

[9]. Применение природных восстановителей делает метод более экологически безопасным. Таким методом удалось получить наночастицы золота, серебра, меди и других металлов.

Цель исследования – изучение антибактериального действия водных дисперсий серебра и меди на клинические штаммы *St. aureus*.

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проводилось на 10 клинических штаммах *St. aureus*. Водные растворы ($C_{Ag} = 3,9$ мМ, $C_{AOT} = 37$ мМ) ($C_{Cu} = 0,25$ мМ, $C_{AOT} = 60$ мМ) и водные диализованные растворы серебра ($C_{Ag} = 4,3$ мМ, $C_{AOT} = 5$ мМ) ($C_{Cu} = 0,25$ мМ, $C_{AOT} = 30$ мМ) в концентрациях 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,25% и 0,125% добавляли в питательную среду с учетом разведения и разливали в чашки Петри. Все растворы предоставлены ООО НПК «Наномет», г. Москва.

После застывания питательную среду засеивали 10^4 КОЕ суточной культуры *St. aureus*. В качестве контроля использовали посев культуры на питательной среде без добавления водных дисперсий наночастиц металлов. Посевы инкубировали в течение 24 часов в термостате при температуре 37°C. Результаты учитывали по числу колоний после термостатирования и сравнивали с контрольным посевом. Показателем антибактериальной активности считали концентрации исследуемых растворов, полностью подавляющих рост микроорганизмов. Статистическая обработка проведена с подсчетом средних значений (M), среднеквадратичных ошибок (m) и уровня достоверности (p).

Результаты и их обсуждение. Антибактериальный эффект водных дисперсий наночастиц серебра и меди в отношении клинических штаммов прямо пропорционально зависит от концентрации наночастиц металла в растворе (табл.).

Таблица

Количество КОЕ *St. aureus* при действии водных дисперсий наночастиц серебра и меди

Концентрации растворов	Опытные растворы			
	водные		водные диализованные	
	$C_{Ag} = 3,9$ мМ, $C_{AOT} = 37$ мМ	$C_{Cu} = 0,25$ мМ, $C_{AOT} = 60$ мМ	$C_{Ag} = 4,3$ мМ, $C_{AOT} = 5$ мМ	$C_{Cu} = 0,25$ мМ, $C_{AOT} = 30$ мМ
3%	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
2%	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
1%	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
0,5%	84,8±10,9***	нет роста	371,9±67,1*	187,9±51,5**
0,25%	209,3±36,7***	166,7±52,3*	505,3±62,7	328,1±78,5*
0,125%	318,7±35,8	340,0±59,4*	505,3±62,7	562,4±144,7
контроль	421,0±40,6	501,6±53,0	581,0±80,1	751,5±135,6

Примечание: *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$, p – уровень достоверности показателей по отношению к контрольной группе

Данные, представленные в табл. показывают, что в отношении *St. aureus* наибольшую антимикробную активность показали водные дисперсии наночастиц серебра и меди в концентрациях 3%, 2%, 1% и водный раствор меди в концентрации 0,5%.

Статистически достоверное снижение количества КОЕ на твердой питательной среде отмечалось при действии:

- водного раствора наночастиц серебра в концентрациях 0,5%, 0,25% ($p < 0,001$);
- водного раствора наночастиц меди в концентрациях 0,25% ($p < 0,001$) и 0,125% ($p < 0,05$);
- водного диализованного раствора наночастиц серебра в концентрации 0,5% ($p < 0,05$);
- водного диализованного раствора наночастиц меди в концентрациях 0,5% ($p < 0,001$), 0,25% ($p < 0,01$).

Обнаруженная антибактериальная активность наночастиц серебра и меди в составе водных дисперсий является основанием для использования их в качестве антимикробных агентов при создании медицинских материалов.

Подобные эксперименты приводятся в работах Е.М.Егоровой, где показаны действие наночастиц серебра и ионов Ag^+ на бактерии *E.coli* и *S. aureus*, а также динамика инактивации бактерий. Однако, результаты проводимого экспериментального исследования не отражают антибактериального эффекта водных дисперсий меди на штаммы микроорганизмов. Согласно нашим сведениям, антимикробная активность достоверно выражена при действии опытных образцов растворов.

Выводы. Рост бактериальных клеток *S. aureus* не наблюдается при действии 3%, 2%, 1% водных растворов и водных диа-

лизованных растворов наночастиц серебра и меди, а также и при действии 0,5% водного раствора меди.

