

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 6 / 2020



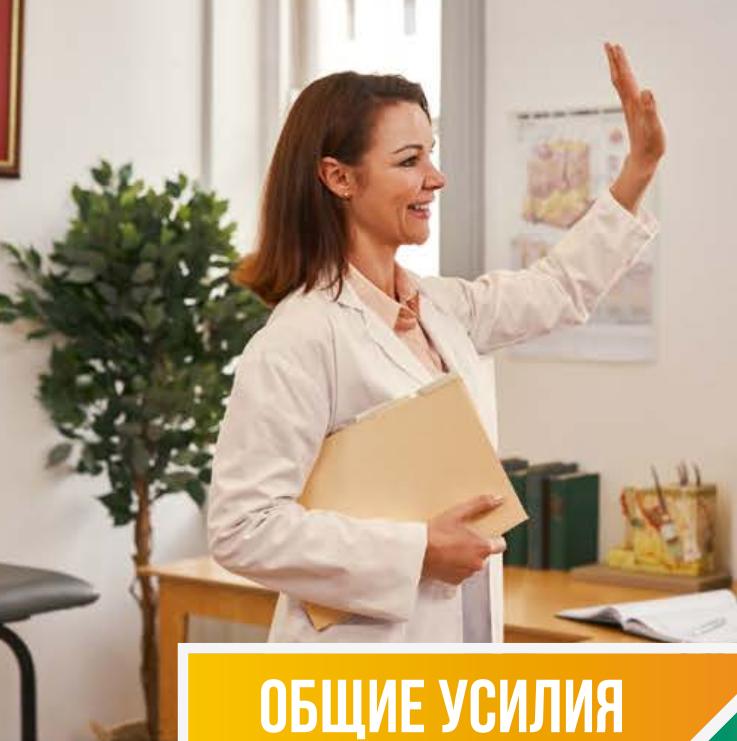
MEDICAL ALPHABET DERMATOLOGY

Russian Professional Medical Journal

ДЕРМАТОЛОГИЯ



- 14.01.01 Акушерство и гинекология
- 14.01.04 Внутренние болезни
- 14.01.09 Инфекционные болезни
- 14.01.10 Кожные и венерические болезни
- 14.01.12 Онкология
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия
- 14.01.17 Хирургия
- 14.01.22 Ревматология
- 14.01.28 Гастроэнтерология
- 14.01.31 Пластическая хирургия
- 14.02.02 Эпидемиология
- 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение
- 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология



ОБЩИЕ УСИЛИЯ

ОБЩИЙ УСПЕХ

ДУПИКСЕНТ — ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ для терапии неконтролируемого атопического дерматита среднетяжелого и тяжелого течения^{*1,2}

- Подавляет действие одновременно двух ключевых цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 – медиаторов воспаления, лежащего в основе атопического дерматита²
- Способствует уменьшению зуда, стойкому очищению кожи и длительному контролю над заболеванием**³⁻⁴
- Благоприятный профиль безопасности: частота нежелательных явлений сопоставима с плацебо⁴⁻⁵

*Первый и единственный препарат, зарегистрированный к медицинскому применению на территории РФ. Под неконтролируемым атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения подразумевается недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению¹.

**39% пациентов в группе дупилумаба достигли чистой или почти чистой кожи уже через 16 недель терапии, по сравнению с 12% пациентов в контрольной группе ($P<0.0001$). Через 52 недели терапии 51% и 13% пациентов в группе дупилумаба и в контрольной группе соответственно ($P<0.0001$) отметили снижение пиковой интенсивности кожного зуда на 4 балла и более при оценке по 11-балльной нумерологической шкале⁴.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб), регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019. 2. Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(1):35-50.

3. Simpson EL, et al. N Engl J Med. 2016; 375(24): 2335-2348. 4. Blauvelt A, et al. Lancet. 2017; 389: 2287-2303. 5. Han Y, Chen Y, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep;140(3):888-891.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код ATX: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающими пероральные глюкокортикоиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 12 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов составляет из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые 2 недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 12-17 лет: для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® @ у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикоидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®, начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у подростков с бронхиальной астмой и/или с атопическим дерматитом 12 лет и старше был схож с таковым у взрослых пациентов.

