-м и 3-м режимах исследования показатели были такими же, как и у лиц группы сравнения (рис. 2).

В режиме ЦДК у всех пациентов, предъявлявших жалобы (79,6%), проходимость вен была сохранена. Из них у 15,1% — спонтанный кровоток не определялся, а просвет вен в простатическом сплетении был резко расширен (от 6 до 12 мм), что свидетельствовало о венозном застое в малом тазу (рис. 3). У остальных 84,9% больных с расширением просвета вен спонтанный кровоток сохранялся, что позволяло использовать 3-й режим исследования для оценки изменений фазности и скорости кровотока. Изменение скорости кровотока было выявлено у 95,5 % пациентов. У 69,8% из них было зарегистрировано увеличение скорости до 12—18 см/с, у 30,2% — незначительное снижение скорости кровотока до 2—7 см/с.

При увеличении скорости кровотока (до 25 см/с) у 89,6 % больных определялся однонаправленный, псевдопульсирующий тип кровотока без взаимосвязи с актом дыхания. Этот тип кровотока обнаруживался у больных с активным воспалительным процессом (рис. 4).

Двунаправленный, псевдопульсирующий кровоток, не связанный с актом дыхания и сопровождавшийся незначительным увеличением скорости венозного оттока до 16 см/с, выявлялся у 10,4% больных. Этот тип кровотока определялся у больных с активным воспалительным процессом в сочетании с клапанной недостаточностью вен.

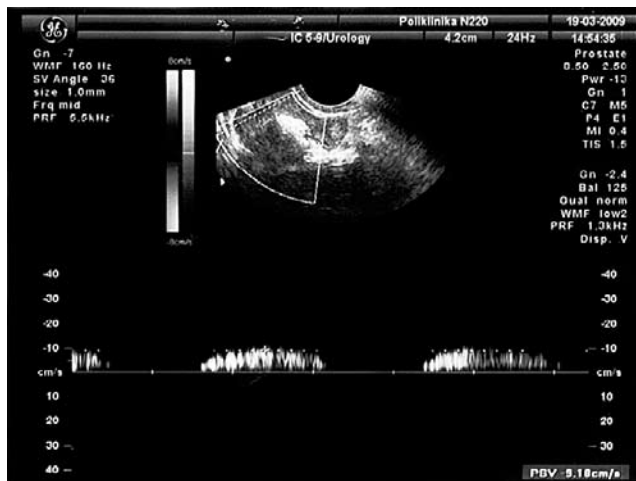


Рис. 1. Простатическое венозное сплетение расширено до 3 мм, скорость оттока сохранена, псевдопульсации нет. В железе преобладают поствоспалительные изменения с формированием вторичных кальцинатов в левой доле



Рис. 2. Простатическое венозное сплетение не расширено, скорость оттока сохранена, псевдопульсации нет



Рис. 3. Простатическое венозное сплетение расширено до 9 мм, преобладает венозаст. Застойно-воспалительные изменения секрета предстательной железы. Инфильтративные изменения предстательной железы на фоне венозного застоя в малом тазу

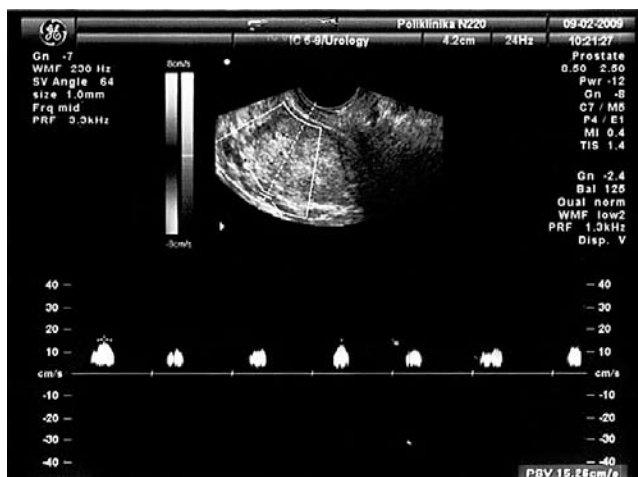


Рис. 4. Простатическое венозное сплетение расширено до 6 мм, скорость оттока увеличена до 16 см/с, однонаправленный кровоток, отсутствует взаимосвязь с актом дыхания, определяется псевдопульсация. Воспалительные изменения периуретральных желез предстательной железы с признаками диффузного распространения воспаления



Рис. 5. Простатическое венозное сплетение расширено до 4 мм, вены проходимы, кровоток соответствует слабовыраженному воспалительному процессу

На фоне однонаправленного кровотока у 30,2% больных определялась слабовыраженная псевдопульсация без четкой взаимосвязи с актом дыхания, при этом скорость кровотока составляла от 4 до 7 см/с. Этот тип кровотока наблюдался у пациентов в стадии стихания воспалительного процесса (рис. 5).

Заключение

Комплексное ультразвуковое исследование органов малого таза и простатического венозного сплетения в трех режимах позволило выявить у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовых органов 4 патологических типа изменений гемодинамики и состояния вен: 1-й тип кровотока — варикозное расширение вен с отсутствием спонтанного кровотока (венозный застой); 2-й тип — однонаправленный, псевдопульсирующий кровоток, не связанный с актом дыхания, с увеличенной скоростью оттока до 20—25 см/с; 3-й тип — двунаправленный псевдопульсирующий кровоток, не связанный с актом дыхания, с увеличенной скоростью венозного оттока до 16 см/с; 4-й тип — однонаправленный кровоток со слабовыраженной псевдопульсацией без четкой взаимосвязи с актом дыхания при незначительно сниженной скорости до 4—7 см/с (см. таблицу).

Установлено, что расширение вен у больных с наличием инфекционно-воспалительного процесса в мочеполовых органах сочетается с повышением ско-

рости венозного кровотока и обязательным изменением его параметров (доплеровский спектр) в зависимости от активности воспаления. Возможно, это объясняется усилением притока артериальной крови в очаг воспаления, которая частично сбрасывается в артериовенозные анастомозы, тем самым повышая скорость кровотока в венах, что может иметь патогенетическое значение для развития ВЗОМТ.

Литература

1. Васильев М.М., Белавин А.С., Ракчеев А.П., Мандель А.Ш. Этиопатогенез и лечение хронического простатита // Вестн. дерматол. и венерол. 1991. № 6. С. 19—23.
2. Васильев М.М., Абудуев Н.К., Лелюк В.Г., Резайкин А.В., Рассказов Д.Н. Клинико-ультразвуковая оценка венозного кровообращения в простатическом и лозовидном сплетениях при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовых органов у мужчин // Вестн. дерматол. и венерол. 2000. № 3. С. 43—45.
3. Думченко В.В. Клинико-диагностическое значение цитокинового статуса спермоплазмы при хроническом простатите, обусловленном инфекциями, передаваемыми половым путем: Автореф. диссертации канд. мед. наук. М., 2006. 21 с.
4. Ковалёв Ю.Н., Ильин И.И.П., Зиганшин О.Р., Ковалёв А.Ю. К клиническим особенностям к патогенезу хронического простатита // Вестн. дерматол. и венерол. 1995. № 2. С. 50—52.
5. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путём / Под ред. Ю.С. Бутова. М.: Медицина, 2002. С. 322.
6. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики // Вестн. дерматол. и венерол. 2008. № 5. С. 8—18.
7. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический урогенитальный простатит. М.: Медицина, 1998. С. 25—37

И.А. ЧИСТЯКОВА, И.Н. АВДИЕНКО, А.А. ГРЕЧАНАЯ
I.A. CHISTYAKOVA, I.N. AVDIENKO, A.A. GRECHANAYA

Об авторах:

И.А. Чистякова, ведущий научный сотрудник, к.м.н.

И.Н. Авдиенко, врач-дерматовенеролог.

А.А. Гречаная, мл.научный сотрудник ФГУ ГНИЦД Росмедтехнологий

Пустулезный псориаз Цумбуша (рис. 1, 2)

Центрбежная эритема Дарье (рис. 3)

Себорейная пузырьчатка (рис. 4, 5)

Пузырчатка глаз, или рубцующий пемфигоид Лёвёра (рис. 6, 7)

Т-клеточная лимфома кожи (рис. 8)

В-клеточная лимфома (рис. 9)

Генерализованный саркоидоз с поражением кожи и легких (рис. 10—14)



Рис. 1. Пустулезный псориаз Цумбуша



Рис. 2. Пустулезный псориаз Цумбуша



Рис. 3. Центрбежная эритема Дарье



Рис. 4. Себорейная пузырьчатка



Рис. 5. Себорейная пузырьчатка



Рис. 8. Т-клеточная лимфома кожи



Рис. 6. Пузырчатка глаз, или рубцующий пемфигоид Левера



Рис. 7. Пузырчатка глаз, или рубцующий пемфигоид Левера



Рис. 9. В-клеточная лимфома



Рис. 10. Генерализованный саркоидоз с поражением кожи и легких



Рис. 11. Генерализованный саркоидоз с поражением кожи и легких



Рис. 13. Генерализованный саркоидоз с поражением кожи и легких



Рис. 12. Генерализованный саркоидоз с поражением кожи и легких



Рис. 14. Генерализованный саркоидоз с поражением кожи и легких

РОЛЬ КЛАССИФИКАЦИИ ФОТОТИПОВ КОЖИ ПРИ ВЫБОРЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФОТОТЕРАПИИ

В.В. ВЛАДИМИРОВ

CLASSIFICATION OF SKIN PHOTOTYPES FOR ADMINISTRATION OF AN EFFICIENT PHOTOTHERAPY

V.V. VLADIMIROV

Об авторах:

В.В. Владимирцов, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГУ «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», д.м.н., профессор

В работе приводятся сведения об ультрафиолетовом излучении и воздействии его на кожу человека. Представлены классификации типов кожи, применяемые в ряде зарубежных стран. На основании анализа данных литературы и собственных наблюдений предложено ввести новый термин — фототип кожи и выделить 3 фототипа кожи в зависимости от реакции кожи на ультрафиолетовое (солнечное) излучение с учетом дополнительных критериев цвета волос и глаз.

Ключевые слова: кожа, фототип, рациональная фототерапия,

The article provides data on ultrasonic radiation and its effect on the human skin. Classifications of skin types applied in a number of foreign countries are given. Based on the review of literature and author's own observations, the author introduces a new term — "skin phototype," and suggests dividing the skin into three types depending on the skin reaction to ultrasonic (solar) radiation taking into account such additional criteria as the hair and eye color.

Key words: skin, phototypes, efficient phototherapy

Энергия Солнца с древних времен применялась в лечении кожных болезней. Уже давно известно, что при некоторых дерматологических заболеваниях отмечается улучшение в летнее время и ухудшение — зимой. Причиной этого благотворного влияния Солнца в основном является УФ-излучение.

УФ-лучи являются составляющей спектра солнечного излучения, достигающей поверхности земли наряду с видимым светом и ИК-излучением.

Доля УФ-лучей в солнечном спектре составляет 10%, видимого света — 40% и инфракрасного излучения — 50%.

УФ-лучи на шкале электромагнитных волн занимают промежуточное положение между рентгеновскими лучами и видимым спектром.

УФ-лучи подразделяют на три диапазона:

- коротковолновые ультрафиолетовые лучи УФЦ (UVC) — 100—280 нм;
- средневолновые ультрафиолетовые лучи УФС (UVB) — 280—320 нм;
- длинноволновые ультрафиолетовые лучи УФА (UVA) — 320—400 нм.

УФ-излучение как наиболее биологически активная составная часть солнечных лучей ис-

пользуется для лечения больных с кожными болезнями уже более столетия. В лечении кожных заболеваний используют УФА и УФС диапазоны излучения.

Искусственные источники УФ-излучения начали применяться в терапии в начале 20-х годов XX века. Научные исследования последних лет позволили из широкого спектра УФ-излучения выделить узкие диапазоны волн.

Проникающая способность того или иного излучения через кожу человека зависит от длины волны, что имеет первостепенное значение в назначении лечения различных кожных болезней, когда патологический процесс локализуется в том или ином слое кожи или подкожной жировой клетчатки. Так средневолновые УФ-лучи проникают через роговой слой и достигают шиповатого слоя эпидермиса, длинноволновые УФ-лучи, проникая через эпидермис, достигают сосочкового и сетчатого слоев дермы, а ИК-лучи, проходя через эпидермис и дерму, достигают подкожной жировой клетчатки.