Литература

1. Шуб, Г.М. Циркуляция метициллинрезистентных стафилококков в лечебных учреждениях разного профиля / Г.М. Шуб, Н.Г. Ходакова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2008. – № 1. – С. 66–68.
2. Яковлев, С.В. Обоснование антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами / С.В. Яковлев, М.П. Суворова // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 2. – С. 24–34.
3. Супотницкий, М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий / М.В. Супотницкий // Биопрепараты. – 2011. – № 2. – С. 44.
4. Antimicrobial effects of silver nanoparticles / J.S. Kim [et al.] // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2007. – V. 2. – P. 95–101.
5. Нанобиотехнология и наномедицина / А.И. Арчаков [и др.] // Биомедицинская химия. – 2006. – № 6. – С. 529–546.
6. Афанасьева, Д.С. Исследование бактерицидной активности золы различных металлов / Д.С. Афанасьева, Т.С. Дульцева // Материалы Всерос. 70-й итоговой науч. студен. конф. им. Н.И. Пирогова. – Томск, 2011. – С. 245–247.
7. Бактерицидные свойства наноразмерных медьсодержащих порошков / Е.В. Гарасько [и др.] / Современные методы в теоретической и экспериментальной электрохимии: тез. докл. I Межд. науч. конф. – Плес, 2008. – С. 180.
8. Бактерицидные и каталитические свойства стабильных металлических наночастиц в обратных мицеллах / Е.М. Егорова [и др.] // Вестник Московского университета. – Серия 2. – Химия. – 2001. – Т. 42. – № 5. – С. 332–334.
9. Egorova, E.M. Biological effects of silver nanoparticles / E.M. Egorova // Silver nanoparticles: Properties, Characterization and Applications. (Ed. by Audrey E. Welles). Nova Science Publishers. – New York, 2010. – P. 221–258.

THE STUDY OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY WATER DISPERSIONS OF SILVER AND COPPER NANOPARTICLES

T.A.SHULGINA, I.A.NORKIN, D.M.PUCHINAN

Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saratov, Russia, e-mail: sarnito-nauka@yandex.ru

In the experiment it is shown that the effects of water solutions of silver and copper nanoparticles on the increase of clinical strains of *St. aureus* and expressiveness of antibacterial effect in direct ratio depend on their concentration

Key words: *Staphylococcus aureus*, aqueous solutions, nanoparticles, silver, copper.

УДК: 616.352+618.1+616.64(69)-018.73-006.52-07

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЕТЕКЦИИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ АНОГЕНИТАЛЬНЫХ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ В РАМКАХ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ (обзор литературы)

А.С.ДВОРНИКОВ, О.В.МИНКИНА, Л.Н.БОРЗУНОВА*

Настоящий обзор посвящен теме взаимосвязи вирусной инфекции и склеротрофических поражений аногенитальной области, а также возможности их совокупной инициации онкологической патологии наружных половых органов. Обсуждается необходимость коррекции системы наблюдения и обследования в группе пациентов со склеротрофическими поражениями гениталий в пределах учреждений дерматовенерологической помощи населению.

Ключевые слова: склеротрофический лихен, папилломавирусная инфекция, профилактика, злокачественные новообразования кожи, плоскоклеточный рак кожи, дерматовенерология.

* ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова Минздрава России, кафедра дерматовенерологии лечебного факультета, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997
Кожно-венерологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы, просп. Мира, 103, Москва, ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, 10, Воронеж

В структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования кожи занимают третье место у мужчин (после рака легкого и желудка) и второе место у женщин (после рака молочной железы). По данным некоторых авторов динамика и прогноз заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, из расчёта на 100 000 населения по годам составляет: 1985 – 29,6; 1990 – 27,4; 1995 – 34,2; 2015 – 50,0. Около 60% злокачественных новообразований регистрируются на 3-4 стадии, что приводит к увеличению показателя смертности и инвалидизации больных [1]. Как известно, предупреждение возникновения заболевания, прежде всего, складывается из мер первичной профилактики. Одну из важнейших составляющих первичной профилактики онкологической патологии кожи дерматологи традиционно видят в активной пропаганде защиты от солнца, как главного фактора риска развития рака. Однако клиническую манифестацию злокачественных новообразований кожного покрова в области половых органов на сегодняшний день многие исследователи объясняют присутствием совершенно определённых инфекционных агентов и предшествующим появлением очагов прогрессирующей дезорганизации тканей.

Плоскоклеточный рак кожи (*cutaneous squamous cell carcinoma* (cSCC)) – это злокачественная эпителиальная опухоль с плоскоклеточной дифференцировкой, характеризующаяся быстрым ростом и способностью метастазировать (частота метастазирования в среднем составляет от 2 до 6%). Является второй, наиболее распространённой формой рака кожи и составляет, примерно, 20% всех процессов малигнизации кожного покрова [2], а также представляет собой наиболее распространённый гистологический тип рака наружных половых органов [3].

Комитет экспертов Всемирной Организации Здравоохранения в 1964 году признал, что в 80-90% случаев онкологические заболевания связаны с факторами окружающей среды. Неоспорим тот факт, что и cSCC чаще возникает на открытых участках кожного покрова, наиболее сильно подверженных интенсивной инсоляции [4,5,6]. Однако существует гораздо более широкий ряд условий, оказывающих влияние на возникновение и развитие cSCC, нежели высокая кумулятивная доза солнечного света [7]:

- мужской пол;
- средний и пожилой возраст;
- светлая кожа;
- воздействие химических канцерогенов (включая канцерогены табачного дыма);
- хронические иммуносупрессии;
- отягощённый онкологический анамнез;
- воздействие ионизирующего излучения;
- хронические атрофические и дистрофические заболевания кожи [8,9];
- вирусная инфекция [10,11].