Медицинский алфавит

№ 6 / 2020



Серии журналов для специалистов № 6 (420)

Серия «Дermатология» (1)

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской литературы

ООО «Альфмед», тел. (495) 616-48-00

e-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синицка

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94,
ООО «Альфмед»

Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала «Медицинский алфавит»
А. С. Ермолов

Главный редактор серии «Дermатология»
Л. С. Круглова

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, д. м. н., проф., акад. РАН
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д. м. н., проф.

Балан Вера Ефимовна, д. м. н., проф.

Барбара Ольга Леонидовна, д. м. н., проф., чл.-корр. РАН

Брико Николай Иванович, д. м. н., проф.

Бутров Андрей Валерьевич, д. м. н., проф.

Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф.

Голубев Валерий Леонидович, д. м. н., проф.

Громова Ольга Алексеевна, д. м. н., проф.

Данилов Алексей Борисович, д. м. н., проф.

Евдокимов Евгений Александрович, д. м. н., проф.

Ермолов Александр Сергеевич, д. м. н., проф.

Журавлева Марина Владимировна, д. м. н., проф.

Козлов Игорь Александрович, д. м. н., проф.

Королева Ирина Станиславовна, д. м. н., проф.

Крихели Натела Ильинична, д. м. н., проф.

Круглова Лариса Сергеевна, д. м. н., проф..

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д. м. н., проф.

Кулаков Анатолий Алексеевич, д. м. н., проф., акад. РАН

Малеев Виктор Васильевич, д. м. н., проф., акад. РАН

Мартынок Тамила Витальевна, д. м. н., проф.

Михин Вадим Петрович, д. м. н., проф.

Оганов Рафаэль Гегамович, д. м. н., проф.

Орлова Наталья Васильевна, д. м. н., проф.

Остроумова Ольга Дмитриевна, д. м. н., проф.

Плавунов Николай Филиппович, д. м. н., проф.

Проценко Денис Николаевич, д. м. н., проф.

Покровский Валентин Иванович, д. м. н., проф., акад. РАН

Покровский Вадим Валентинович, д. м. н., проф., акад. РАН

Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д. м. н., проф.

Стручков Петр Владимирович, д. м. н., проф.

Стрюк Раиса Ивановна, д. м. н., проф.

Улитовский Сергей Борисович, д. м. н., проф.

Ушаков Рафаэль Васильевич, д. м. н., проф.

Шилова Маргарита Викторовна, д. м. н., проф.

Щербо Сергей Николаевич, д. б. н., проф.

Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., проф.

Руководитель проекта «Дermатология»

Т. Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности

Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телевидения и радиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна.
За содержание рекламы ответственность несет рекламирующий.
За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 15 марта 2020 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 (Медицинский алфавит)