Ответными реакциями кожи как первого органа, на который попадает УФ-излучение, являются отек, гиперемия, гиперпигментация, фотостарение и фотоканцерогенез. Отек, гиперемия появляются через 4—6 ч. после пребывания на солнце. Гиперпигментация кожи (загар) развивается позже — через 12—24 ч.

Наибольшее внимание необходимо уделять фотостарению кожи и фотоканцерогенезу, которые развиваются при неоднократных воздействиях на кожу УФ-излучения спустя несколько месяцев или лет.

Клинически фотостарение кожи характеризуется следующими признаками: кожа приобретает желтый цвет, появляются неравномерная пигментация (гипо- и гиперпигментированные участки кожи), телеангиэктазии, морщины, сухость кожи, наблюдаются утолщение кожи, потеря ее тургора, эластичности, огрубение.

Чувствительность кожи человека к УФ-лучам у разных лиц неодинакова: у одних — появляется краснота, а загара не бывает, у других — сначала проявляется краснота, а затем загар, у третьих — сразу загар. У ряда лиц невозможно выявить реакцию кожи в связи с большой степенью ее пигментации.

Оценка состояния кожи и ее чувствительности к УФ-излучению позволяет определить безопасную рациональную тактику проведения фототерапии или получения загара в соляриях.

В настоящее время нет общепризнанной классификации типов кожи. Большую путаницу внесли в этот вопрос многочисленные фирмы, выпускающие аппаратуру для загара и предлагающие вводить в оборот непонятные термины и определения на реакцию кожи от воздействия солнечных лучей.

Одни фирмы пишут, что на основе дерматологических исследований и меланотестов определены 4 типа кожи:

- тип первый кельтский;
- тип второй светлокожий европеец;
- тип третий темнокожий европеец;
- тип четвёртый средиземноморский.

Другие фирмы в своих рекомендациях по определению типа кожи приводят другую классификацию:

- тип кожи I кельтский;
- тип кожи II нордический или светлокожий европеец;
- тип кожи III среднеевропейский или смешанный;
- тип кожи IV среднеземноморский или южно-европейский.

Совершенно непонятно: откуда появились эти термины? Ни производители, ни фирмы, которые регистрировали и продают аппаратуру для загара, не могут объяснить происхождение вышеназванных терминов. Например: термин «кельтский тип кожи». Известно, что кельты населяли территорию в районе бассейна реки Рейн и верховьев Дуная на рубеже с I века до нашей эры до 5 века нашей эры, а позднее расселились на территории современных Франции, Бельгии, Швейцарии, юга и запада Германии, Австрии, северной Италии, северной и западной Испании, Британских островов, Чехии, Западной Украины, Венгрии и Болгарии.

Непонятно, почему применяется термин «кельтский» для всего современного населения Европы

и тем более к населению России, где кельты не проживали? Также непонятны и другие термины в приведенных выше классификациях.

Дерматологами ряда стран предложено несколько классификаций типов кожи. Такие классификации имеются в США, Германии, Австралии, Японии и ряде других стран.

Отдел дерматологии Гарвардской медицинской школы из США [1] предложил выделить 6 типов кожи (I—VI) в зависимости от особенностей возникновения покраснения кожи (эритемы) и загара при пребывании на солнце, которые устанавливали при опросе пациента при I—IV типе, а также от степени пигментации, определяемой при осмотре пациента при V—VI типе:

I тип — эритема без пигментации;

II тип — эритема, а затем пигментация слабой степени выраженности;

III тип — иногда проявляется эритема, а затем легкая пигментация;

IV тип — пигментация без предшествующей эритемы;

V тип — пигментированная кожа;

VI тип — черная кожа.

Приведенная выше классификация, на которую ссылаются многие ученые, в том числе и в Европе, по моему мнению, неприменима для России, географическая зона которой расположена севернее, где, в отличие от США, солнечная радиация значительно меньше и население имеет белый цвет кожи.

По общепринятой классификации типов кожи в Германии выделяют 4 типа кожи:

I тип — голубые глаза, много веснушек, рыжие волосы, очень светлая кожа;

II тип — голубые/зеленые/серые глаза, немногочисленные веснушки, светлые/коричневые волосы, светлая кожа;

III тип — серые/коричневые глаза, веснушки отсутствуют, темно-блондиновый до коричневого цвет волос, светлая или светло-коричневая кожа;

IV тип — темные глаза, веснушки отсутствуют, темно-коричневый цвет волос, светло-коричневая кожа.

В той же Германии G. Steigleder [2], придерживаясь классификации Гарвардской медицинской школы, но с определенными дополнениями и примечаниями, выделяет 6 типов кожи:

I тип — эритема без пигментации; люди кельтского типа кожи со светлыми волосами, голубыми глазами, рыжими волосами и веснушками. Не подвергавшаяся облучению кожа остается белой;

II тип — эритема, а затем пигментация слабой степени выраженности; аналогичный вариант типа кожи, как I тип, но не так резко выраженный, часто коричневые глаза;

III тип — иногда эритема, а затем легкая пигментация; обычный вариант. Наблюдается у людей, имеющих белую кожу;

IV тип — пигментация без предшествующей эритемы; люди с белой или слегка пигментированной

кожей, темными глазами и темными волосами, жители южных стран;

V тип — пигментированная кожа; темнокожие люди, кожа которых не имеет способности реагировать на УФ-излучение;

VI тип — черная кожа: чернокожие.

Еще в 80-е годы прошлого столетия, когда в нашей стране стала изучаться и внедряться фотохимиотерапия (ПУВА), мы при исследовании воздействия УФ-излучения на кожу брали за основу классификацию типов кожи отдела дерматологии Гарвардской медицинской школы и практически у 30% пациентов не смогли правильно определить тип кожи. Пациенты не всегда могли точно ответить, какой интенсивности загар появляется у них после эритемы, так как одни загорали на солнце больше, другие меньше, а третьи никогда не загорали [3]. Исходя из вышеизложенного и более чем 30-летнего опыта работы в области фототерапии хронических дерматозов и изучения влияния УФ-излучения на кожу, представляется целесообразным разделять всех людей по характеру реакции кожи на солнечное излучение на три группы: 1-я группа — лица, у которых появляется эритема без пигментации; 2-я группа — лица, у которых появляется эритема с последующей пигментацией; 3-я группа — лица, у которых появляется пигментация без эритемы [4].

В соответствии с этим ввести такое понятие как *фототип кожи*, т. е. реагирование кожи на солнечное (ультрафиолетовое) облучение в виде эритемы и гиперпигментации с выделением 3 фототипов с уточняющими характеристиками по цвету глаз, волос [5]:

1-й фототип кожи — возникновение эритемы без пигментации (наблюдается у людей со светлыми и рыжими волосами, белой кожей с веснушками, голубыми глазами);

2-й фототип кожи — возникновение эритемы с последующей пигментацией (наблюдается у людей с русыми или каштановыми волосами, смуглой кожей, карими глазами);

3-й фототип кожи — возникновение пигментации без эритемы (наблюдается у людей с каштановыми или черными волосами, смуглой кожей, карими или черными глазами).

Данная классификация более соответствует всем параметрам, применимым к особенностям цвета кожи, глаз и волос населения России и ее географического положения.

1-й фототип кожи соответствует I и II типам классификации кожи, предложенной Гарвардской меди-

цинской школой; 2-й фототип кожи — III типу кожи; 3-й фототип кожи — IV типу кожи. Лиц, имеющих пигментированную кожу (V и VI типы кожи), можно отнести к 3-му фототипу кожи.

Безопасная и рациональная фототерапия в медицинской практике основывается на учете 3 критериев:

- 1) определения фототипа кожи;
- 2) измерения интенсивности излучения;

3) опеределение дозы УФ-излучения с учетом оценки минимальной фотоэритемной или фототоксической дозы.

УФ-излучение в современных медицинских приборах строго контролируется и измеряется в мВт/см². Для этого существуют приборы (УФ-метры, вариоконтроль), измеряющие интенсивность излучения ламп в различных диапазонах УФ-спектра.

Для учета отпускаемых процедур введена единица — доза облучения, измеряемая в Дж/см². Она зависит от интенсивности излучения ламп и времени облучения.

В соляриях контроль УФ-излучения проводится только по времени облучения и возлагается на администратора косметического салона, который теоретически должен следить за временем работы ламп в соляриях, постоянно проводить коррекцию времени облучения клиентов солярия в зависимости от длительности работы ламп и проводить их замену по истечении определенного срока их использования.

Неправильно подобранная доза УФ-излучения или превышение времени пребывания под воздействием УФ-лучей может на первых этапах привести к возникновению фотодерматитов, а в дальнейшем — к преждевременному старению кожи и появлению рака кожи.

Литература

1. Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Tanenbaum L., Pathak M.A. Photochemotherapy of Psoriasis with Oral Methoxypsoralen and Long-wave Ultraviolet Light // *New Eng. J. Med.* 1974. Vol. 291. P. 1207.
2. Steigleder G.K. Therapie Hautkrankheiten. Georg Thieme Verlag. 1986, Ultravioletstrahlen, S. 44—48
3. Владимиров В.В. О принципах фотохимиотерапии и определении начальной дозировки длинноволновых ультрафиолетовых лучей при лечении методом фотохимиотерапии (ПУВА) // *Вестн. дерматол. и венерол.* 1981. № 1. С. 19—24.
4. Meyer A.E.H., Seitz E.O. Ultraviolette Strahlen. Berlin, 1949.
5. Владимиров В.В. Новые возможности применения различных видов фотохимиотерапии хронических дерматозов в сочетании с системными и местными препаратами // *Медицинский совет.* 2008. № 7—8. С. 11—17.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ ЭКСИМЕРНЫМ ЛАЗЕРОМ

Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ, В.А. ВОЛНУХИН, М.Б. ЖИЛОВА, О.В. БОРОВАЯ

EFFICACY OF TREATMENT OF VITILIGO PATIENTS WITH THE ULTRASONIC EXCIMER LASER

D.V. PROSHUTINSKAYA, V.A. VOLNUKHIN, M.B. ZHILOVA, O.V. BOROVAYA

Об авторах:

Д.В. Прошутинская, старший научный сотрудник отдела детской дерматологии, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва к.м.н.

В.А. Волнухин, ведущий научный сотрудник, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

М.Б. Жилова, заведующий отделом физиотерапии, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

О.В. Боровая, врач-физиотерапевт, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Приведены результаты лечения 25 больных витилиго ультрафиолетовым эксимерным лазером с длиной волны 308 нм. Медиана курсового количества процедур составляла 28, курсовой дозы облучения — 11,7 Дж/см². Репигментация 15—100% и более 50% площади поражения достигнута соответственно в 51 (72,9%) и 26 (37,1%) очагах витилиго. Наилучшие результаты наблюдали в очагах поражения, располагавшихся на лице и шее; наименьший эффект отмечен в очагах, локализовавшихся на кистях, голенях и стопах. В группе больных, получившей более 20 процедур на курс, положительный эффект (репигментация 15—100% площади поражения) встречался статистически значимо чаще, чем в группе, получившей менее 20 процедур ($p = 0,003$). При наблюдении за 7 пациентами в течение 2 лет после окончания лечения обострение заболевания отмечено у 3 (42,9%) больных, возникшая в процессе фототерапии репигментация кожи сохранялась у всех больных.

Ключевые слова: витилиго, ультрафиолетовый эксимерный лазер, эффективность терапии.

Results of treatment of 25 vitiligo patients with the ultrasonic laser with the wavelength of 308 nm were assessed. The median value of the number of procedures was 28 while the course irradiation dose was 11.7 J/cm². Repigmentation of over 15% and more than 50% of affected areas was observed in 51 (72.9%) and 26 (37.1%) vitiligo foci, respectively. The best results were registered in the affection foci located on the face and neck while foci located on the hands, thighs and feet turned out to be the least sensitive. A positive effect was observed statistically much more often in the group of patients receiving more than 20 procedures per course of treatment vs. the group receiving less than 20 procedures ($P=0.003$). In the course of two-year follow-up of seven patients after the end of treatment, exacerbation of the disease was observed in three patients (42.9%) while repigmentation in the foci taking place in the course of treatment preserved in all of the patients.