Значимость некоторых из упомянутых выше факторов по-прежнему требует убедительных доказательств, влияние других не вызывает сомнений. Логично предположить, что синергизм нескольких из них значительно увеличивает суммарный риск возникновения cSCC. Ввиду того, что генитальные дистрофические, атрофические и инфекционные процессы наиболее часто встречаются в практике дерматовенеролога, проанализируем степень реализации их канцерогенного потенциала для повышения настороженности специалистов дерматовенерологического звена.

Не секрет, что сегодня ИППП вирусной этиологии занимают прочную лидирующую позицию среди прочих генитальных инфекций и особое место в этой группе занимает *папилломавирусная инфекция* (ПВИ) [12]. Возможность *инфицирования вирусом папилломы человека* (ВПЧ) при половых контактах составляет от 60 до 80% [13]. Более половины сексуально-активного населения мира в течении своей жизни инфицируются ВПЧ и, как правило, именно эта группа пациентов обращается для обследования и последующего лечения в учреждения дерматовенерологического профиля [14].

Известно около 200 генотипов вирусов папилломы, инфицирующих эпителий слизистых оболочек и кожи [15]. Генитальный тракт поражает более 50 из всех идентифицированных типов ВПЧ с различным онкогенным потенциалом. Потребовалось много времени для понимания и объяснения этиологической роли вирусов в процессах канцерогенеза. Прогресс в области экспериментальной вирусологии позволил Зильберу, а в последующем и Horsfall и Southham, выдвинуть предположение, что опухолеродные вирусы способны воздействовать на генетические структуры

нормальных клеток и трансформировать их в опухолевые.

Вирус папилломы человека является высококонтагиозным ДНК-содержащим эпителиотропным вирусом семейства *Papillomaviridae* [11]. Согласно таксономической классификации вирусы папилломы делятся на роды (греческие буквы *alphapapillomavirus*, *betapapillomavirus*, *gammapapillomavirus* и т.д.), виды (арабские цифры и буква рода, например *alpha-7*, *alpha-9*, *beta-1* и т.д.), типы (арабские цифры, например, 16, 18, 6, 11 и т.д.). Установлено, что ВПЧ обладают типовой и тканевой специфичностью, а это означает, что каждый тип способен поражать свойственную для его локализации ткань. В результате масштабных исследований была определена тенденция членов родов *alphapapillomavirus* и *betapapillomavirus* к преимущественному поражению ВПЧ клеток эпителия эктодермального происхождения – кожа, слизистые половых органов и ротовой полости. Типирование ВПЧ основано на ДНК-гомологии: каждый тип более, чем на 10% отличается от ближайшего генетического родственника. В пределах каждого типа имеются подтипы, отличающиеся на 2-10%, а также варианты, отличающиеся только на 1-2% (сегодня уже выделены шесть вариантов ВПЧ 16-го типа со своими подтипами – европейский, азиатский, африканский-1 и -2, североамериканский и азиатско-американский [16]). В зависимости от способности вызывать злокачественную клеточную трансформацию, вирусы подразделены на группы низкого и высокого онкологического риска. Эпидемиологическими исследованиями последних лет показано, что к группе «высокого канцерогенного риска» (ВПЧ ВКР) принадлежат типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82. Именно эти типы ВПЧ согласно классификации *Международного Агентства по Изучению Рака* (IARC) были определены к первой группе канцерогенов вместе с вирусом Эпштейн-Барр, вирусами гепатитов В и С, и вирусом иммунодефицита человека первого типа [17]. Необходимо отметить, что перечень типов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска расширяется за счёт уточнения строения ДНК и появления новых типов промежуточного риска. Типы 26, 53 и 66 относятся к категории «предположительно высокого канцерогенного риска». К группе «низкого канцерогенного риска» принадлежат типы 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81. Остальные типы ВПЧ относятся к категории «неустановленного канцерогенного риска» и чаще всего не ассоциированы с развитием патологий.

С середины 50 годов прошлого столетия в вирусологии произошли большие изменения, обуславливающиеся резкой интенсификацией исследований латентных, хронических и медленных инфекций, что коренным образом изменило взгляды на природу и характер вирусной инфекции в целом. Обнаружили, что в процессе эволюции в качестве способа сохранения вида некоторые вирусы приобрели способность к персистенции, т.е. длительному присутствию в организме. Позднее было доказано, что приобретение высокканцерогенного типа ВПЧ увеличивает вероятность персистирующей инфекции, ведущей к вирусной интеграции. Позднее доказали, что только интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации, поскольку вирусная ДНК контролирует клеточный генетический материал, а это необходимое условие для производства ВПЧ-кодированных белков. Геном ВПЧ содержит ранние (Е) и поздние (L) гены. В структуре онкогенных типов ВПЧ гены Е6 и Е7 являются главными преобразующими генами с высоким канцерогенным потенциалом. После инфицирования ВПЧ усиливается пролиферация клеток, что сопровождается экспрессией Е6 и Е7, изменением митотической активности инфицированных эпителиоцитов и всей динамики клеточного обновления, инициируется опухолевый рост. На сегодняшний день принято считать, что практически в 100% случаев рака шейки матки, а также в значительном проценте случаев опухолей пениса, анальной области, влагалища и вульвы имеется связь с инфицированием ВПЧ ВКР, последующей их персистенцией и, запускаемыми ими процессами онкогенной трансформации в тканях [18]. Также как и при раке шейки матки, наиболее часто детектируемыми при поражении генитальной области являются ВПЧ ВКР 16-го и 18-го типов [19,20].