Содержание

- 6 Противозудная терапия как основная составляющая повышения качества жизни пациентов с дерматозами
Л. С. Круглова, Н. О. Переверзина, Ю. А. Коваленко
- 11 Опыт применения препаратов плаценты в дерматологии и косметологии (обзор литературы)
Н. О. Переверзина, М. А. Авагумян
- 18 Псориаз и сердечно-сосудистая коморбidity (обзор литературы)
И. О. Смирнова, И. С. Владимирова
- 22 Микробиота кишечника: роль в развитии атопического дерматита и методы терапии при ее нарушении
Л. С. Круглова, М. Н. Петрий, Е. М. Генслер
- 28 Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза
А. А. Хотко, Л. С. Круглова, М. Ю. Помазанова, Р. А. Хотко
- 34 Гематидроз или артифициальный дерматит?
В. Н. Карпухина, Н. С. Руднева, С. Н. Драчев
- 36 Сотрет: эффективность монотерапии системным изотретиноином при лечении тяжелых форм акне
Л. С. Круглова, Н. В. Грязева
- 41 Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в терапии генитальных форм склероатрофического лichen
А. В. Игнатовский, А. О. Желонкина, А. Р. Желонкин
- 47 Инновационные методы в лечении пациентов с атрофическими рубцами постакне
П. С. Колчева, А. М. Талыбова, А. Г. Стенко
- 52 Лазерные клеточные технологии в лечении больных очаговой алопецией
З. К. Бучаева, П. М. Алиева
- 54 Микротоковая терапия и ботулином-терапия у пациентов с эритематозно-телангиектатическим подтипов розацеа
О. А. Егорова
- 61 Комбинированный метод консервативного лечения трофических язв венозного генеза
Т. И. Стрелкович
- 63 Микробиологическая картина онихопатий у больных псориазом
И. С. Максимов, Н. Г. Кочергин, В. С. Новоселов, Ж. С. Дитмарова, Д. И. Ушакова
- 66 Динамическое наблюдение за меланоцитарными образованиями при помощи дерматоскопии (обзор литературы)
Ю. Ю. Сергеев, В. Ю. Сергеев, В. В. Мордовцева
- 72 Специфика дерматологических нежелательных явлений ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL и их влияние на качество жизни больных хроническим миелонидным лейкозом
Е. А. Шатохина, А. Г. Туркина, Е. Ю. Челищева, О. А. Шухов, А. Н. Петрова, А. М. Ковригина, Л. С. Круглова, Е. В. Раненко, П. Г. Носикова
- 76 Вопросы внедрения современных методов автоматизированной диагностики новообразований кожи в клиническую практику
В. Ю. Сергеев, Ю. Ю. Сергеев, О. Б. Тамразова, В. Г. Никитаев, А. Н. Проничев
- 79 Проблемы инъекционной косметологии: обзор осложнений и методов их коррекции
Е. В. Иконникова, Е. М. Генслер
- 83 Проявления саркOIDоза Бенье-Бека-Шауманна на коже
В. Г. Акимов
- 87 Порокератоз: варианты клиники и терапии
А. Б. Яковлев, О. А. Голанова
- 92 Подписка

Contents

- 6 *Antipruritic therapy as main component of improving quality of life of patients with dermatoses*
L. S. Kruglova, N. O. Pereverzina, Yu. A. Kovalenko
- 11 *The experience of using placenta preparations in dermatology and cosmetology (literature review)*
N. O. Pereverzina, M. A. Avagumyan
- 18 *Psoriasis and cardiovascular comorbidity (literature review)*
I. O. Smirnova, I. S. Vladimirova
- 22 *Role of intestinal microbiota in development of atopic dermatitis and methods of its treatment in case of its violation*
L. S. Kruglova, M. N. Petriy, E. M. Gensler
- 28 *Effectiveness of netakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis*
A. A. Hotko, L. S. Kruglova, M. Yu. Pomazanova, R. A. Hotko
- 34 *Hematidrosis or artistic dermatitis?*
V. N. Karpukhina, N. S. Rudneva, S. N. Drachyov
- 36 *Effectiveness of isotretinoin monotherapy in treatment of severe acne*
L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva
- 41 *Use of autologous platelet-rich plasma in treatment of genital forms of scleroatrophic lichen*
A. V. Ignatovsky, A. O. Zhelonkina, A. R. Zhelonkin
- 47 *Innovative methods in treatment of patients with atrophic post-acne scars*
P. S. Kolcheva, A. M. Talybova, A. G. A Stenko
- 52 *Laser and cellular technologies in treatment of patients with focal alopecia*
Z. K. Buchaeva, P. M. Aliieva
- 54 *Effectiveness of microcurrent therapy and botulinum therapy in patients with erythematous-telangiectatic subtype of rosacea*
O. A. Egorova
- 61 *Combined method of conservative treatment of trophic venous ulcers*
T. I. Strelkovich
- 63 *Microbiological picture of onychopathy in psoriatic patients*
I. S. Maximov, N. G. Kochergin, V. S. Novoselov, Z. S. Ditzmarova, D. I. Ushakova
- 66 *Follow-up of melanocytic lesions with use of dermoscopy (literature review)*
Y. Y. Sergeev, V. Y. Sergeev, V. V. Mordovtseva
- 72 *Specificity of dermatological adverse events of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors and their effect on quality of life of patients with chronic myeloid leukemia*
E. A. Shatokhina, A. G. Turkina, E. Yu. Chelysheva, O. A. Shukhov, A. N. Petrova, A. M. Kovrigina, L. S. Kruglova, E. V. Ranenka, P. G. Nosikova
- 76 *On modern methods of automated diagnosis of skin tumors in clinical practice*
V. Yu. Sergeev, Yu. Yu. Sergeev, O. B. Tamrazova, V. G. Nikitaev, A. N. Pronichev
- 79 *Problems of injection cosmetology: review of complications and methods for their correction*
E. V. Ikonnikova, E. M. Gensler
- 83 *Manifestations of Besnier-Boeck-Schaumann sarcoidosis on skin*
V. G. Akimov
- 87 *Porokeratosis: clinical manifestations and treatment options*
A. B. Yakovlev, O. A. Golanova
- 92 *Subscription*