Key words: vitiligo, ultrasonic excimer laser, treatment efficacy.

Витилиго — заболевание, характеризующееся появлением очагов депигментации на коже и хроническим, в большинстве случаев, прогрессирующим течением. Неясность этиологии и патогенеза дерматоза обуславливают трудности в его лечении. В настоящее время наиболее эффективными методами лечения витилиго считаются методы ультрафиолетовой терапии. При распространенных формах дерматоза методом выбора является узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм, которую обычно проводят в терапевтических ультрафиолетовых кабинках, предназначенных для общего облучения больного [1—5]. Однако в связи с возможным риском канцерогенного действия ультрафиолетового излучения, а также его способностью потенцировать старение

кожи применение данного метода лечения у пациентов с ограниченными формами витилиго нецелесообразно.

В последние годы появился новый метод фототерапии заболеваний кожи, основанный на использовании ультрафиолетового эксимерного излучения с длиной волны 308 нм [6,7]. Применяющаяся в настоящее время аппаратура позволяет благодаря наличию оптоволоконного световода проводить облучение очагов поражения, не затрагивая окружающую здоровую кожу, что способствует повышению эффективности лечения и уменьшению риска отрицательного действия ультрафиолетового света (канцерогенного и потенцирующего фотостарение) на участки тела, свободные от высыпаний. Данный метод не требует применения фотосенсибилизаторов, позволяет проводить облучение труднодоступных областей тела (отдельных очагов на волосистой части головы, в подмышечных впадинах, паховых складках,

межпальцевых промежутках), может назначаться не только взрослым, но и детям.

В литературе имеются публикации, посвященные изучению эффективности применения данного метода фототерапии у больных витилиго. В настоящей работе нами представлен собственный опыт лечения больных витилиго ультрафиолетовым эксимерным лазером с длиной волны 308 нм.

Материал и методы

Лечение проводили с использованием лазерной системы XTRAC XL PLUS производства фирмы PhotoMedex Inc (США), генерирующей эксимерное ультрафиолетовое излучение с длиной волны 308 нм, частотой следования импульсов до 200 Гц, длительностью импульсов 30 нс, плотностью энергии в импульсе 2—3 мДж/см² (размеры излучающей головки 2×2 см). Процедуры осуществляли 2—3 раза в неделю. Начальная доза облучения составляла 0,03—0,15 Дж/см². В дальнейшем разовую дозу повышали в зависимости от динамики кожного процесса и переносимости лечения на 0,025—0,1 Дж/см² до появления незначительной или умеренно выраженной эритемы, после чего оставляли постоянной.

До и после лечения у каждого больного определяли площадь депигментации, которую измеряли по планиметрической методике N.F. Gowland Hopkins

и С.W. Jamieson (1983) и выражали в см² [8]. Терапевтическую эффективность оценивали после окончания курса лечения по динамике площади очагов витилиго с вычислением процента репигментации пораженной кожи. Кроме оценки эффективности лечения всей пораженной кожи больного процент репигментации определяли в каждом отдельно взятом очаге витилиго. Отдаленные результаты лечения оценивали по наличию/отсутствию обострений заболевания и стойкости возникшей в процессе фототерапии репигментации пораженной кожи.

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Описательную статистику количественных признаков представляли в виде медиан и квартилей (в формате Me [Q_1 ; Q_3]), качественных признаков — в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения связанных групп (анализа признаков в динамике) применяли тест Вилкоксона. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводили с использованием точного критерия Фишера. При проверке гипотез результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Терапию ультрафиолетовым лазерным излучением получили 25 больных витилиго (7 мужчин

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, параметры облучения и результаты терапии ультрафиолетовым эксимерным лазером (медианы и квартили, $n=25$)

Характеристика	Показатель
Возраст, годы	20 (13; 31)
Пол*:	
Муж.	7 (28)
Жен.	18 (72)
Продолжительность болезни, мес.	48 (30; 72)
Площадь поражения, в % от поверхности тела	0,61 (0,3; 1,5)
Форма витилиго*:	
вульгарная	20 (80)
фокальная	3 (12)
сегментарная	1 (4)
acrofaciальная	1 (4)
Количество процедур на курс	28 (21; 36)
Начальная доза УФВ, Дж/см ²	0,1 (0,05; 0,1)
Максимальная доза УФВ, Дж/см ²	0,8 (0,6; 1,4)
Курсовая доза УФВ, Дж/см ²	11,7 (7,2; 14,9)
Площадь депигментации кожи, см ² **:	
до лечения	88,8 (29,0; 243,0)
после лечения	51,5 (8,6; 177,9)#
Процент репигментации**	32,2 (11,0; 47,5)

Примечание. * Приведены абсолютные числа, в скобках — процент.

** Площадь депигментации и процент репигментации всей пораженной кожи больного. # $p < 0,001$ (уровень статистической значимости при сравнении показателей площади депигментации кожи до и после лечения, W-тест Вилкоксона).

и 18 женщин в возрасте от 8 до 55 лет, средний возраст 23 года). Вульгарная форма заболевания диагностирована у 20 больных, фокальная — у 3, сегментарная — у 1, акрофациальная — у 1 пациента (табл. 1). У 15 (60%) больных установлена стационарная стадия заболевания, у 4 (16%) — стадия прогрессирования, 6 (24%) пациентов отмечали спонтанную репигментацию очагов витилиго. Площадь пораженной кожи варьировала от 0,5 до 3640 см² (медиана 88,8 см²), продолжительность заболевания — от 6 мес. до 25 лет (медиана 4 года). Всего было пролечено 70 очагов витилиго различной локализации. Количество процедур на курс составляло от 16 до 53 (медиана 28). Максимальная разовая доза варьировала от 0,5 до 2,1 Дж/см² (медиана 0,8 Дж/см²), курсовая доза — от 2,6 до 35 Дж/см² (медиана 11,7 Дж/см²).

В результате лечения положительный эффект (репигментация 15—100% площади поражения) достигнут у 14 (56%) больных. Репигментацию менее 15, 15—50, 51—95 и более 95% площади поражения наблюдали соответственно у 11 (44%), 10 (40%), 3 (12%) и 1 (4%) пациента. Первые проявления репигментации кожи в очагах витилиго отмечали после проведения 3—14 процедур (в среднем — после 6 процедур) фототерапии. В процессе лечения медиана площади депигментированной кожи уменьшилась с 88,8 до 51,5 см² ($p < 0,001$; см. табл. 1).

При оценке эффективности лечения в каждом отдельно взятом очаге репигментацию менее 15, 15—50, 51—95 и более 95% площади поражения наблюдали соответственно в 19 (27,1%), 25 (35,7%),

12 (17,1%) и 14 (20%) очагах витилиго. Таким образом, репигментация 15—100% и более 50% площади поражения была достигнута соответственно в 51 (72,9%) и 26 (37,1%) очагах витилиго. Эффективность терапии очагов поражения в различных участках тела была неодинаковой (табл. 2). Наилучшие результаты наблюдали в очагах, располагавшихся на лице и шее (медиана процента репигментации 100%), а также в подмышечных впадинах и на бедрах (медианы процента репигментации соответствовали 51,2 и 41,7%). Наименьший эффект отмечен при локализации витилиго на кистях, голенях и стопах; в этих очагах медианы процента репигментации составили соответственно 10, 18,4 и 27,8%.

При изучении эффективности лечения в зависимости от количества проведенных процедур установлено, что в группе больных, получивших более 20 процедур лазерной терапии, положительный эффект (репигментация 15—100% площади поражения) встречался статистически значимо чаще, чем в группе, получившей менее 20 процедур на курс ($p < 0,003$; табл. 3).

Из побочных реакций у 3 (12%) больных наблюдали выраженную эритему, 3 (12%) пациента отмечали чувство жжения в местах облучения, 3 (12%) — сухость кожи. Указанные явления разрешались после временной отмены процедур или уменьшения дозы облучения.

Отдаленные результаты лечения прослежены в течение 1 года у 12 больных, в течение 2 лет — у 7 (табл. 4). Через 1 год обострение заболевания отмечено у 6 (50%) из 12 больных, через 2 года — у 3 (42,9%)

Таблица 2

Результаты терапии очагов витилиго различной локализации ультрафиолетовым эксимерным лазером

Локализация очагов	n	Процент репигментации (медианы и квартили)
Лицо и шея	9	100,0 (17,9; 100,0)
Туловище	15	37,8 (16,0; 81,5)
Подмышечные впадины	9	51,2 (35,7; 74,7)
Предплечья	10	17,0 (14,7; 44,0)
Кисти	6	10,0 (2,1; 61,3)
Бедра	11	41,7 (18,2; 98,0)
Голены	3	18,4 (0; 70,5)
Стопы	7	27,8 (5,8; 35,0)

Таблица 3

Результаты терапии больных витилиго ультрафиолетовым эксимерным лазером в зависимости от количества полученных процедур (абсолютные числа, в скобках — процент)

Результаты лечения	Больные, получившие <20 процедур (n = 6)	Больные, получившие >20 процедур (n = 19)
Положительный эффект (репигментация более 15% площади поражения)	0 (0)	14 (73,7)
Без эффекта (репигментация менее 15% площади поражения)	6 (100)	5 (26,3)

Примечание. $p=0,03$ — уровень статистической значимости при сравнении групп по точному критерию Фишера.

Таблица 4

Отдаленные результаты терапии больных витилиго ультрафиолетовым эксимерным лазером

Срок наблюдения	Число больных	Число больных, у которых наступило обострение заболевания	Число больных, у которых сохранялась возникшая в процессе фототерапии репигментация кожи в очагах поражения
6 мес.	12	2 (16,7)	11 (91,7)
1 год	12	6 (50,0)	11 (91,7)
2 года	7	3 (42,9)	7 (100,0)

Примечание. В скобках — процент.

из 7 больных. В то же время возникшая в результате лечения репигментация пораженной кожи сохранялась через 1 год у 11 (91,7%) пациентов, через 2 года — у всех наблюдавшихся больных.

Обсуждение

В зарубежной печати имеется ряд публикаций, посвященных изучению эффективности лечения больных витилиго ультрафиолетовым эксимерным светом с длиной волны 308 нм с использованием как лазерных, так и ламповых источников излучения [9—23]. Показано, что первые проявления репигментации кожи в очагах поражения при лечении больных данным методом фототерапии наблюдались после проведения 4—36 процедур облучения [9, 10, 13, 20, 23]. В наших наблюдениях репигментация начинала развиваться в среднем после проведения 6 процедур.

Отдельные исследования были посвящены выяснению оптимального режима облучений ультрафиолетовым эксимерным светом. А. Hofeg и соавт. [18] и Z. Shen и соавт. [22] установили, что проведение процедур с режимом 3 раза в неделю в отличие от режима облучений 1—2 раза в неделю или реже приводило к более быстрому развитию репигментации кожи в очагах витилиго, однако восстановление пигментации в большей мере зависело от

курсового количества процедур, а не от частоты их проведения.

Полученные нами данные о зависимости эффективности лечения ультрафиолетовым лазером от локализации очагов поражения согласуются с результатами зарубежных исследований [13, 14, 16, 17, 19—21, 23]. Все проведенные работы свидетельствуют о более высокой эффективности лечения витилиго при локализации очагов поражения в так называемых фоточувствительных зонах — на лице, шее, туловище. В указанных зонах репигментация 50—75% площади поражения и выше развивалась значительно чаще, чем при локализации витилигинозных пятен на дистальных участках конечностей. Согласно нашим данным, наилучшие результаты были достигнуты в очагах витилиго, располагавшихся на лице и шее, а также в подмышечных впадинах и на бедрах, процент репигментации в которых составил соответственно 100, 51,2 и 41,7% (рис. 1, 2).

Оптимальная продолжительность курса терапии ультрафиолетовым эксимерным светом до настоящего времени остается невыясненной. Полученные нами данные о повышении частоты развития положительного эффекта (репигментация 15—100% площади поражения) при увеличении курсового количества процедур согласуются



а



б

Рис. 1. а) Больная Т., 10 лет, до лечения. Диагноз – витилиго, вульгарная форма; б) Больная Т., 10 лет, после 30 процедур терапии эксимерным ультрафиолетовым лазером



а



б

Рис. 2. а) Больная Д., 14 лет, до лечения. Диагноз – витилиго, фокальная форма; б) Больная Д., 14 лет, после 50 процедур терапии эксимерным ультрафиолетовым лазером

с данными других авторов. Так, J.M. Spencer и соавт. показали, что после 6 процедур лазерной терапии репигментация кожи развивалась в 57% очагов витилиго, тогда как после 12 процедур — в 82% [11]. В исследовании А. Тапежа и соавт. репигментация более 75% площади поражения чаще отмечалась у пациентов, получавших на курс не менее 30—40 процедур [12]. Повышение терапевтического эффекта по мере увеличения курсового количества процедур выявлено и в некоторых других работах [13, 15, 19].