До 1970 годов прошлого столетия интерес к папилломавирусной инфекции был сфокусирован в основном на остроконечных кондиломах генитальной области (*Condylomata acuminata*), как на инфекции, *предположительно* передаваемой половым путём со времён античности, так и *убедительно доказанной* ИППП в 1954 году. В 1968 году Dunn и Ogilvie обнаружили вирусные частицы в генитальных бородавках. Позже, совершенст-

ование методов лабораторной диагностики позволило заняться изучением присутствия ВПЧ и оценить степень реализации вируса своего онкогенного потенциала в кожных поражениях склероатрофического характера генитальной локализации, как у женщин, так и у мужчин [21,22,23,3]. Присутствие вируса с выраженным онкогенным потенциалом в дистрофически-изменённых тканях само по себе вызывает настороженность. Однако результаты проводимых исследований демонстрировали весьма неоднозначные результаты [24]. Тогда специалисты изменили отношение не к самой идее вирусной инициации (или «вирусного толчка»), как провокатора онкогенной прогрессии при склероатрофических поражениях, а разграничили процессы канцерогенеза в области гениталий на две группы, ориентируясь на результаты клинико-патологических, вирусологических, цитоморфометрических и генетических исследований. Выделили «вирус-зависимый» сценарий онкогенеза (первый тип) и «вирус-независимый» процесс малигнизации в тех участках кожи, где изначально уже присутствовали склероатрофические изменения (второй тип) [25,26]. Для каждой из групп были определены свои характерные особенности (табл.).

Таблица

Характеристики особенностей «вирус-зависимого» и «вирус-независимого» типов

Характеристика	Вирус-зависимый тип	Вирус-независимый тип
Возраст пациентов	Средний (от 25 до 55 лет)	Старший (от 55 до 85 лет)
Детекция ДНК ВПЧ	Частая (> 60%)	Редкая (< 15%)
Большое количество сексуальных партнёров	Сильная ассоциация	Редкая ассоциация
Отягощённый анамнез по генитальной онкологии	Сильная ассоциация	Сильная ассоциация
Предшествующие склероатрофические кожные заболевания	Редкая ассоциация	Сильная ассоциация
Курение сигарет	Сильная ассоциация	Редкая ассоциация
Раннее начало активной половой жизни	Сильная ассоциация	Редкая ассоциация

Однако вне зависимости от принадлежности к одной или другой группе, вероятность возрастания случаев генитального cSCC остаётся высокой. С одной стороны расширение границ сексуально-активного возраста, либерализация половых связей, частая смена половых партнёров и увеличение распространённости ИППП повышает риск возникновения ВПЧ-опосредованного типа cSCC. С другой стороны, существует мнение, что количество случаев ВПЧ-независимого типа cSCC генитальной локализации также неизменно возрастёт в силу стремительного увеличения среднего возраста населения. По некоторым прогнозам к 2020 году примерно 50% популяции Российской Федерации будет старше 40 лет и, более чем 14% населения будут представлять люди старше 65 лет.

По результатам гистопатологических исследований тканей с cSCC около 60% из них возникают в склероатрофически-изменённых зонах [27]. В ситуации длительно существующего склероатрофического процесса кожи, а эти заболевания имеют долгую историю развития, хроническое воспаление и постоянная механическая травматизация участка поражения также рассматриваются, как «пусковой механизм» для онкологической прогрессии.

Несмотря на то, что проблемами дистрофии кожного покрова генитальной области (склероатрофический лихен, облитерирующий склеротический баланит, очаговая склеродермия) сегодня в медицинском сообществе занимаются врачи различных специальностей, дерматовенерологи сталкиваются с этими нозологиями чаще других, и, пожалуй, также часто, как и с генитальной ПВИ. В 1976 году Международное общество по изучению заболеваний вульвы и влагалища (ISSVD) рекомендовало для описания подобных состояний использовать термин «склеротический лихен» (lichen sclerosus). К данной рекомендации в 1995 году присоединилась Американская Академия Дерматологии (AAD).