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российской индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия

Главный редактор серии «Дерматология»

Круглова Лариса Сергеевна (г. Москва), д. м. н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России

Мурашкин Николай Николаевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Львов Андрей Николаевич (г. Москва), д. м. н., проф. рук. отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ»

Руднева Наталья Сергеевна (г. Тула), к.м.н., г. врача ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Тульской области, г.внештатный специалист-дерматовенеролог, косметолог минздрава Тульской области, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, курса дерматовенерологии Медицинского института ФГБОУ «Тульский государственный университет»

Смирнова Ирина Олеговна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., доцент, проф. кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет

Стенко Анна Германовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры эстетической медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», член-корр. РАН, зав. отделением косметологии Института пластической хирургии и косметологии

Тамразова Ольга Борисовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Фриго Наталья Владиславовна (г. Москва), д.м.н., проф., зам. директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

Юсова Жанна Юрьевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России

Editorial Board

Editor in Chief

Kruglova L.S., MD, DMSci, professor

Murashkin N.N., MD, DMSci, professor

Ilov A.N., MD, DMSci, professor

Rudneva N.S., MD, PhD, associate professor

Smirnova I.O., MD, DMSci, professor

Stenko A.G., MD, DMSci, professor, RASci member

Tamrazova O.B., MD, DMSci, professor

Frigo N.V., MD, DMSci, professor

Yussova Z.Yu., MD, DMSci, professor

Многоуважаемые коллеги!

Редакция журнала «Медицинский Алфавит» продолжает осуществлять выпуск журналов для дерматовенерологов и косметологов. В очередном номере представлены, обзоры, оригинальные статьи, методические рекомендации, клинические разборы и лекции.

Для современного врача очень важно иметь доступ к результатам многочисленных научных клинических исследований и метаанализов, возможность получать информацию о современных методах диагностики и лечения. Эти данные повышают квалификацию, помогают индивидуализировать лечение каждого пациента в соответствие с основным принципом медицины «лечить не болезнь, а больного».

Нам представилось целесообразным включение в номер обзоров литературы по таким актуальным направлениям, как противозудная терапия и применение плацентарных препаратов. В качестве приоритетных мы рассматриваем результаты клинических исследований, оригинальные статьи по диагностике и лечению наиболее значимых заболеваний кожи, новости в области дерматоонкологии и эстетической медицине, которые отражают современную качественную клиническую практику.

Редакционная коллегия выражает надежду, что материалы, представленные в данном номере, будут полезны врачам для практической работы.

