

Кононова Н.Ю.¹, Загртдинова Р.М.²

КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

¹ООО «Доктор плюс», 426065, г. Ижевск, Россия;

²ФГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, Россия

Согласно Национальным рекомендациям российского научного медицинского общества по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (ДСТ) 2015 г. в зависимости от особенностей этиологического фактора целесообразно выделять наследственные нарушения соединительной ткани и собственно дисплазии соединительной ткани. Недифференцированные формы ДСТ (нДСТ) возникают в результате большого числа генных мутаций в различных сочетаниях и воздействия разнообразных факторов внешней среды. Морфологической основой нДСТ служит снижение содержания отдельных видов коллагена или нарушение соотношения между ними, что ведет к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем. Так как кожа является самым большим по площади органом человеческого тела и содержит многочисленное количество разнообразных клеток соединительной ткани, то и возможно предположить, что первые признаки нДСТ, которые проявляются в основном слабо выраженными гетерогенными симптомами и синдромами, чаще других можно выявить, внимательно исследуя кожные покровы. Среди практически здоровых людей до 35% имеют нДСТ той или иной степени выраженности, среди них 70% составляют женщины, а для них особенно важен их внешний вид. Малейшие проявления признаков старения, особенно в молодом возрасте, причиняют психологический дискомфорт, снижают коммуникативные свойства личности, формируют социальную дезадаптацию.

Цель работы – выявить маркеры преждевременного старения у женщин с нДСТ при оценке закономерностей эстетических особенностей лица.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 119 женщин, у которых были выявлены внешние фены нДСТ с анализом признаков соединительнотканной дисплазии кожи. Шесть признаков нДСТ и более было диагностировано у 67 женщин, которые составили группу наблюдения, остальные пациентки, имеющие 5 признаков нДСТ и менее или не имеющие их, составили группу контроля ($n = 52$). Критерии включения: женский пол, возраст от 24 до 45 лет, индекс массы тела от 17 до 25, кожа I–IV фототипа. Из исследования исключали беременных, лактирующих, женщин с наступившей менопаузой для исключения влияния гормональных изменений на результаты исследования, пациенток с недавней коррекцией морщин и складок филлерами или ботулотоксином типа А (БТА). Средний возраст группы наблюдения составил $38,6 \pm 6,7$ года, в группе контроля – $39,4 \pm 5,6$ года. В группах проводили сбор анамнеза, физикальное обследование и выделение ведущих клинических синдромов, ЭКГ, эхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, ФГС при наличии жалоб, определение биологического возраста по методике Войтенко В.П.–Токарь А.В.–Чеботарева Д.Ф., антропометрическое исследование лица и тела. На основе полученных данных рассчитывали средние значения показателей, головной и лицевой индексы. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. При физикальном исследовании костные и мышечно-суставные деформации наблюдались у 54% пациенток в основной группе и лишь у 9% в контрольной. У лиц основной группы чаще диагностировали висцеральные проявления нДСТ и преобладала патология желчного пузыря, тазы органов брюшной полости и малые аномалии сердца. Доминирующим признаком в основной группе была легкоранимая кожа. Повышенная растяжимость кожи (более 3 см) встречалась в 2 раза чаще, а вялая и рыхлая структура кожи в 4 раза чаще, чем в контрольной группе. У пациенток основной группы преобладали единичные и множественные стрии (не связанные с беременностью) по сравнению с пациентками контрольной группы. Наиболее часто также встречались скошенный подбородок, антимонолоидный разрез глаз, нарушение роста, скученность зубов. Преждевременное старение пациенток основной группы подтверждал большой разрыв (около 8 лет) между календарным и биологическим возрастом, а также между показателями биологического возраста (около 9 лет) в обеих группах ($p < 0,05$). В основной группе чаще встречались пациентки с мелкоморщинистым типом старения кожи ($p < 0,05$), сухой, атоничной, тонкой чувствительной кожей лица и шеи, с сетью мелких периорбитальных морщин и выраженными носогубными и подглазничными складками ($p < 0,05$). При анализе основных антропометрических показателей пациентки основной группы были выше ростом ($p < 0,05$), с меньшей массой тела ($p < 0,05$), имели долихостеномелию ($p < 0,05$) – удлинение размеров конечностей по отношению к длине тела (большая разность «размах рук – рост» и отношение «кость/рост» более 11%, отношение «стопа/рост» более 15%). При антропометрическом исследовании лица выявлено: поперечные размеры (головы и скуловой диаметр) в основной группе статистически значимо меньше, а морфологическая высота лица и продольный размер головы больше, чем в контрольной группе. В основной группе пациенток преобладала долихоцефалическая форма головы (76%), а в контрольной группе – мезоцефалическая (73,6%). По форме лица пациентки различались разительно, с преобладанием лептопрозопной формы (64%) в основной группе и мезопрозопной (68,4%) в контрольной ($p < 0,05$). Для пациенток основной группы обнаружены значимые различия эксплицитности дисплазии, чем в контрольной выборке (Me 12; LQ 8; UQ 18; $p < 0,05$). Наиболее выраженными проявлениями соединительнотканной дисплазии были при сочетании долихоцефалической формы головы и лептопрозопной формы лица (Me 33; LQ 29; UQ 39). При анализе средних значений расчетных показателей при антропометрическом исследовании лица показатели были минимальными (Me 28; LQ 19; UQ 32), исключение составила лишь ФВЛ. Указанные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$). Корреляции выраженности дисплазии с возрастом не выявлено ($r = 0,07$; $p = 0,18$).