Группа склеротических заболеваний характеризуется прогрессирующей дезорганизацией межклеточных компонентов соединительной ткани и изменением сосудов: мукоидным и фибриноидным набуханием, гиалинозом, склерозом, разрастанием

грубой волокнистой фиброзной соединительной ткани, истончением и фрагментацией эластических волокон. Пациенты, с наблюдаемым или первично-диагностированным «склеротическим лихеном», традиционно предъявляют жалобы на зуд, болезненность, чувство «стянутости» в области наружных половых органов, трещины и сухость кожно-слизистых покровов, появление ограниченных обесцвеченных или, наоборот, пигментированных пятнистых очагов, атрофию кожи. Как правило, на появление высыпаний пациенты обращают внимание случайно и дерматологам знаком их страх «малигнизации» неожиданно-обнаруженного высыпного элемента. Действительно, заболевания кожи могут быть облигатными, т.е. как правило, переходящими в рак, и факультативными, с гораздо меньшей тенденцией трансформации, но имеющими высокую степень риска малигнизации. К облигатным предракам относят пигментную ксеродерму, болезнь Педжета, болезнь Боуэна, эритроплазию Кейра. Облигатный предрак кожи встречается редко, развивается медленно, но, при отсутствии должного лечения, всегда злокачественно перерождается. К факультативным предракам относятся хронические дерматиты, длительно незаживающие раны и язвенные дефекты, хронические дистрофические и воспалительные процессы. Существует предположение, что пациенты со склероатрофическими поражениями в области гениталий могут быть более восприимчивы к развитию рака на фоне параллельного инфицирования высоканцерогенными типами ВПЧ, нежели пациенты, инфицированные ВПЧ ВКР, но с интактным кожным покровом [28].

Появление в дерматологической практике топических кортикостероидов оказалось наиболее ощутимым шагом в терапии кожных заболеваний за последнее столетие. Используются гормональные препараты и в терапии склероатрофических заболеваний кожного покрова. Однако именно кортикостероидная терапия может быть достаточно сильным иммуносупрессивным толчком для реализации ВПЧ ВКР своей онкогенной активности. Для подтверждения этой гипотезы всё ещё требуется дополнительная аргументация и проведение дальнейших полномасштабных клинических и фундаментальных исследований по распространённости ВПЧ ВКР у пациентов с отягощённым склероатрофическим анамнезом.

В диагностике заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, принимает участие множество специалистов, совместный труд которых позволяет объективно оценить ситуацию и тактику ведения пациента, оптимизируются программы скрининга, совершенствуются методики детекции ВПЧ [29]. С уверенностью можно сказать, что широкое внедрение программы цервикального скрининга привело к снижению заболеваемости раком шейки матки за последние несколько лет.

Для лабораторной диагностики ВПЧ-инфекции используются разные методы. Безусловно, гистологическое исследование играет решающее значение в постановке окончательного диагноза, позволяет оценить степень и характер поражения различных слоёв ткани и на сегодняшний день считается «референтным» методом диагностики при подозрении на онкологическое заболевание. Однако данный вид исследования трудно рекомендовать для массового использования в целях ранней диагностики и диспансерного наблюдения за пациентами. В последнее время были предложены и продолжают разрабатываться технологии лабораторных исследований, основанные на уникальной нуклеотидной последовательности геномов инфекционных агентов и высокой специфичности реакции гибридизации нуклеиновых кислот. Внедрение методов циклической амплификации фрагментов генома в клиническую микробиологическую диагностику позволяет упростить и ускорить выявление микроорганизмов по их генетическим маркерам. Сегодня официальным методом уточняющей диагностики ВПЧ-инфекции на территории Российской Федерации является молекулярно-биологическая диагностика, что отражено в Приказе МЗ РФ № 64 от 21.02.2000 г. «Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований». В качестве хорошо воспроизводимых и высокоэффективных амплификационных, неамплификационных и сигнальных амплификационных методов диагностики в разное время были предложены: лигазная цепная реакция (ЛЦР), иммуноблоттинг, гибридизация in situ на фильтре и ткани с ВПЧ ДНК-зондами, система гибридной ловушки. Наибольшую практическую популярность в нашей стране имеет полимеразная цепная реакция (ПЦР). Метод имеет высокую диагностическую чувствительность и позволяет работать как с цитологическими образцами (мазками, соскобами,