Установленная нами возможность длительно сохранения возникшей в результате лечения ультрафиолетовым лазером репигментации кожи в очагах витилиго обнаружена также зарубежными исследователями [11, 15, 20].

Механизмы действия ультрафиолетового эксимерного лазерного излучения с длиной волны 308 нм на кожу больных витилиго не выяснены. Терапевтический эффект основан, по-видимому, на иммуносупрессивном действии излучения на лимфоциты кожи (путем индуцирования механизмов апоптоза), а также стимулирующем действии на пролиферацию меланоцитов и транспортировку зрелых меланосом по дендритным отросткам в окружающие кератиноциты. Безопасность данного вида терапии, в том числе максимально допустимое количество процедур на курс, и отдаленные результаты лечения также не установлены и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют об эффективности лечения больных ограниченными форма-

ми витилиго ультрафиолетовым эксимерным лазерным излучением с длиной волны 308 нм. Результаты терапии зависят от локализации витилигинозных пятен и курсового количества процедур. Наилучший эффект наблюдается в очагах витилиго, располагающихся на лице и шее; наименее чувствительны к лечению очаги, локализующиеся на кистях, голенях и стопах. Для получения удовлетворительных результатов целесообразно проведение продолжительного курса лечения, включающего не менее 20 процедур.

Литература

1. Njoo M.D., Bos J.D., Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000. Vol. 42. P. 245—253.
2. Natta R., Somsak T., Wisuttida T., Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003. Vol. 49, № 3. P. 473—476.
3. Scherschun L., Kim J.J., Lim H.W. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001. Vol. 44. P. 999—1003.
4. Kanwar A.J., Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children // *Clin. Exp. Dermatol.* 2005. Vol. 30, № 4. P. 332—336.
5. Волнухин В.А., Самсонов В.А., Прошутинская Д.В. и др. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (УФВ 311 нм) — новый эффективный метод лечения больных витилиго // *Вестн. дерматол. венерол.* 2005. Т. 3. С. 36—38.
6. Grema H., Raulin C. Der Excimer-Laser in der Dermatologie und ästhetischen Medizin // *Hautarzt.* 2004. Vol. 55. P. 48—56.
7. Aubin F., Vigan M., Puzenat E. et al. Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 152. P. 99—103.
8. Gowland Hopkins N.F., Jamieson C.W. Antibiotic concentration in the exudate of venous ulcers: the prediction of ulcer healing rate // *Br. J. Surg.* 1983. Vol. 70. P. 532—534.

9. Baltás E., Nagy P., Bónis B. et al. Repigmentation of localized vitiligo with The xenon chloride laser // *Br. J. Dermatol.* 2001. Vol. 144. P. 1266—1267.
10. Baltás E. Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser // *Arch. Dermatol.* 2002. Vol. 138. P. 1619—1620.
11. Spencer J.M., Nossa R., Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 46, № 5. P. 727—731.
12. Taneja A., Trehan M., Taylor C.R. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo // *Int. J. Dermatol.* 2003. Vol. 42, № 8. P. 658—662.
13. Leone G., Iacovelli P., Paro Vidolin A., Picardo M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003. Vol. 17, № 5. P. 531—537.
14. Choi K.-H., Park J.-H., Ro Y.-S. Treatment of vitiligo with 308-nm xenon-chloride excimer laser: therapeutic efficacy of different initial doses according to treatment areas // *J. Dermatol.* 2004. Vol. 31, № 4. P. 284—292.
15. Esposito M., Soda R., Costanzo A., Chimenti S. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser // *Clin. Exp. Dermatol.* 2004. Vol. 29, № 2. P. 133—137.
16. Hadi S.M., Spencer J.M., Lebowhl M. The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of vitiligo // *Dermatol. Surg.* 2004. Vol. 30, № 7. P. 983—986.
17. Ostovari N., Passeron T., Zakaria W. et al. Treatment of vitiligo by 308-nm excimer laser: an evaluation of variables affecting treatment response // *Lasers. Surg. Med.* 2004. Vol. 35, № 2. P. 152—156.
18. Hofer A., Hassan A.S., Legat F.J. Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 152, № 5. P. 981—985.
19. Hong S.B., Park H.H., Lee M.H. Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study // *J. Korean. Med. Sci.* 2005. Vol. 20, № 2. P. 273—278.
20. Hofer A., Hassan A.S., Legat F.J. et al. The efficacy of excimer laser (308 nm) for vitiligo at different body sites // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006. Vol. 20, № 5. P. 558—564.
21. Greve B., Raulin C., Fischer E. Excimer laser treatment of vitiligo — critical retrospective assessment of own results and literature overview // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006. Vol. 4, № 1. P. 32—40.
22. Shen Z., Gao T.W., Chen L. et al. Optimal frequency of treatment with the 308-nm excimer laser for vitiligo on the face and neck // *Photomed. Laser. Surg.* 2007. Vol. 25, № 5. P. 418—427.
23. Al-Otaibi S.R., Zadeh V.B., Al-Abdulrazzaq A.H. et al. Using a 308-nm excimer laser to treat vitiligo in Asians // *Acta. Dermatovenerol. Alp. Panonica. Adriat.* 2009. Vol. 18, № 1. P. 13—19.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

О.Р. КАТУНИНА

PATHOMORPHOLOGICAL STUDIES IN DIAGNOSTICS OF SKIN DISEASES

О.Р. KATUNINA

Об авторах:

О.Р. Катунина, заведующий лабораторией патоморфологии, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

В статье обсуждается роль морфологического исследования в диагностике хронических дерматозов и новообразований кожи, приведено описание случаев из клинической практики.

Ключевые слова: кожа, новообразования, диагностика

The article discusses the role the morphologic study plays in diagnostics of chronic dermatoses and skin tumors, and gives a description of cases from the clinical practice.

Key words: skin, phototypes, efficient phototherapy

Первые описания кожных болезней появились задолго до нашей эры. Так, в Китае за 2637 лет до н.э. уже знали о чесотке, парше, проказе, ихтиозе. Согласно учению сушрута (2500 лет до н. э.), в Индии были известны проказа, потертость ног, выпадение волос, перхоть и др. Греческий врач Гиппократ (460—370 гг. до н. э.) и римский врач Цельс (25 г до н. э. — 50 г н. э.) описали большое количество кожных болезней: фурункул, псориаз, рожистое воспаление, рак, слоновость, болезни, связанные с потерей пигментации [1]. Однако развитие дерматологии вплоть до XVIII века происходило эмпирическим путем и характеризовалось созерцательным отношением к болезням. Развитие морфологии как науки было связано с изобретением микроскопа. Один из первых сложных микроскопов был разработан в Нидерландах между 1590 и 1608 г. голландскими мастерами по изготовлению очков Хансом Янсеном и его сыном Захарией [2]. Также в числе первых изобретателей сложного микроскопа называют Г. Галилея, который сконструировал микроскоп в конце 1609 — начале 1610 г. в виде видоизмененного телескопа [3].

Первым термин «клетка» ввел Роберт Гук. В своей работе «Микрография или некоторые физиологические описания мельчайших тел, осуществленные посредством увеличительных стекол», вышедшей в 1665 г., Р. Гук приводит описание клеточного строения некоторых частей растений. Однако лишь в 30-х годах 19-го столетия клетка начинает рассматриваться как элементарная структура. В 1839 г.

Теодор Шванн формулирует клеточную теорию, утверждающую представление о морфологическом единстве всей органической природы [4]. Революцию в медицинской науке произвел знаменитый немецкий патологоанатом Рудольф Вирхов. В 1855 г. в своей работе «Целлюлярная патология», опираясь на клеточную теорию Шванна, он связал патологические процессы с изменениями в жизнедеятельности элементарных мельчайших частей живого организма — клеток [5]. Воззрения Вирхова сыграли важную роль в развитии современных представлений о морфологических основах болезней.

Изучение микроструктуры кожи началось после изобретения светового микроскопа. В 60-х годах XVII века итальянский врач и биолог Марчелло Мальпиги (1628—1694), впервые описал микроскопическое строение кожи [6]. С этого времени и начался морфологический этап изучения дерматологии. Знаменитый австрийский ученый и основоположник венской дерматологической школы Фердинанд Гебра создал свою классификацию дерматозов с учетом патологоанатомических изменений в коже [1]. В зависимости от характера патологического процесса Гебра выделил 12 групп заболеваний: гиперемии, анемии, аномалии секреции, экссудативные заболевания, геморрагии, гипертрофии, атрофии, доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли, язвенные процессы, паразитарные заболевания, невроты кожи. Данная классификация была весьма прогрессивной для своего времени и явилась новым этапом в развитии дерматологии. Профессор Гамбургского университета Пауль Унна был известен не только практическими достижениями в области терапии, но и оригинальностью и смелостью идей в области

патоморфологии кожных болезней. Он описал морфологические изменения кожи при экземе, усовершенствовал некоторые гистохимические методики, в частности, метод элективного окрашивания ядрышек метилгрюн-пиронином и метод дифференцированного окрашивания плазматических и тучных клеток полихромным метиленовым синим.

В настоящее время в рамках дерматопатологии как самостоятельного раздела патологической анатомии человека имеются два основных тесно связанных направления — клиническая и экспериментальная патоморфология кожи. В последние десятилетия экспериментальная патоморфология кожи переживает бурный расцвет, поскольку получила мощный импульс в виде современных методов исследования. Достижения клинической патоморфологии кожи не столь впечатляющие, однако они незаменимы для повседневной практики. В арсенале современных морфологов имеются различные методы, позволяющие верифицировать диагноз: гистохимическое и цитологическое исследования, люминесцентная, сканирующая, электронная микроскопия, гистобактериологическое, иммуногистохимическое исследования. Материал для патоморфологического исследования в дерматологии получают путем иссечения кусочка кожи из очагов поражения, а также при удалении различных новообразований кожи.

Морфологическая верификация патологического процесса является одним из тех объективных методов, на которых базируется доказательная медицина. Такое положение вполне оправдано, так как разнообразие дерматологической патологии, частая симуляция одними заболеваниями клини-

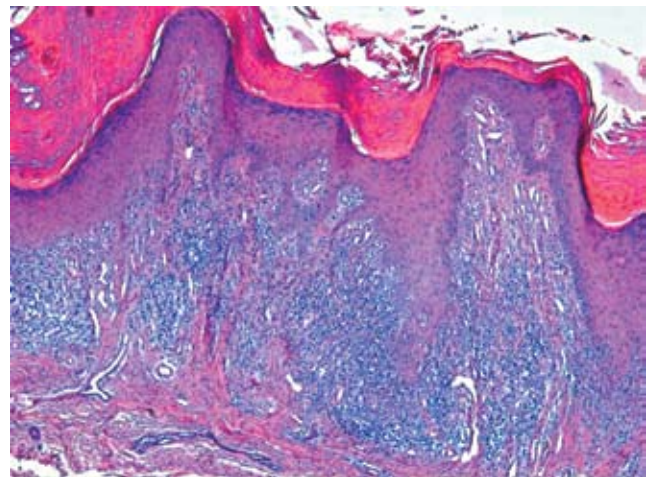
ческих проявлений других требуют объективных методов диагностики. Как показывает практика нашей работы, даже самые грамотные и квалифицированные специалисты в тех случаях, когда полагаются только на свой опыт и знания в постановке диагноза, не застрахованы от ошибок. Поэтому и многие хорошо известные дерматозы, такие как псориаз, нейродермит, красный плоский лишай, нередко нуждаются в патоморфологическом подтверждении диагноза.

Приводим описание нескольких клинических случаев.