Таким образом, наиболее значимыми диагностическими маркерами, как показало наше исследование, является

проведение простейших антропометрических исследований: измерение роста, массы тела, выявление долихоцефалии. Наличие долихоцефалической формы головы и лептопрозопной формы лица должно еще больше насторожить врача, а также признаки преждевременного старения у пациентов с нДСТ. Что возможно выявить уже на первич-

ном приеме и убедить пациента проводить лечебные мероприятия с целью профилактики и коррекции возрастных изменений кожи как можно раньше. Это позволило бы снизить риск осложнений, присущих инвазивным методикам, и длительность периода восстановления, сохраняя высокую степень удовлетворенности пациентов.

Кочергин Н.Г., Парамонов А.А.

ОСОБЕННОСТИ РЕПЕРТУАРА Т-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ПСОРИАЗЕ

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Псориаз является хроническим воспалительным заболеванием кожи, при котором отмечается аномальная пролиферация кератиноцитов, гиперплазия сосудов, инфильтрация дермы и эпидермиса воспалительными клетками. Патогенез заболевания до конца не изучен, существует лишь ряд гипотез о его происхождении. Исследования последних лет показали, что важная роль в развитии псориаза принадлежит лимфоцитам. Псориаз относят к многофакторным заболеваниям. Его распространенность составляет от 1 до 4% в популяции. В наши дни отмечается тенденция к росту заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста и увеличению числа тяжелых и инвалидирующих форм, таких как псориазический артрит, псориазическая эритродермия, пустулезный псориаз. В патогенезе псориаза до сих пор остается много нерешенных вопросов. Его долгое время считали заболеванием, в основе которого лежит патология и неправильное функционирование кератиноцитов. В его развитии большую роль уделяют генетическим, средовым, иммунным и целому ряду других факторов. Актуальной задачей современной медицины является определение роли молекулярных механизмов в патогенезе псориаза, определение механизмов запуска и развития заболевания. Это даст возможность обнаружить новые терапевтические мишени для лечения заболевания и в будущем разработать способы воздействия на них.

При псориазе определяется массивная инфильтрация кожи различными клетками иммунной системы. При этом провоцирующий фактор или иная причина, которая приводит к данной инфильтрации, до сих пор не установлена. Возможно, что в коже имеются антиген или антигены, на которые и происходит ошибочная реакция клеток иммунной системы. Такими субстанциями могут оказаться антигены микроорганизмов, однако до сих пор они не обнаружены.

В иммунном ответе при псориазе принимают участие клетки, которые относятся к врожденному иммунитету (дендритные клетки, натуральные киллеры, Т-клетки, нейтрофилы, макрофаги), а также клетки иммунной системы, относящиеся к приобретенной иммунной системе, в частности Т-хелперы 1 (Th1) и Т-хелперы 17 (Th17).

Т-лимфоциты имеют важное значение для приобретенного иммунного ответа, в частности обеспечивают распознавание и уничтожение субстанций, которые имеют чужеродные антигены. Т-лимфоциты развиваются из предшественников в тимусе (вилочковая железа), где у них формируются уникальные рецепторы для распознавания антигенов. Эти рецепторы принимают важную роль при запуске иммунного ответа. В будущем изучение данных репертуаров откроет возможность проводить мониторинг течения целого ряда заболеваний.

С учетом того, что счет возможного количества вариабельных участков Т-клеточных рецепторов идет на десятки миллионов, их изучение и анализ представляется достаточно сложной задачей, требующей применения современных технологий.

Изначально для анализа многообразия рецепторов применялся метод проточной цитометрии, этот метод был популярен последние три десятилетия. Он позволяет проводить оценку экспрессии поверхностных и внутриклеточных маркеров Т-лимфоцитов, при этом метод имеет ряд ограничений. Количество анализируемых параметров при таком подходе ограничено, что делает их анализ затруднительным.

Для повышения производительности стали применять другие методы анализа, в частности методы анализа мРНК транскриптов. Таким методом является высокопроизводительное секвенирование репертуара Т-клеточных рецепторов, в настоящее время наиболее активно используемый для этого анализа. Он дает возможность получать данные об огромном количестве различных субпопуляций Т-клеток и позволяет изучать представленность того или иного репертуара Т-клеточных рецепторов в нормальных условиях и при развитии патологического процесса. Метод высокопроизводительного секвенирования Т-клеточных рецепторов дает возможность установить именно те клоны, которые вовлечены в иммунный ответ [7].

Иммунная система человека может вырабатывать разнообразные последовательности гипервариабельных участков Т-клеточных рецепторов, причем их количество теоретически может во много раз превышать то число рецепторов, которое может экспрессироваться. Для анализа того, какие именно последовательности содержатся в клеточном репертуаре, был разработан другой метод, основанный на секвенировании одиночной молекулы ДНК с последующим вычислением и проведением оценки репертуаров Т-клеточных рецепторов в конкретных выборках [8].

В настоящее время в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова совместно с Институтом общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН проводятся исследования, целью которых является изучение комбинаций Т-клеточных рецепторов при псориазе. В нашем исследовании было проведено сравнение Т-клеточных репертуаров в образцах пораженной и непораженной кожи у больных псориазом с помощью методов массивного секвенирования. При этом выявлен ряд уникальных последовательностей, которые теоретически могут приблизить нас к пониманию природы антигенов, на которые реагируют клетки иммунной системы при псориазе.