смыслами), так и с тканевым субстратом (биоптатами и тканями, заключенными в парафин). Существует большое количество модификаций и модернизаций, позволяющих значительно расширить потенциальные возможности первоначально предложенного метода. Согласно недавним исследованиям огромное значение для прогноза течения ВПЧ-инфекции имеет определение «вирусной нагрузки». Вирусная нагрузка рассчитывается как количество копий ДНК ВПЧ, выраженное в lg на 10х5 клеток. Выявление вируса в количестве выше определенного порогового уровня (3 lg геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток), так называемого «порога клинической значимости», имеет большое значение, так как говорит о высокой вероятности персистенции вируса и его реальной возможности инициировать процесс канцерогенеза. Позже выделили второй порог – «порог прогрессии» – когда вирусная нагрузка выше уровня 5 lg ВПЧ на 100 тыс. клеток и оценивается, как повышенная и ассоциирована с большей вероятностью наличия или онкогенной трансформации клеток в тканях. При этом предполагается, что значение вирусной нагрузки зависит от типа ВПЧ, локализации вирусных последовательностей и от количества одновременно выявляемых типов вируса папилломы человека. Применение ВПЧ-тестирования, как самостоятельного вида исследования было предложено ещё в 2003 году применительно к программе цервикального скрининга. Метод прост в исполнении и экономичен, прогностическая значимость отрицательного результата выявления ДНК ВПЧ приближается к 100%, что с лёгкостью позволяет рекомендовать его использование на этапе скрининга у пациентов дерматологического профиля. Применительно к ВПЧ-положительным случаям с проявлениями склероатрофического процесса в области гениталий, подобное тестирование позволило бы врачу в каждой конкретной ситуации выбирать правильную тактику – при необходимости прогнозировать и проводить мониторинг течения вирусной инфекции, что алгоритмизировало бы работу с пациентами групп риска.

В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России ведущей локализацией является кожа [1]. Даже без формирования государственных программ скрининга, как произошло с цервикальным раком, смертность от плоскоклеточного рака кожи остаётся не высокой: ниже, чем уровень смертности от других форм рака кожного покрова, однако выше, чем от отдельно взятых «склероатрофического лихена» аногенитальной локализации и папилломавирусной инфекции. Определение истинных данных о заболеваемости cSCC на сегодняшний день не представляется возможным, так как «немеланоцитарные» формы рака кожи, в том числе и cSCC, были исключены из баз данных реестров здравоохранения многих стран по причине частой встречаемости и ограниченных ресурсов по сбору данных. В этой связи усиление настороженности специалистов дерматовенерологического профиля, формирование специфических групп динамического диспансерного наблюдения, раннее выявление и последующее своевременное лечение cSCC вне зависимости от инициирующего фактора, а тем более при их сочетании, будет способствовать уменьшению заболеваемости в целом.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.– 2010.
2. Современные требования к диагностике генитальной папиллома-вирусной инфекции: количественный подход / Д.А. Куевда [и др.]// Тезисы научных работ, II Всероссийский конгресс дерматовенерологов.– 2007.– С. 134.
3. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding skin and oral mucosa) / T.M. Johnson [et al.]// Journal of American Academy of Dermatology.– 1992.– Vol. 26 (3 Pt 2).– P. 467–484.
4. Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma / D.M. Prowse [et al.]// The British Journal of Dermatology.– 2008.– V. 158.– № 2.– P. 261–265.
5. Squamous cell carcinoma of the skin shows a distinct micro-RNA profile modulated by UV radiation / P. Dziunycz [et al.]– 2010.– Vol.130.– № 11.– P. 2686–2689.
6. Kutting, B. UV-induced skin cancer at workplace and evidence-based prevention / B. Kutting, N. Drexler // International archives of occupational and environmental health.– 2010.– Vol. 83.–

№ 8.– P. 843–854.