Главный редактор
профессор Л. С. Круглова

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов докторских диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Неврные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в научометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Круглова Л. С., Переверзина Н. О., Коваленко Ю. А. Противозудная терапия как основная составляющая повышения качества жизни пациентов с дерматозами. *Медицинский алфавит*. 2020;(6):6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-6-10>

For citation: Kruglova L.S., Pereverzina N.O., Kovalenko Yu. A. Antipruritic therapy as main component of improving quality of life of patients with dermatoses. *Medical alphabet*. 2020; (6):6–10 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-6-10>

**Применение НЕОТАНИНА
у пациентов с зудящими
дерматозами способствует:**

1. Быстрому купированию зуда

через 3 недели у пациентов с идиопатическим кожным зудом

Пруриндекс снизился на 100%

**2. Снижению индексов клинических симптомов
к окончанию лечения:**

- при атопическом дерматите **SCORAD снизился на 78,3%**;
- при экземе **EASI снизился на 96,1%**
- при псориазе **PASI снизился на 86,5%**

3. Повышению качества жизни пациентов*

Неотанин®



www.neotanin.ru

Информация предназначена для дерматологов

ООО «ИНТЕЛБИО» 142802, РФ,
Московская область, г. Ступино,
ул. Достоевского, д. 1, офис 4,

тел. 8 (495) 924-15-99

www.intelbio.org

Не является
лекарственным средством

0+

*Противозудная терапия как основная составляющая повышения качества жизни пациентов с дерматозами. Л.С. Круглова, Н.О. Переверзина, Ю.А. Коваленко

Противозудная терапия как основная составляющая повышения качества жизни пациентов с дерматозами

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Н. О. Переверзина, ординатор

Ю. А. Коваленко, ординатор

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Antipruritic therapy as main component of improving quality of life of patients with dermatoses

L.S. Kruglova, N.O. Pereverzina, Yu.A. Kovalenko

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Кожный зуд – симптом различных заболеваний, присутствующий у 54,4% пациентов с кожными патологиями, представляет сложную задачу при выборе терапии. Материал и методы. Под наблюдением находилось 45 пациентов (27 женщин и 18 мужчин) с различными дерматозами, сопровождающимися зудом. Все пациенты получали терапию Неотанином (крем, спрей) на фоне стандартной топической терапии. Оценка эффективности проводилась с учетом индексов Пруриндекс, BRS, индексов дерматологического статуса для каждой нозологии (SCORAD, EASI, PASI) и ДИКЖ. Результаты. У пациентов с идиопатическим кожным зудом к концу 3-й недели Пруриндекс снизился на 100%, BRS – на 96,8%. При атопическом дерматите индекс SCORAD снизился на 78,3%, индекс BRS редуцировал на 91,9%, индекс Пруриндекс снизился на 95,4%. При экземе индекс EASI снизился на 96,1%, индекс BRS и Пруриндекс редуцировали на 100%. При псориазе индекс PASI снизился на 86,5%; индекс BRS – на 90,8%, индекс Пруриндекс – на 94,2%. Выводы. Применение топического средства Неотанин в виде монотерапии при идиопатическом зуде в составе комплексного лечения при атопическом дерматите, экземе, псориазе в значительной степени способствует повышению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: зуд, идиопатический кожный зуд, атопический дерматит, экзема, псориаз, Неотанин.

Summary

Itchy skin, a symptom of various diseases, present in 54.4% of patients with skin pathologies, is a rather difficult task when choosing a therapy. Material and methods. Under observation were 45 patients (27 women and 18 men) with various dermatoses, accompanied by itching. All patients received Neotanin therapy (cream and spray) with standard topical therapy. Efficiency assessment was carried out taking into account the indices Prurindex, BRS, dermatological status indices for each nosology (SCORAD, EASI, PASI), and DIC. Results. In patients with idiopathic skin itching, Prurindex decreased by 100% by the end of 3rd weeks, BRS – by 96.8%. In atopic dermatitis, the SCORAD index decreased by 78.3%, BRS index reduced by 91.9%. Prurindex index decreased by 95.4%. With eczema, the EASI index decreased by 96.1%, the BRS and Prurindex index were reduced by 100%. In psoriasis, the PASI index decreased by 86.5%, BRS index – by 90.8%. Prurindex index – by 94.2%. Conclusions. The use of the topical Neotanin as monotherapy for idiopathic pruritus, as a part of comprehensive treatment for atopic dermatitis, eczema, psoriasis, significantly improves the quality of life of patients.

Key words: itching, idiopathic skin itching, atopic dermatitis, eczema, psoriasis, Neotanin.