1. Больной А., 35 лет, обратился в консультативно-диагностическое отделение нашего центра с жалобами на высыпания на коже правой нижней конечности, которые появились около 1 года назад. При осмотре на коже передней поверхности правой голени обнаружено солитарное бляшковидное образование округлой формы с четкими границами, около 3 см в диаметре. На неровной поверхности, покрытой гиперкератотическими наслоениями, обнаруживались единичные мелкие эрозии и эксфолиации (рис. 1, а). В кожно-венерологическом диспансере (КВД) по месту жительства был установлен предварительный диагноз: базально-клеточная карцинома? Болезнь Боуэна? При патоморфологическом исследовании выявлена типичная картина гипертрофического варианта красного плоского лишая: наблюдался выраженный неравномерный акантоз эпидермиса, гиперкератоз без признаков паракератоза, гиперплазия зернистого слоя, густой субэпидермальный инфильтрат полосовидной конфигурации гистиолимфоцитарного характера (рис. 1, б).



а



б

Рис. 1. Бляшковидное образование округлой формы на коже передней поверхности правой голени. (а) — больной А., 35 лет; б — патоморфологическое исследование: акантоз эпидермиса, гиперкератоз, гиперплазия зернистого слоя, под эпидермисом густой гистиолимфоцитарный инфильтрат полосовидной конфигурации.

Здесь и на рис. 2, б — 5, б, 6, б: окраска гематоксилином и эозином. × 200

2. Больной М., 45 лет, обратился с жалобами на высыпания на коже передней брюшной стенки. При осмотре на коже подвздошной области слева обнаружен умеренно инфильтрированный эритематосквамозный, четко отграниченный очаг ярко-розового цвета, округлой формы, диаметром 4 см, с мелкими эрозиями на поверхности (рис. 2, а). Высыпания появились около 3 лет назад. В КВД по месту жительства больной неоднократно получал лечение наружными кортикостероидными препаратами по поводу себорейной экземы без эффекта. При патоморфологическом исследовании установлен диагноз болезни Боуэна: обнаружены акантоз с удлинением и утолщением эпидермальных выростов, паракератоз, клетки шиповатого слоя, беспорядочное расположение клеток шиповатого слоя, с признаками атипии и полиморфизма, субэпидермальный густой лимфоцитарный инфильтрат (рис. 2, б).

3. Больная К., 39 лет, обратилась с жалобами на высыпания на коже лица. При осмотре на коже правой скуловой области обнаружены папулезные элементы синюшной окраски, размером 0,5×0,5 и 1,5×0,5 см (рис. 3, а). Высыпания появились около 1 года назад. Установлен предварительный диагноз: саркоидоз? При патоморфологическом исследовании обнаружена картина эозинофильной гранулемы лица. В дерме имелся густой полиморфноклеточный инфильтрат, отделенный от неизмененного эпидермиса полоской интактного коллагена. Инфильтрат состоял из гистиоцитов и лимфоцитов со значительной примесью эозинофильных гранулоцитов и нейтрофильных лейкоцитов, единичных плазматических клеток (рис. 3, б).

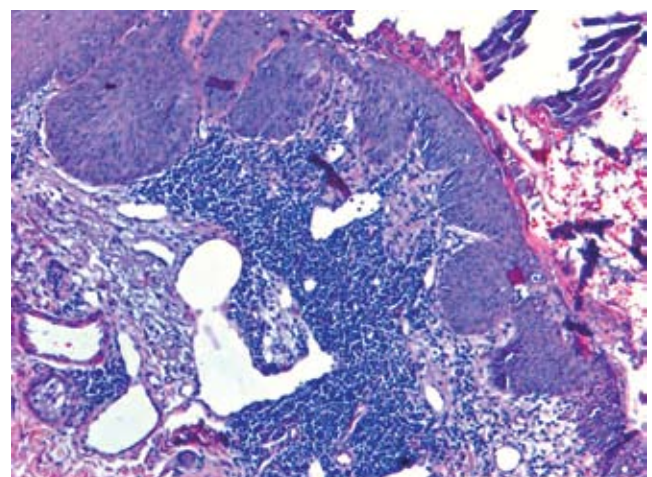
Согласно приказу Минздрава СССР № 375 от 04.04.1983 г. «О дальнейшем совершенствова-

нии патологоанатомической службы в стране», патологоанатомическому (биопсийному) исследованию подлежат все без исключения удаленные у больного органы и ткани, независимо от их объема, метода получения или характера патологического процесса. В онкологии патоморфологический метод является «золотым стандартом», позволяющим верифицировать характер патологического процесса, поэтому все удаляемые в лечебно-профилактических учреждениях новообразования должны в обязательном порядке направляться на гистологическое исследование. Несоблюдение этих правил может привести к несвоевременной диагностике злокачественных новообразований кожи и, как следствие, к генерализации опухолевого процесса, когда эффективное лечение будет уже невозможно. Однако, как показывает практика, такие случаи до сих пор встречаются. Отнюдь не редкой является ситуация, когда гистологическое исследование при удалении кожных новообразований не проводится.

Нами наблюдалась больная О., 66 лет, которая обратилась с жалобами на новообразование на коже лица, появившееся около 10 лет назад и представлявшее собой пигментное пятно коричневого окраски. В 2002 г. в онкодиспансере по месту жительства новообразование было удалено хирургическим методом. Со слов больной, гистологическое исследование иссеченного материала проводилось, однако заключения о характере гистологических изменений пациентка предоставить не смогла. Через 2 года в области послеоперационного рубца вновь появился очаг пигментации, который постепенно увеличился в размерах. Пациентка обратилась к косметологу, который



а



б

Рис. 2. Эритематосквамозный очаг на коже передней брюшной стенки. (а) — больной М., 45 лет; б — патоморфологическое исследование: акантоз с неравномерным удлинением межсосочковых выростов, атипия клеток шиповатого слоя, нарушение стратификации, густой лимфоцитарный инфильтрат под эпидермисом

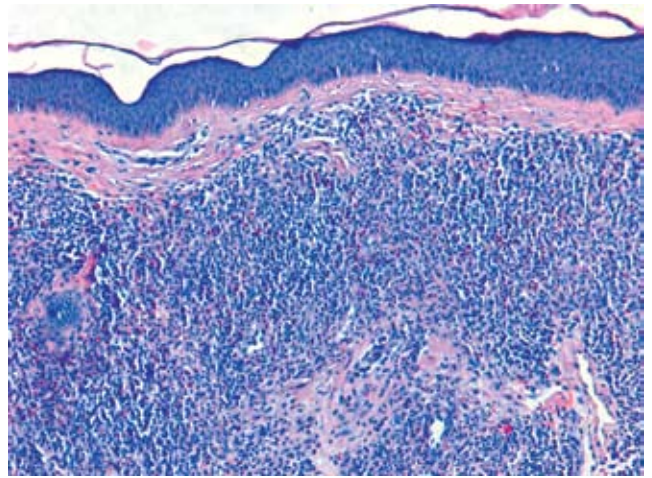
произвел криодеструкцию элемента. Через 1 год после криодеструкции вокруг рубца вновь появилась пигментация. При осмотре больной в консультативно-диагностическом отделении ГНЦД на коже скуловой области справа определялся рубец неправильной формы размером 1,0×1,0 см, по периферии которого обнаруживалось неравномерно пигментированное асимметричное пятно, выступающее за пределы рубца на 5 мм (рис. 4, а). Предварительно был поставлен диагноз: меланоз Дюбрейля. Данный диагноз был подтвержден при патоморфологическом исследовании биопсийного материала, взятого из наиболее пигментированного участка новообразования: в эпидермисе обнаруживались гнездовые скопления атипичных меланоцитов с крупными ядрами, содержащих пигмент меланин (рис. 4, б).

В практике нередко встречаются трудности в дифференциации таких состояний, как актинический кератоз и поверхностная мультицентрическая базалиома из-за сходства их клинической картины (рис. 5, а, б, а). Гистологическое исследование помогает уточнить диагноз (рис. 5, б, б, б).

В некоторых случаях гистологическое исследование помогает прояснить ситуацию, которая на самом деле является гораздо более серьезной,

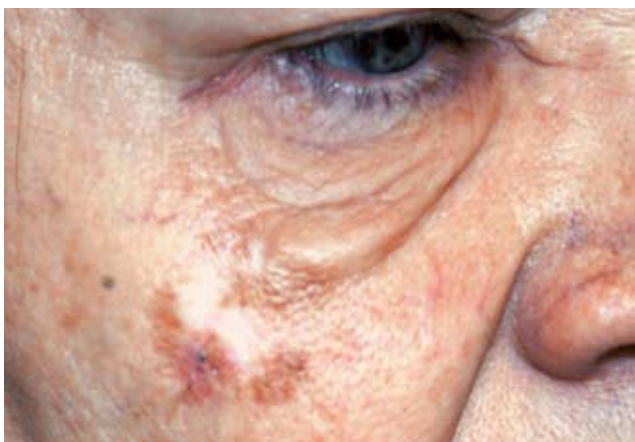


а

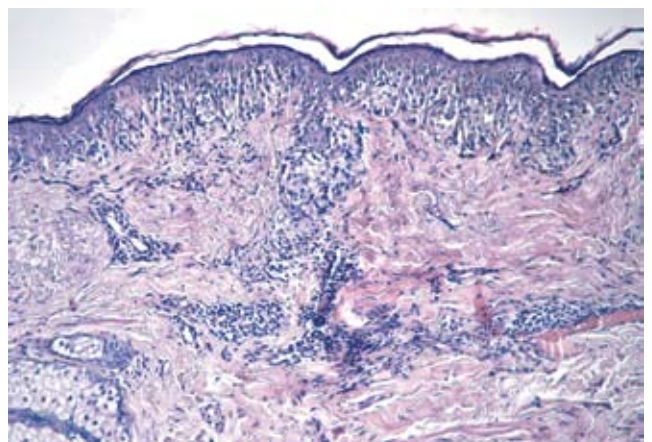


б

Рис. 3. Папулы синюшной окраски на коже правой скуловой области. (а) — больная К., 39 лет; б — патоморфологическое исследование: густой полиморфно-клеточный инфильтрат в дерме, отделенный от эпидермиса полоской интактного коллагена



а

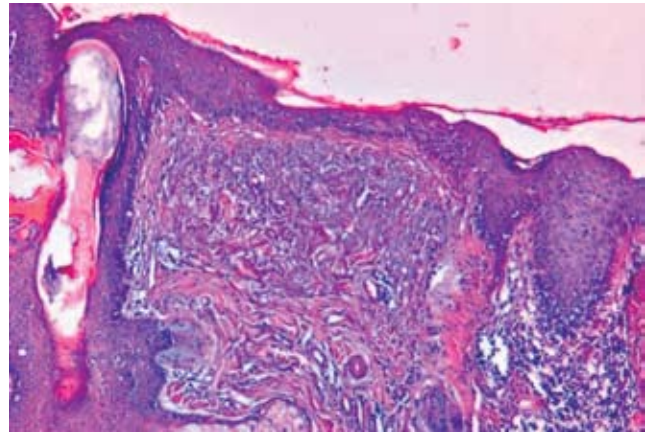


б

Рис. 4. Рубец неправильной формы на коже правой скуловой области, по периферии которого обнаруживается неравномерно пигментированное асимметричное пятно. (а) — больная О., 66 лет; б — патоморфологическое исследование: в эпидермисе гнездовые скопления атипичных меланоцитов с крупными ядрами



а

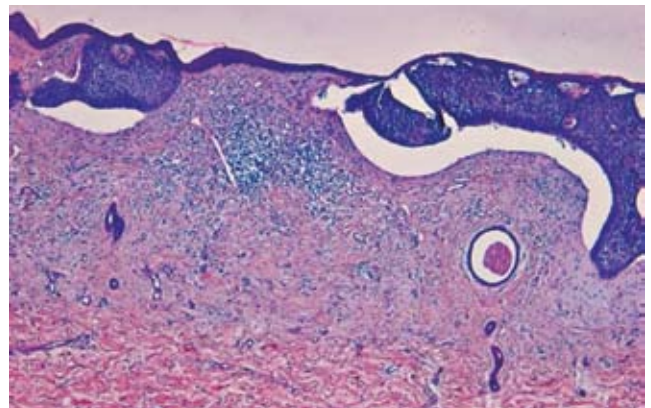


б

Рис. 5. Пятно на коже правой щеки с небольшими эрозиями на поверхности. (а) — больная У., 58 лет;
б — гистологическое исследование: эпидермис неравномерной толщины с очаговой дисконкомпаксацией рядов, деструктивные изменения коллагеновых волокон