7. Leiter, U. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer – the role of sunlight / U. Leiter, C. Garbe // Advances in experimental medicine and biology.– 2008.– Vol.624.– P. 89–103.
8. Stulberg, D.L. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinomas / D.L. Stulberg, B. Grandel, R.S. Fawcett // American Family Physician.– 2004.– V. 70.– № 8.– P. 1481–1488.
9. Naska, M.R. Microinvasive squamous cell carcinoma arising on lichen sclerosus of the penis / M.R. Naska, C. Panetta, G. Micali, D. Innocenzi // Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology.– 2003.– V. 17.– № 3.– P. 337–339.
10. Powell, J. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis / J. Powell, A. Robson, D. Kranston, F. Wojnarowska, R. Turner // The British Journal of Dermatology.– 2001.– V. 145.– № 1.– P. 85–89.
11. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma / J.N. Bouwes Bavinck [et al.]// Cancer research.– 2010.– V.70.– № 23.– P. 9777–9786.
12. Camilleri, G. The human papillomaviruses (HPVs) and HPV DNA testing / G. Camilleri, R. Blundell// Research Journal of Biological Sciences.– 2009.– V. 4.– № 1.– P. 29–36.
13. Juckett, G. Human papillomavirus: clinical manifestation and prevention / G. Juckett, H. Hartman-Adams // American family Physician.– 2010.– V.82.– № 15.– P. 1209–1213.
14. Kamb, M.L. Cervical Cancer Screening of Women attending STD clinics / M.L. Kamb // Clinical Infectious Diseases.– 1995.– Vol. 20.– № 1.– P. 98–103.
15. Куевда, Д.А. Опыт применения ВПЧ-тестирования для раннего выявления предрака шейки матки в дерматовенерологической службе / Д.А. Куевда, О.Б. Трофимова, Н.В. Большенко // Тезисы научных работ, X Всероссийский съезд дерматовенерологов.– 2008.– С. 67.
16. de Villiers, E.M. Classification of papillomaviruses / E.M. de Villiers, C. Fauquet, T.R. Broker, H.U. Bernard, H. zur Hausen // Virology.– 2004.– V. 324.– № 1.– P. 17–27.
17. Orth, G. Papillomaviruses – human (Papillomaviridae) General Features Unite des Papillomavirus, INSERM U. 190, Institut Pasteur, Paris, France / G. Orth. [Electronic resource].
18. Boccardo, E. Viral origins of human cancer / E. Boccardo, L.L. Villa // Current Medicinal Chemistry.– 2007.– Vol. 14.– № 24.– P. 2526–2539.
19. HPV-mediated transformation of the anogenital tract / R.D. Steenbergen [et al.]// Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.– 2005.– V. 32.– Suppl 1: P. 25–33.
20. Backes, D.M. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer / D.M. Backes, R.J. Kurman, J.M. Primenta, J.S. Smith // Cancer Causes Control.– 2009.– V. 20.– № 4.– P. 449–457.
21. van de Nieuwenhof, H.P. Review of squamous premalignant vulvar lesions. Critical Reviews in Oncology / H.P. van de Nieuwenhof, I.A. van der Avoort, J.A. de Hullu // Hematology.– 2008.– V.68.– № 2.– P. 131–156.
22. Kiene, P. Human papillomavirus infection in vulvar lesions of lichen sclerosus et atrophicus / P. Kiene, K. Milde-Langosch, T. Loning // Archives of dermatological research.– 1991.– Vol. 283.– № 7.– P. 445–448.
23. Naska, M.R. Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papillomavirus infection / M.R. Naska, D. Innocenzi, G. Micali // International Journal of Dermatology.– 2006.– Vol. 45.– № 6.– P. 681–683.
24. Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus / G. Perceau [et al.]// The British Journal of dermatology.– 2003.– Vol. 148.– № 5.– P. 934–938.
25. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus / S. Aide [et al.]// Journal of Low Genital tract Infection.– 2010.– V. 14.– № 4.– P. 319–322.
26. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control and investigation study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia / J.A. Carlson [et al.]// Human Pathology. 1998.– V. 29.– № 9.– P. 932–948.
27. Scurry, J. Does lichen sclerosus play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell

carcinoma? / J. Scurry // The itch-scratch lichen sclerosus hypotesis. International journal of Gynecological Cancer.– 1999.– № 9.– P. 89–97.

28. Walkden, V. The association of squamous cell carcinoma and lichen sclerosus; implications for follow up / V. Walkden, Y. Chia, F. Wojnarowska // Journal of Obstetrics and Gynecology.– 1997.– № 17.– P. 551–553.

29. Micali, G. Penile cancer / G. Micali, M.R. Naska, D. Innocenzi, R.A. Schwarts // Journal of the American Academy of Dermatology.– 2006.– V. 54.– № 3.– P. 369–391.

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DETECTION OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN THE PATIENTS WITH SCLEROATROPHIC LESION OF THE ANOGENITAL AREA WITHIN THE CONVINES OF DERMATOVENEROLOGICAL SERVICE

A.S.DVORNIKOV, O.V.MINKINA

Russian National Research Medical Institute named after N.I. Pirogov
Dermatovenerological Dispensary №1
Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko

This review is dedicated to the subject of relationship of viral infection and anogenital sclerosus lesions, as well as the possibility of their joint initiation of genital cancer pathology. The authors discuss the need for correction of the observation and examination in the patients with genital sclerosus lesions within institutions of dermatovenerological assistance to the population.

Key words: lichen sclerosus, human papillomavirus infection, prophylaxis, malignant neoplasms of the skin, squamous cell skin cancer, dermatovenerology.

УДК 616.517 – 08

ПРЕОБРАЗОВАННЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА
(обзор литературы)

Е.В. ДОНЦОВА*

В данной обзорной статье приведены сведения о клинических эффектах преобразованных физических методов в комплексном лечении различных форм псориаза. Описаны методики, а также патогенетические механизмы их воздействия, позволяющие повысить эффективность медикаментозной терапии больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз, фототерапия, ультрафиолетовые лучи, ПУВА-терапия, ФТД-терапия, фотоферез, электролечение, КВЧ-терапия, методы нейрорегуляторной терапии: ТДМТ, ТЭС.

Псориаз – распространенный хронически протекающий папуло-сквамозный дерматоз с четко прослеживающейся генетической предрасположенностью, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением процессов кератинизации и воспалительной реакцией в дерме. Его частота в большинстве европейских стран составляет 1-3% [15,29,35,49]. В настоящее время псориаз рассматривается как мультифакторное заболевание, в развитии которого важное значение имеют генетическая предрасположенность, иммунные, нейроэндокринные, метаболические расстройства [27]. Лечение псориаза является комплексным и включает широкий спектр лекарственных средств: противовоспалительные вещества, препараты, направленные на подавление пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, средства симптоматической терапии [11,18,27,29,31,32,51]. Тактика лечения псориаза зависит от стадии и особенностей его течения у каждого пациента. При назначении терапии учитывают распространенность процесса, клиническую форму, наличие сопутствующей патологии [27,34]. Группа экспертов из 19 стран Европы предложила включить в обновленные рекомендации по лечению псориаза три главных принципа успешной целенаправленной терапии, которые включают строгое соблюдение терапевтических алгоритмов, регулярное отслеживание терапевтического ответа и своевременную модификацию лечения, если терапевтические цели не достигаются [27]. Предлагаемый ротационный подход к терапии сводится к минимуму риска токсических эффектов при длительном применении лекарств и позволяет проводить эффективное длительное лечение [15]. Вместе с тем, выбор оптимальной комбинации методов системной и наружной терапии при лечении псориаза до сих пор остается актуальной и трудной задачей. Сложность этиологии и патогене-