Актуальность проблемы

Кожный зуд – симптом различных заболеваний, присутствующий у 54,4% пациентов с кожными патологиями [1]. Существует несколько механизмов развития кожного зуда, что приводит к значительному снижению качества жизни пациента. Данный симптом влияет на сенсорные, эмоциональные и когнитивные аспекты жизни, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения механизмов развития кожного зуда и разработки современных аспектов терапии [2].

Одним из ключевых компонентов в патогенезе возникновения кожного зуда нередко выступает дисфункция эпидермального барьера. Уменьшение количества церамидов, липидов и натурального увлажня-

ющего фактора обусловливает повышенную трансэпидермальную потерю воды. Это приводит к изменению pH кожи и активации сериновых протеаз в роговом слое, влияющих на пруритогенные рецепторы. Другим звеном в развитии кожного зуда является влияние интерлейкина-33 (ИЛ-33) и интерлейкина-22 (ИЛ-22), которыерабатываются в ответ на нарушение целостности кожи. Вследствие этого происходит снижение выработки филаггрина, нарушаются защитные функции кожи и запускаются воспалительные процессы в поверхностных слоях кожи [3, 4]. Немаловажную роль в патогенезе зуда играют протеазы, субстанция P, кальцитонин-ген-связывающий пептид, кал-

ликреин, катепсин, интерлейкины, простагландини Е1 и Е2, ацетилхолин, эндоканабиоиды, серотонин, опиоиды [2]. Опиоидные рецепторы влияют и на периферическое, и на центральное звено нервной системы. Активация μ -рецепторов в спинном мозге индуцирует сегментарный зуд в соответствующем дерматоме [5]. Одними из ведущих нейрогуморальных путей патогенеза кожного зуда считаются гистаминовый и PAR₂-ассоциированный (рецептор, ассоциированный с протеазами второго типа) пути. После активации PAR₂-рецепторов происходит выброс субстанции P и кальцитонин-ген-связывающего пептида, которые воздействуют на нейрональные рецепторы NK₁ (нейрокинина-1)

и рецепторы кальцитонин-ген-связывающего пептида соответственно и передают сигнал в центральную нервную систему [6, 7]. Другим звеном в развитии кожного зуда являются цитокины, которые обладают прямым или опосредованным пруритогенным эффектом. В настоящий момент основными интерлейкинами, вызывающими зуд, являются интерлейкины -4 и -13 (ИЛ-4, ИЛ-13). Действуя посредством активации JAK2-рецепторов (янус-киназа второго типа), ИЛ-4 и ИЛ-13 вызывают хемотаксис эозинофилов, повышение секреции хемокинов и провоцируют усиление местных воспалительных процессов в коже. Кроме того, обсуждается роль тимического стромального лимфопоэтина, вырабатывающегося кератиноцитами в ответ на провоспалительные стимулы и повреждение эпидермального барьера. При активации внутриклеточного фермента фосфодиэстеразы (ФДЭ_4) происходит активация нуклеарного фактора kB (каппа В) и выброс ряда цитокинов (интерферон-гамма, фактор некроза опухоли, интерлейкины типов 2, 5 и другие), что приводит к усилению местных воспалительных процессов в коже [8]. Все перечисленные патогенетические пути кожного зуда так или иначе реализуются через активацию окончаний С-типа, передачу сигнала через волокна С-типа в ЦНС. При передаче сигнала в ЦНС активируются структуры головного мозга, отвечающие за возникновение зуда: поясная извилина, префронтальный отдел коры головного мозга, предклинье, таламус, мозжечок и другие [9]. Все это приводит к почесыванию, что еще больше травмирует кожный покров и приводит к усилению передачи сигналов в ЦНС. Данный порочный круг лежит в основе аллодинии [2]. Все это усугубляет психосоматический фон и негативный эмоциональный опыт при возникновении зуда [9].

В настоящий момент существует несколько методов топической терапии. Основными препаратами остаются глюкокортикоиды (ГКС) – универсальные противовоспалительные средства [9].