а



б

Рис. 6. Пятно на коже левой щеки с мелкими геморрагическими корками на поверхности. (а) — больная Т., 70 лет;
б — гистологическое исследование: в дерме видны опухолевые комплексы из базалоидных клеток, связанные с базальным слоем эпидермиса

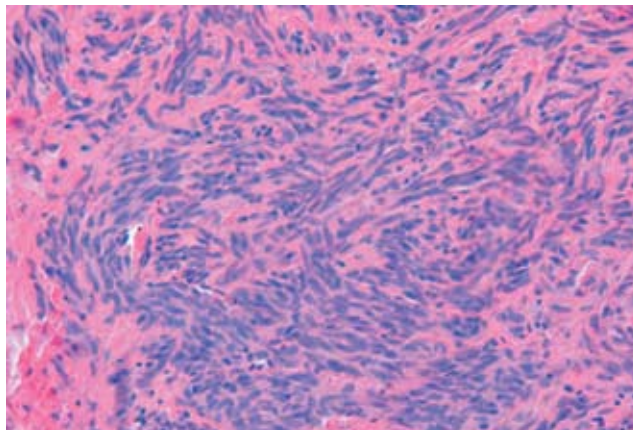
чем это предполагалось первоначально. Больной Б., 49 лет обратился с жалобами на новообразование на коже туловища. Длительность заболевания пациент указать не мог. При осмотре на коже правой надлопаточной области обнаружен экзофитный дольчатый узел на узком основании, розовой окраски, мягкой консистенции, который был расцнен как мягкая фиброма с признаками травмирования (рис. 7, а). При гистологическом исследовании выявлены изменения, характерные для беспигментной десмопластической меланомы: в толще дермы обнаруживался опухолевый узел, состоящий из пучков вытянутых меланоцитов

со слабовыраженным полиморфизмом, разделенных прослойками коллагена (рис. 7, б).

К сожалению, отечественные дерматологи недостаточно используют потенциал морфологических исследований. Этому есть ряд объективных причин, таких как отсутствие процедурных кабинетов, оснащенных оборудованием, необходимым для забора биопсийного материала, или недостаточное количество врачей-морфологов, обученных диагностике кожных заболеваний. Необходимо более широко использовать опыт зарубежных коллег. Например, в таких странах, как Швейцария и Германия, почти во всех случаях, даже при очевидной



а



б

Рис. 7. Экзофитный дольчатый узел на коже правой надлопаточной области. (а) — больной Б., 49 лет; б — гистологическое исследование: опухолевый узел в толще дермы, состоящий из пучков вытянутых меланоцитов с признаками слабовыраженного полиморфизма. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

клинической картине, для объективного подтверждения диагноза проводится морфологическое исследование.

Таким образом, являясь объективным и достоверным методом диагностики как хронических дерматозов, так и новообразований кожи, патоморфологическое исследование должно стать неотъемлемой частью процесса диагностики в клинической дерматологии.

Литература

1. Картамышев А.И. Кожные и венерические болезни. 1953. М.: Медгиз. С. 5—7.
2. <http://www.nikon-microscope.ru> История микроскопии.
3. Вавилов С.И. Галилей в истории оптики // Собр. соч. в 5 т. М.: Изд. АН СССР, 1956.
4. Вермель Е.М. История учения о клетке // М.: Наука, 1970. 259 с.
5. Давыдовский И. В. К столетию «целлюлярной патологии» Рудольфа Вирхова. // Архив патологии. 1956. Т. 18, № 5.
6. Шойфет М. С. Сто великих врачей // 2008. М.: «Вече».

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ УЧАСТКИ КОЖИ И ВЫБОР НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ

Н.Г. КОЧЕРГИН

ATOPIC DERMATITIS, SENSITIVE SKIN AREAS AND SELECTION OF THE EXTERNAL THERAPY

N.G. KOCHERGIN

Об авторах:

Н.Г. Кочергин, профессор Кафедры кожных болезней лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва.

При atopическом дерматите нарушение барьерной функции кожи имеет патогенетическое значение. Особую значимость оно приобретает при проведении наружной терапии на чувствительных участках кожи — лице и шее. Описываются достоинства и преимущества 1% крема пимекролимуса (крем Элидел) в наружной терапии atopического дерматита при поражении чувствительных участков кожи у детей и взрослых.

Ключевые слова: atopический дерматит, чувствительные участки кожи, крем Элидел.

The skin barrier dysfunction at atopic dermatitis is of pathogenetic value. This becomes very important when such sensitive skin areas as face and neck undergo an external therapy. Advantages of 1% Pimecrolimus (Elidel cream) for the external treatment of atopic dermatitis when sensitive skin areas become affected in children and adults are described.

Key words: atopic dermatitis, sensitive skin areas, Elidel cream.

Атопический дерматит (АД) относится к самым частым хроническим дерматозам у детей и взрослых, негативные социальные аспекты которого трудно переоценить. По результатам одного европейского международного исследования по качеству жизни больных АД и их родственников (ISOLATE) с участием более 2000 пациентов оказалось, что в среднем каждый больной переживает в год 9,2 обострения с суммарной продолжительностью 136,2 дня [11]. У каждого шестого взрослого пациента АД является препятствием на пути развития его карьеры, а каждый десятый подвергается дискриминации на своем рабочем месте. Поражение кожи видимых участков — лица и шеи — имеет место у 70% больных. От 50 до 70% пациентов и их родственников постоянно находятся в состоянии ожидания очередного обострения, испытывая при этом фобию в отношении наружных стероидов. Более половины участвовавших в исследовании больных ущемлены в своих занятиях спортом, в повседневной деятельности и досуге, а у одной трети пациентов страдает сексуальная жизнь по причине этого кожного заболевания. Как ни парадоксально, однако больные обращаются за медицинской помощью и начинают лечение в среднем спустя лишь 7 дней после на-

чала очередного обострения. Наконец, по данным американских дерматологов [7], на все лечебно-диагностические и другие мероприятия и проблемы, связанные с АД, в США в среднем расходуется около 2 млрд долларов в год.

По мнению 75% пациентов с АД и их родственников, значительного улучшения качества жизни можно добиться путем установления эффективного контроля над заболеванием, а 68% из них предпочитают, чтобы этот контроль был установлен с помощью нестероидных наружных средств.

Согласно критериям доказательной медицины, сегодня высоким уровнем доказанной в многочисленных контролируемых клинических исследованиях эффективности обладают (в хронологической последовательности доказанности) лишь наружные кортикостероиды (НКС), фототерапия, циклоспорин А, пимекролимус и школа «атописка».

При высокой противовоспалительной активности наружных стероидов они, как известно, не свободны от нежелательных побочных действий. Одним из таких действий является атрофогенный эффект [8]. Даже самое минимальное атрофогенное действие НКС неминуемо приводит к снижению барьерной функции кожи, что сказывается в первую очередь на увеличении во много раз трансэпидермальной потери воды [2]. В итоге у больных АД развивается и усугубляется ксероз кожи.

Последнее время в дерматологической научной литературе появилось много работ, посвященных

барьерной функции кожи. Наряду с дермо-эпидермальным соединением большое значение в ее выполнении придается роговому слою эпидермиса. Именно роговой слой, являясь тонкой гранью (толщина его не превышает 15 мкм), отделяющей организм от внешнего мира, защищает кожу и весь организм от нежелательных воздействий окружающей среды.

Выполняя непосредственно барьерную функцию, роговой слой регулирует потоотделение и трансэпидермальную потерю воды, является основным препятствием для проникновения химических веществ и микроорганизмов, в том числе антигенных агентов.

Это становится особенно актуальным, когда atopическое воспаление развивается на таких видимых и чувствительных участках кожи, как лицо и шея, и в первую очередь у маленьких детей. Применение даже слабых наружных стероидов на таких местах крайне нежелательно. Поэтому так важно иметь альтернативные подходы к лечению больных АД при поражении чувствительных участков кожи. Такой альтернативой является наружный антагонист кальциневрина, пимекролимус (Элидел), обладающий иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствами.

Метаанализ результатов исследований, посвященных пимекролимусу и представляемых на европейских конгрессах дерматологов, демонстрирует всю широту и глубину этих исследований [3]. В одном таком исследовании под наблюдением находились 2039 больных АД разного возраста — от младенцев до взрослых, страдающих как легкими, так и тяжелыми формами заболевания. Изучались эффективность и безопасность Элидела, качество жизни больных, вошедших в исследование, результаты кратковременного и продолжительного применения препарата как при обычном нанесении, так и под окклюзию и другие параметры.

По результатам данного метаанализа можно сделать основное заключение, что при раннем применении с момента появления первых симптомов очередного обострения у всех категорий больных АД 1% крем пимекролимуса является единственным не относящимся к кортикостероидам наружным лекарственным средством с клинически доказанной способностью вызывать abortивное течение обострений и улучшать долгосрочный контроль заболевания.

Анализ современной литературы показывает, что Элидел хорошо переносится взрослыми и детьми начиная с 3-месячного возраста даже при аппликациях на чувствительные области лица и шеи [1]. Он не влияет на структуру кожи и в отличие от кортикостероидов не вызывает ее атрофии. Концентрация пимекролимуса в крови очень низка даже при нанесении его на значительную площадь поверхности тела. Крем Элидел обладает благоприятным профилем безопасности: во всех исследованиях не было зарегистрировано системных побочных эффектов у больных, леченных в течение 1 года. Редко

отмечаются такие кожные инфекции, как импетиго, простой герпес, контагиозный моллюск, кожные папилломы и фурункулы. Элидел, однако, не следует наносить на участки кожи с герпетическими высыпаниями, так как это может быть связано с небольшим повышением риска развития герпетической экземы. При использовании этого препарата следует принимать адекватные меры защиты от ультрафиолетовых лучей, оказывающих, как известно, иммуносупрессивное действие. Таковы основные выводы и рекомендации по ранее проведенным исследованиям эффективности крема Элидел.

В США 1% крем пимекролимуса зарегистрирован в конце 2001 г. [4]. Он показан как для кратковременного, так и для длительного применения у больных АД старше 2 лет со слабой и средней степенью тяжести кожного процесса. К настоящему времени в клинических испытаниях этого препарата участвовали более 21 000 больных, еще большее число больных применяют его в обычной клинической практике. Крем Элидел зарекомендовал себя как хорошо переносимый даже на участках чувствительной кожи как в клиническом испытании, так и в ежедневной практике. Также он обладает отличным профилем безопасности, при наблюдении за больными на протяжении более года не отмечено видимых клинических признаков системных побочных эффектов. При клинических испытаниях частота кожной бактериальной или грибковой инфекции у больных, получавших Элидел, была сопоставима с таковой при обычных видах терапии. Крем Элидел проявляет противозудный эффект и подавляет развитие эритемы с первых дней применения. Даже у детей от 3 мес. жизни он способен сдерживать развивающиеся симптомы воспаления, если применяется в самом начале обострения.

Еще в одном многоцентровом исследовании эффективности и безопасности крема Элидел под длительным наблюдением находились 713 больных АД в возрасте от 2 до 17 лет со средней степенью тяжести заболевания [10]. По сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию, у больных, применявших крем Элидел, в целом констатирована в 2 раза большая эффективность и сопоставимая с контролем безопасность. Основным результатом исследования сводится к тому, что Элидел эффективно контролирует развитие воспаления у большей части больных АД, в значительной степени уменьшая потребность в кортикостероидах или приводя даже к полной их отмене. По сравнению с контролем Элидел в большей степени обеспечивал поддерживающий эффект на протяжении 12 мес.

Особый интерес представляют исследования последних лет, посвященные изучению сравнительной эффективности 1% крема пимекролимуса при использовании его на различных участках кожи у взрослых и детей [9]. Если в целом по сводной группе число больных АД с хорошим

терапевтическим ответом на крем Элидел при нанесении его на все очаги поражения на протяжении полугода увеличилось с 44,4 до 65,7%, то при нанесении его только на кожу лица число таких больных увеличилось с 57,2 до 75,0%.

При наблюдении за 117 младенцами с АД, в лечении которых применяли крем Элидел, установлена аналогичная тенденция [6]. В течение 6 мес. хороший терапевтический эффект на коже всей поверхности тела наблюдался у 59,1—69,6% больных, на коже лица — у 72,8—81,1%.