за псориаза, а также увеличение в последние годы тяжело протекающих форм заболевания, резистентных к применяемым методам лечения, большое число побочных явлений, необходимость проведения непрерывного поддерживающего лечения в связи с частыми рецидивами определяют необходимость совершенствования существующих и разработки новых методов терапии данного заболевания [27]. Перспективными являются подходы с активным использованием методов физической терапии псориаза, стимулирующих резервные возможности и неспецифическую резистентность организма [53]. Особенно показаны методы физиотерапии в случаях торпидного течения заболевания, резистентности или непереносимости лекарственных препаратов.

Задачами физиотерапевтического лечения псориаза являются нормализация функции центральной нервной системы, оказание гипосенсибилизирующего действия на организм пациентов, уменьшение воспалительных проявлений, а также увеличение проницаемости гематосиновиального барьера, что позволяет улучшить кровоснабжение и тканевый обмен, добиться размягчения бляшек и рассасывания очагов инфильтрации [53]. Физические методы лечения при псориазе направлены на снижение пролиферативной активности эпидермиса, коррекцию иммунных и реологических нарушений (реокорректирующие, разрешающие, иммунокорректирующие методы), коррекцию гормональных нарушений (гормонкорректирующие методы), торможение синтеза кератобластов (цитостатические, кератолитические методы), уменьшение возбуждения в коре головного мозга (седативные методы) [39]. К иммунокорректирующим методам лечения псориаза относятся: инфракрасная лазеротерапия, лазерное облучение крови, КВЧ-терапия, гипокситерапия, УФ-облучение средневолнового диапазона в субэритемных дозах, к гормонкорректирующим: ВЧ-магнитотерапия на область надпочечников, трансцеребральная УВЧ-электролечение, к реокорректирующим: красная лазеро- и хромотерапия, внутривенное облучение крови, транскутанное облучение крови, НЧ-магнитотерапия, к разрешающим: дегтярные ванны, к цитостатическим: PUVA-терапия, к кератолитическим: щелочные ванны, к седативным: электросонотерапия, франклинизация, к фибромодулирующим: ультразвуковая терапия, парафино- и озокеритотерапия, радоновые, сероводородные ванны.

Важной составной частью лечения псориаза является фототерапия [11,15,29]. Давно и успешно используются при лечении больных псориазом терапевтические свойства ультрафиолетового излучения [17,41]. Искусственные источники ультрафиолетового света широко используются в терапии зимних форм псориаза, применяются различные дозы ультрафиолетовых лучей [14]. Ультрафиолетовое излучение оказывает противовоспалительное и иммуномоделирующее действие, при этом для высоких доз данного метода характерен иммуносупрессивный эффект, тогда как для малых – иммуностимулирующий [53].

Ультрафиолетовые облучения, на протяжении многих лет применяющегося при псориазе, проводятся по многим схемам и методам, в комбинации с другими лекарственными средствами [41]. Используется разработанная В.Я.Арутюновым методика УФ-облучения гиперэритемными дозами (3-5 биодоз) по зонам поясам. Проводится два цикла облучений; продолжительность лечения – 20 дней. При этом сохраняет практическую ценность дозиметрия ультрафиолетовых лучей по методу Горбачева (1928), основанная на индивидуальном определении чувствительности кожи к этим лучам [41]. Для успешного лечения при назначении ультрафиолетовых лучей необходимо учитывать сезонность обострения, стадию псориазического процесса. Большое внимание уделяется облучению туловища и особенно области позвоночника, паравerteбральных симпатических узлов [41]. При этом возникают рефлекторные реакции, замыкающиеся в высших отделах нервной системы. В целях усиления терапевтического эффекта ультрафиолетовых лучей были предложены фотосенсибилизирующие средства – смазывание очагов дегтярными препаратами, эозином, а также наружное применение меланина, бероксана, амифурина с последующим УФ-облучением [14].

В настоящее время при псориазе применяют ультрафиолетовые лучи длинноволнового диапазона А (УФА) с длиной волны 320-400 нм и средневолновые ультрафиолетовые лучи (УФВ) – 280-320 нм [11, 29,32]. Получил широкое распространение способ лечения псориаза, основанный на сочетанном воздействии УФА и фотосенсибилизаторов (псораленов) – ПУВА-терапия, относя-

* ГБОУ ВПО « Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 10