Кроме этого, имеются и топические ингибиторы кальциневрина, которые также проявляют хороший противоздушный эффект, благодаря чему их активно используют в лечении зуда различного генеза [9, 10]. Новым препаратом из группы топических ингибиторов ФДЭ_4 является Крисаборол, который разрешен Управлением по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения атопического дерматита, однако на территории Российской Федерации в настоящий момент он не зарегистрирован [11]. Для восстановления нарушенной структуры и функций эпидермального барьера используют увлажняющие средства, репаранты, а также наиболее эффективные противоздушные средства – окклютанты и эмоленты [12]. Кроме того, положительный результат в лечении зуда при атопическом дерматите и псориазе показал топический тофацитиниб [4, 13]. Также средствами с антипруритогенным действием являются местные анестетики (лидокаин), блокаторы ионных каналов (капсацин, ментол), топические каннабиоиды (N-пальмитоилэтаноламид), топический препарат Азиватреп, воздействующий на ваниллоидные TRP-каналы (проходит клинические испытания).

Другим противоздушным средством, зарегистрированным в России, является Неотанин. Основными активными компонентами серии препаратов Неотанин являются синтетический танин и полидоканол, которые обеспечивают противоздушный и обезболивающий эффекты. Эффект развивается через 5–10 минут после нанесения на кожу. В клинических исследованиях препарат Неотанин показал высокую эффективность в острую и подострую стадии воспалительного процесса экзематозных дерматозов [14]. Большую группу среди дерматозов, сопровождающихся зудом, составляют вирусные и грибковые заболевания кожи. По мнению О. А. Карповской, Неотанин является эффективным, безопасным и удоб-

ным в применении средством для снятия зуда и боли в терапии инфекций кожи различной этиологии [15]. В исследовании А. С. Стадниковой и О. Б. Тамразовой было показано, что Неотанин – эффективное и безопасное средство наружной терапии атопического дерматита у детей грудного возраста и у беременных [16, 17]. Н. А. Холодилова с соавт. считают, что комбинация Неотанина с топическими глюкокортикоидами (ТГКС) эффективнее монотерапии только лишь гормональными препаратами в лечении зудящих дерматозов. Кроме того, данная тактика ведения позволяет снизить количество используемого ТГКС и приводит к улучшению качества жизни пациентов [18].

Таким образом, характеризуясь широким спектром этиопатогенетических механизмов развития, кожный зуд диагностируется при многих кожных заболеваниях и является определяющим в снижении качества жизни пациентов. Выбор оптимальной тактики фармакотерапии пациентов с кожным зудом является важным аспектом клинической деятельности врачей разных специальностей. Перспективным в отношении контроля над зудом является топическое средство Неотанин (спрей – для экспиративных элементов и крем – для подострого и хронического воспалительного процесса). Основным активным компонентом Неотанина является синтетический танин. Танины относятся к веществам, оказывающим вяжущее, подсушивающее действие благодаря способности связывать и осаждать протеины (белки), а также антисептическое. Вторым активным компонентом является полидоканол, который обладает противоздушным действием, угнетает активность провоспалительных ферментов, блокирует передачу импульсов чувствительным нервным окончаниям.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 45 пациентов (27 женщин и 18 мужчин) с различными дерматозами, сопровождающимися зудом (рис. 1). Средний возраст составил $39,6 \pm 8,3$ года.

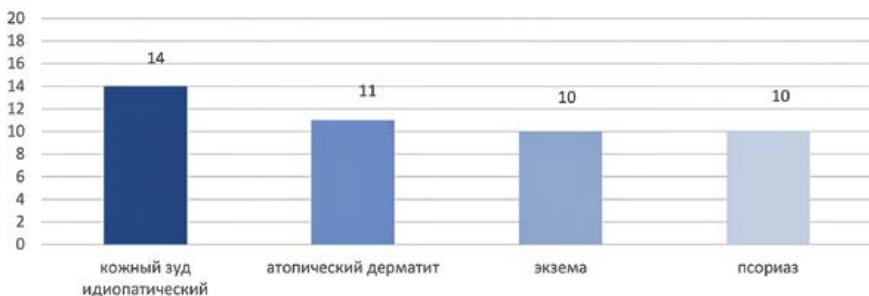


Рисунок 1. Количество пациентов в зависимости от нозологии.