Наконец, в большой группе взрослых больных АД (947 пациентов) эти различия оказались еще более значимыми [6]. За 6 мес. применения крема Элидел на всей поверхности тела улучшение клинических показателей отмечалось лишь у 31,1—47,1% больных, в то время как при использовании крема на коже лица — у 54,7—72,9%. Все это убедительно демонстрирует заметно большую эффективность 1% крема пимекролимуса при локализации АД на лице и шее.

Дополнительным доказательством более высокой эффективности пимекролимуса при лечении чувствительных участков кожи лица и шеи по сравнению с остальными участками тела могут служить результаты сравнительной оценки «стоимостной эффективности» Элидела у детей с АД [5]. Оказалось, что для достижения и поддержания одинакового клинического эффекта финансовые затраты на терапию очагов поражения на лице и шее были в 6 раз меньше по сравнению с затратами при лечении очагов на других участках тела (4 668 и 24 489 швейцарских франков в год соответственно).

На основании длительного изучения применения крема Элидел при АД Европейская комиссия по Элиделу сформулировала в 2006 г. ключевые позиции по этому вопросу. Показанием к назначению Элидела является АД легкой и средней степени тяжести при плохой переносимости или неэффективности НКС. Основной областью применения крема Элидел является кожа лица и шеи. Пимекролимус может применяться в виде интермиттирующей курсовой терапии.

Не остались в стороне и отечественные специалисты [12]. В ноябре 2007 г. состоялось рабочее совещание Экспертного совета по вопросам определения роли и места препарата Элидел в наружной терапии АД. В состав совета вошли ведущие российские дерматологи, педиатры, аллергологи и иммунологи. В заключение совещания было констатировано, что в процессе терапии необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности строения кожи детей, а именно нежный и рыхлый эпидермис, тонкую базальную мембрану, морфологическую неполноценность эластических и коллагеновых волокон, богатую васкуляризацию и состояние физиологической дилатации и повышенной проницаемости сосудов, высокую резорбционную способность жирорастворимых веществ,

особенно на чувствительных участках кожи, которая еще больше увеличивается при воспалительных процессах. Вышеперечисленные анатомо-физиологические особенности строения кожи детей и чувствительных участков приводят к быстрому всасыванию лекарственных средств, применяемых для наружной терапии, и, следовательно, диктуют необходимость использования современных высокоэффективных и безопасных препаратов.

Практически у половины пациентов АД проявляется на чувствительных областях кожи. Взрослые и дети страдают от частых обострений и нуждаются в альтернативной лечению НКС терапии. Особенно это актуально при лечении младенцев с очень нежной и чувствительной кожей.

Терапия наружными ингибиторами кальциневрина не приводит к повышенному риску атрофии кожи, поэтому препараты данной группы показаны для лечения АД на чувствительных участках кожи. Многочисленными международными и отечественными исследованиями доказано, что применение пимекролимуса на чувствительных участках кожи безопасно и эффективно уменьшает тяжесть симптомов АД у детей и взрослых.

В одном из проспективных наблюдательных многоцентровых исследований, данные которого опубликованы в Европейской директиве по клиническим исследованиям (*Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April*), была изучена эффективность, безопасность и переносимость Элидела (пимекролимуса) 1% крема у взрослых с легким и умеренным течением АД на чувствительных участках кожи.

Об эффективности крема Элидел судили по общей клинической оценке, количеству дней вынужденного применения НКС, приверженности (комплаентности) проводимому лечению Элиделом и его безопасности при АД при продолжительности наблюдения до 6 нед.

Под наблюдением находились 82 взрослых пациента (28 — мужского пола, 54 — женского пола в возрасте 17 лет и старше, средний возраст $32,9 \pm 12,5$ года), в том числе 41 — с легким и 41 — с умеренным течением АД длительностью в среднем $179,9 \pm 171,8$ мес. Наличие АД в семейном анамнезе установлено у 43 пациентов. Аллергическим ринитом страдали 23 больных, бронхиальной астмой — 10.

Из анализа были исключены 5 пациентов, которые не соответствовали критериям включения по причине низкого исходного значения общей клинической оценки на чувствительных участках кожи («почти чистая кожа»).

Элидел назначали в соответствии с обычной клинической практикой и согласно Инструкции по медицинскому применению препарата. Все больные применяли Элидел дважды в день, нанося его тонким слоем и мягко втирая в пораженные участки, включая голову, шею и складки кожи.

При развитии более выраженного обострения пациенты могли применять для его купирования НКС. После завершения применения кортикостероидов лечение Элиделом вновь продолжалось до полного разрешения симптомов.

Согласно общей оценке самих пациентов, клиническая эффективность крема Элидел в 39% случаев оказалась хорошей и в 51,9% — очень хорошей; переносимость оценена как хорошая в 35,1% случаев и как очень хорошая — в 63,6%, комплаентность в 27,3% случаев была хорошей и в 68,8% — очень хорошей.

С точки зрения врачей-исследователей хорошая эффективность была в 31,2% случаев и очень хорошая — в 53,2%; хорошая переносимость наблюдалась в 31,2% случаев и очень хорошая — в 63,6%, комплаентность была хорошей у 37,7% пациентов и очень хорошей у 58,4%.

Ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не было расценено как связанное с применяемым препаратом.

В этом наблюдательном исследовании терапия Элиделом в обычной практике лечения амбулаторных пациентов с легким и умеренным течением АД продемонстрировала быстро проявляющуюся высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. В течение 6-недельного периода наблюдения снижение тяжести симптомов АД было зарегистрировано у большинства пациентов, а значительное улучшение отмечалось, прежде всего, на чувствительных участках кожи.

Наш многолетний опыт применения крема Элидел при АД показывает, что принятие решения о его назначении в каждом конкретном случае в значительной степени зависит от состояния

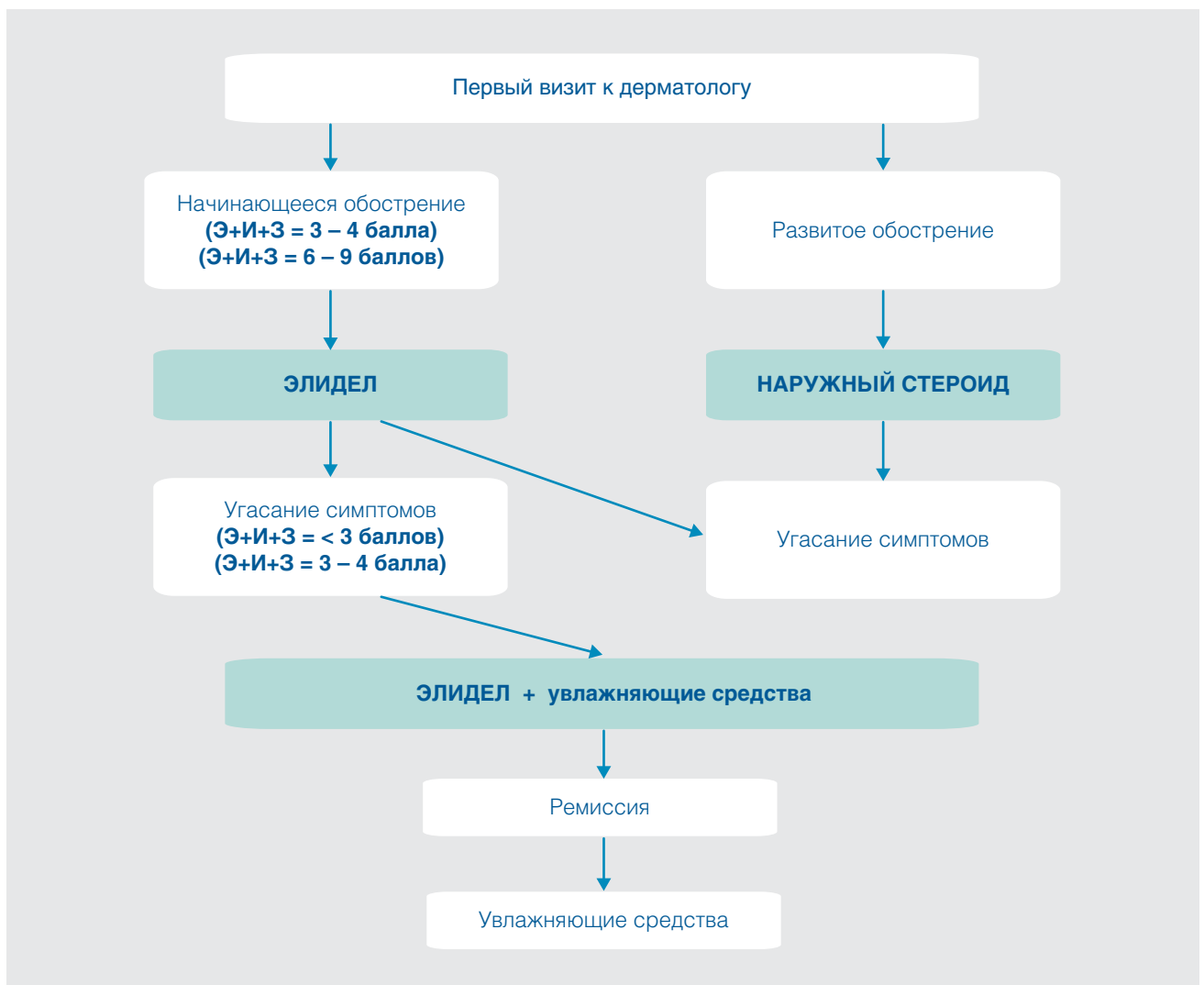


Рис. Общий алгоритм выбора наружного препарата в зависимости от клинических проявлений АД

пациента при первом обращении его к дерматологу. Для этого нами был предложен общий алгоритм выбора наружного препарата в зависимости от выраженности основных клинических проявлений заболевания (Эритема, Инфильтрация, Зуд, оцененные по шкале от 0 до 3 баллов). Схематически этот алгоритм представлен на рисунке.

Таким образом, многочисленные данные литературы и многолетний отечественный и зарубежный опыт практического применения Элидела позволяют считать его препаратом первой линии при лечении АД легкой и средней степени тяжести с локализацией преимущественно на чувствительных участках кожи как у детей, так и у взрослых. На других участках и при выраженном обострении дополнительно возможно одновременное ротационное применение НКС (у детей на площади, не превышающей 20% площади поверхности тела). В случае тяжелого течения АД при первом обращении лечение необходимо начинать с применения НКС.

Литература.

1. Boguniewicz A., Eichenfield L. et al. Elidel in atopic dermatitis. // J EADV. 2001. Vol. 15 (Suppl.2). P. 110.
2. Cork M.J. et al. Skin barrier and topical steroids. Poster presented at AAD. 2006, San Francisco, USA.
3. De Prost Y., Wahn U. European experience with pimecrolimus cream in AD // J EADV. 2001. Vol.15(Suppl.2). P. 110.
4. Eichenfield L. Elidel in clinical practice: 9-months experience in USA // J EADV. 2002. V. 16 (Supp. 2). P. 203.
5. Holmes M.W. et al. Cost-effectiveness of pimecrolimus cream in pediatric AD. Abstracts of 9th Congress of ESPD, 2008. P.50.
6. Lubbe J. et.al. 1% pimecrolimus cream in atopic dermatitis on the face, neck and other parts of the body // Am. J. Clin. Dermatol. 2006. V.7, № 2. P.121—131
7. Schachner L.A. What's new in atopic dermatitis. Abstracts of 9th Congress of ESPD, 2008. P.4.
8. Sheu HM et al. Atrophogenic effect of topical steroids // Br. J. Dermatol. 1997. Vol. 136. P. 884—90.
9. Simon D. et.al. Clinical effectiveness of pimecrolimus cream in different parts of the body in atopic dermatitis // Dermatology. 2006. Vol. 213. P. 313—318
10. Wahn U., Bos J.D., Goodfield M et al. Long term pimecrolimus in pediatric AD: effectiveness and safety // Pediatrics. 2002. Vol. 110. — №. 1. P. 1—8.
11. Zuberbier A. et al. Quality of life in atopic dermatitis (results of ISO-LATE) // J. All. Clin. Immunol. 2006. Vol.7. P.45—50.
12. «Рабочее совещание Экспертного совета по терапии атопического дерматита» // Педиатр. фармакол. 2007. № 6. С. 9—12.

НАРУШЕНИЕ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, С.В. ЯКОВЛЕВА

EPIDERMAL BARRIER FAILURE AND METHODS OF ITS CORRECTION

L.F. ZNAMENSKAYA, S.V. YAKOVLEVA

Об авторах:

Л.Ф. Знаменская, заведующий отделом дерматологии, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.
С.В. Яковлева, младший научный сотрудник, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Описана структура рогового слоя эпидермиса. Указаны основные компоненты эпидермального барьера, причины нарушения его функции и пути коррекции.

Ключевые слова: эпидермис, липиды, эпидермальный барьер, корнеотерапия.

The structure of the epidermal corneous layer is described. The key components of the epidermal barrier as well as reasons of its dysfunction and methods of its correction are disclosed.

Key words: epidermis, lipids, epidermal barrier, corneotherapy.

Кожа человека представляет собой пограничный орган между организмом и окружающей средой, выполняющий множество разнообразных функций, важнейшей из которых является барьерная, в ее обеспечении ведущую роль играет роговой слой эпидермиса (stratum corneum).

Роговой слой состоит из корнеоцитов – клеток, лишенных ядер и органелл, погруженных во внеклеточный липидный матрикс [1]. Верхние ряды рогового слоя постоянно слущиваются, очищая кожу от микроорганизмов, аллергенов и других загрязняющих факторов внешней среды, при этом нижний ряд роговых клеток, соединенный с липидным комплексом, собственно и выполняет барьерную функцию [2].

Входящие в состав внеклеточного липидного матрикса липиды накапливаются в ламеллярных тельцах (кератиносоммах) — особых органеллах клеток зернистого слоя, где они располагаются в виде слоев. После того как содержимое ламеллярных телец высвобождается во внеклеточное пространство, данные липиды играют роль цементирующего вещества для корнеоцитов, препятствуют трансэпидермальной потере воды и поддерживают водонепроницаемость эпидермиса, тем самым обеспечивая целостность кожного покрова [1–3].

В роговом слое содержатся различные липиды, наиболее важными из них являются церамиды, холестерол и свободные жирные кислоты [1, 3].

Церамиды — важнейшие компоненты внеклеточного липидного матрикса. Они составляют 45—50% от массы рогового слоя эпидермиса и играют ключевую роль в формировании кожного барьера. Молекула церамида состоит из двух углеводородных цепей: более короткая цепь представлена аминоспиртом сфингозином, более длинная — жирной кислотой [2, 3].

Вторым по своей значимости компонентом межклеточного матрикса является холестерол. В липидных слоях рогового слоя содержание холестерола с учетом его эфиров составляет около 25% [2, 3]. Молекулы холестерола встраиваются между углеводородными цепями церамидов, оказывая влияние на их структурное расположение и упаковку в липидном матриксе, делая его более стабильным и менее проницаемым [4].

Свободные жирные кислоты (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая и линоленовая) составляют 10—15% липидов кожи. Их основная функция заключается в предотвращении трансэпидермальной потери воды и поддержании pH кожи [2, 3].

Концентрация липидов меняется по мере удаления от поверхности кожи: снижается содержание церамидов, холестерола и изменяется соотношение свободных жирных кислот [4].

От строения и состава межклеточных липидов напрямую зависит функционирование кожного барьера. Снижение уровня церамидов в сочетании с повышением содержания свободного холестерола приводит к дефектам в межклеточных липидных пластах, увеличению трансэпидермальной потери воды, что клинически проявляется сухостью кожи [3, 5].

При уменьшении содержания липидов рогового слоя происходит увеличение межклеточных промежутков и формирование повышенной проницаемости эпидермального барьера для микроорганизмов, их токсинов и различных аллергенов, что в свою очередь ведет к развитию и поддержанию хронического воспаления [5]. Снижение адекватного синтеза липидов в ответ на повреждение приводит к нарушению восстановительной реакции в эпидермисе [4].

Нарушению эпидермального барьера способствуют различные экзогенные и эндогенные факторы. К экзогенным относятся метеофакторы (сухой воздух, ветер, ультрафиолетовое облучение) [6–8], нерациональный уход за кожей (частое мытье с применением щелочных моющих средств, использование спиртовых лосьонов и тоников [1], некоторые виды лечения (антисептики, фототерапия и др.). Среди эндогенных факторов выделяют заболевания кожи (атопический дерматит, экзема и др.) [1, 9], эндокринной системы, соматическую и онкологическую патологию, возрастные инволюционные изменения [10].

Изучение структуры, функций и состава рогового слоя привело к созданию в 90-х годах XX века Альбертом Клигманом (Albert M. Kligman) нового научного направления – корнеологии. Корнеология, в свою очередь, стала основой для корнеотерапии, задачей которой является восстановление и защита поврежденного кожного барьера за счет использования средств по уходу за кожей, содержащих вещества, идентичные по своим свойствам естественным липидам рогового слоя.

Нарушение рогового слоя приводит к избыточной трансэпидермальной потере воды, кожа становится сухой, дряблой, морщинистой, теряет свою эластичность. Это определяет необходимость применения увлажняющих и смягчающих средств [6].

В настоящее время эти средства находят широкое применение в дерматологии. Они применяются как во время обострения, так и в межрецидивный период в лечении больных различными дерматозами, сопровождающимися сухостью и шелушением кожи [11, 12].

Увлажняющие и смягчающие средства применяются при atopическом дерматите, псориазе, экземе, ихтиозе и других состояниях, в том числе при стареющей коже, после лечения глюкокортикостероидными препаратами, ретиноидами, во время и после фототерапии, при воздействии различных неблагоприятных факторов внешней среды. Применение этих препаратов оказывает протективное, лечебное и косметическое действие, усиливает терапевтический эффект базисной терапии дерматозов и способствует увеличению межрецидивного периода [1, 12].

Увлажняющий эффект может быть достигнут применением средств, предотвращающих трансэ-

пидермальную потерю воды за счет эффекта окклюзии (вазелин, ланолин, парафин, пчелиный воск, карнаубский воск) или средств (гидратантов), способных притягивать и удерживать воду в коже (глицерин, гиалуроновая кислота, пропиленгликоль, α -гидроксидные кислоты, мочевины). Помимо увлажняющего эффекта, некоторые средства оказывают выраженное смягчающее действие за счет проникновения в роговой слой эпидермиса и замещения недостатка естественных липидов.

Кроме того, кожа способна усваивать липиды, идентичные своим собственным. В этом случае липиды проникают в эпидермис глубже рогового слоя, в ламеллярные тельца, которые в свою очередь высвобождают липиды в межклеточное пространство рогового слоя и формируют собственно эпидермальный барьер [1].

Быстрое восстановление липидной структуры эпидермиса происходит при использовании средств по уходу за кожей, содержащих липидные смеси из церамидов, холестерина и жирных кислот в соотношении 1:1:1 [13]. Допустимо превышение содержания любого из компонентов, но не более чем в 2–3 раза по сравнению с остальными [4]. Липиды в соотношении 3:1:1 обладают максимальными восстанавливающими способностями при повреждении кожного барьера [1].

В настоящее время на отечественном рынке появилось эффективное средство для ухода за проблемной кожей – Локобейз Рипеа. Это средство содержит 63% липидов и представляет собой эмульсию типа «вода в масле».

Основными компонентами Локобейз Рипеа являются холестерол, церамиды и свободные жирные кислоты (олеиновая, пальмитиновая кислота) в оптимальных соотношениях 1:1:1, восполняющие недостаток липидов рогового слоя.

Входящий в состав средства вазелин (жидкий парафин) за счет окклюзионных свойств обеспечивает создание на поверхности кожи водонепроницаемой пленки, тем самым снижая трансэпидермальную потерю воды. Гидратант глицерин, удерживая воду в роговом слое эпидермиса, обеспечивает увлажняющее действие. Наночастицы твердого парафина в составе Локобейз Рипеа способствуют переносу эссенциальных липидов в глубокие слои эпидермиса, а также дают матирующий эффект. Трометамин поддерживает необходимый уровень pH (слабокислая), оптимальный для восстановления кожного барьера, а сорбитан олеат, карнаубский воск, карбомер являются стабилизаторами эмульсии и наночастиц парафина. Средство Локобейз Рипеа не содержит консервантов, красителей и отдушек.

Локобейз Рипеа быстро уменьшает трансэпидермальную потерю воды, проникает в роговой слой эпидермиса, где замещает недостаток липидов, формирующих кожный барьер, и обеспечивает

интеграцию липидов, идентичных естественным, в ламеллярные тельца. За счет такого разностороннего механизма действия обеспечивается быстрое и длительное увлажняющее воздействие на кожу.

Высокая эффективность наружного средства Локобейз Рипеа в терапии больных, страдающих atopическим, контактным и аллергическим дерматитом, была неоднократно подтверждена клиническими исследованиями [14—16].

Литература

1. Goldstein Adrian M., Abramovits William, Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair//International J. of Dermatol. 2003. Vol. 42. P. 256—259.
2. Feingold K. Thematic review series: Skin Lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis//J. Lipid Res. 2007. Vol. 48. P. 2531—2546.
3. Madison KC. Barrier function of the skin: «la raison d'être» of the epidermis//J. Investigative Dermatol. 2003 Aug. Vol. 121, № 2. P. 231—41.
4. Глубокова И.Б. Репарация липидной структуры в эпидермисе. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология// Научно-практич. журн. 2006. Т. 1. С. 51—54.
5. Nardo A.D., Wertz P., Giannetti A., Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis// Acta Dermato-Venerologica. 1998. Vol. 78. P. 27—30.
6. Rawlings A.V., Matts P.J. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle//J. Investigative Dermatol. 2005. Vol. 124, № 6. P. 1099—1110.
7. Jiang S.J., Chu A.W., Lu Z.F., et.al. Ultraviolet B-induced alterations of the skin barrier and epidermal calcium gradient//Experimental Dermatol. 2007. Vol. 16, № 12. P. 985—992.
8. Ekanayake Mudiyansele S., Hamburger M., Elsner P., Thiele J.J. Ultraviolet a induces generation of squalene monohydroperoxide isomers in human sebum and skin surface lipids in vitro and in vivo// J. Investigative Dermatol. 2003. Vol. 120, № 6. P. 915—922.
9. Segre J.A. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders//J. Clin. Investig. 2006. Vol. 116, № 5. P. 1150—1158.
10. Ghadially R., Brown B.E., Sequeira-Martin S.M., Feingold K.R., Elias P.M. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. Journal of Clinical Investigation. 1995. Vol. 95 № 5. P. 2281—2290.
11. Российский национальный согласительный документ по atopическому дерматиту «Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей», под ред. Р.М. Хаитовой, А.А. Кубановой, М., «Фармас Рус Принт», 2002, 71—73.
12. Akdis C., Akdis M., Bieber T., et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, PRACTALL Consensus Report//J. Allergy. Clin. Immunol. 2006. Vol. 61, № 8. P. 969—87.
13. Man M. Q., Feingold K. R., Tornfeldt C. R., Elias P. M. Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair//J. Investigative Dermatol. 1996. Vol. 106, № 5. P. 1096—1101.
14. Kucharekova M., Schalkwijk J., Van De Kerkhof P.C. et. al. Effect of a lipid-rich emollient containing ceramide 3 in experimentally induced skin barrier dysfunction//Contact Dermatitis. 2002. Vol. 46, № 6. P. 331—338.
15. Kucharekova M., Van De Kerkhof P.C., Van Der Valk P. G. A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis//Contact Dermatitis. 2003. Vol. 48, № 6. P. 293—299.
16. Berardesca E., Barbaresi M., Veraldi S., Pimpinelli N. Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study//Contact Dermatitis. 2001. Vol. 45. P. 280—85.

Локобейз® РИПЕА



**Разработанное дерматологами
увлажняющее косметическое средство
с клинически доказанной способностью
восстанавливать функцию кожного барьера**

- характеризуется высоким содержанием липидов, идентичных липидам здоровой кожи, в соотношении, оптимальном для быстрого восстановления барьерной функции кожи
- создан с использованием современной технологии наночастиц
- быстро и эффективно восстанавливает функцию кожного барьера при атопическом и контактном дерматите, а также при других состояниях с сухостью кожи, обусловленной дефицитом эссенциальных липидов



Локобейз® РИПЕА