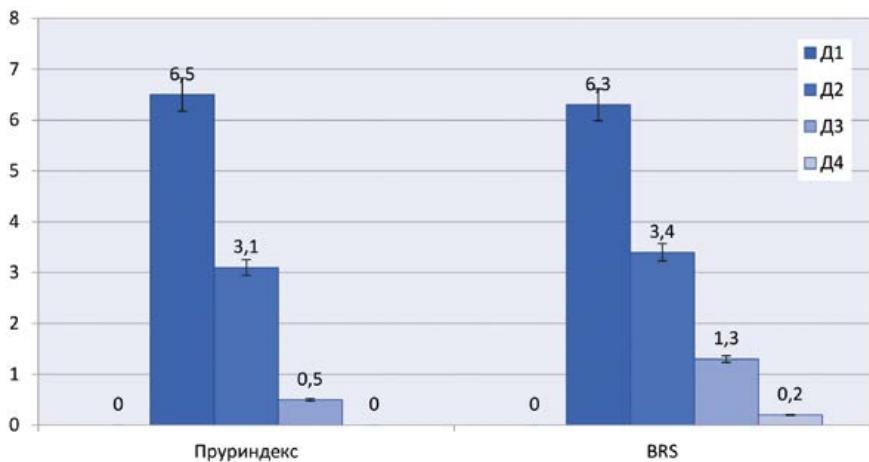


Рисунок 2. Динамика изменения значений индекса Пруриндекс, BRS (баллы) у больных кожным зудом на фоне применения Неотанина.

Все пациенты ($n = 14$) с идиопатическим кожным зудом получали монотерапию Неотанином (крем) 2–3 раза в сутки на протяжении 2–3 недель. Пациенты с атопическим дерматитом ($n = 11$) получали терапию ТГКС раз в сутки 7 дней и спрей Неотанин 3–4 раза в сутки в течение 3 недель. При диагностированной экземе ($n = 10$) на фоне топической терапии комбинированным ТГКС при выраженному экскузивному компоненте пациенты использовали спрей Неотанин, при подостром течении – крем Неотанин. Пациенты с псориазом ($n = 10$) получали терапию топическим препаратом бетаметазон + кальципотриол раз в сутки и крем Неотанин 2–3 раза в сутки на протяжении 4–6 недель.

При клиническом обследовании больных основной жалобой был зуд с различной интенсивностью. Оценка эффективности в отношении купирования кожного зуда проводилась с учетом варианта индекса зуда Пруриндекс и с использованием опросника Behavioral Rating Scores (BRS).

С помощью Пруриндекса интенсивность зуда оценивалась самим больным только раз в сутки (для удобства пациентов) по восьмибалльной системе: 0 – зуда нет, 1 – слабый, 2 – заметный, 3 – выраженный, 4 – сильный, 5 – очень сильный, 6 – пульсирующий, 7 – нестерпимый.

Опросник BRS состоит всего из двух вопросов и используется для анализа выраженности зуда и вызываемого им нарушения повседневной деятельности в дневное и ночное время.

Вопрос 1. Как Вы оцениваете зуд в дневное время (за последние сутки)?

- 0 – зуд отсутствует;
- 1 – легкий зуд, не раздражающий и не причиняющий беспокойство;
- 2 – умеренный зуд, раздражающий и причиняющий беспокойство, способный влиять на повседневную деятельность;
- 3 – выраженный зуд, очень раздражающий, сильно влияющий на повседневную деятельность;
- 4 – очень сильный зуд, нарушающий повседневную деятельность.

Вопрос 2. Как Вы оцениваете зуд в ночное время (за последние сутки)?

- 0 – зуд отсутствует;
- 1 – легкий зуд, не раздражающий и не причиняющий беспокойство, не влияющий на сон;
- 2 – умеренный зуд, раздражающий и причиняющий беспокойство, способный влиять на сон;
- 3 – выраженный зуд, очень раздражающий, сильно влияющий на сон;
- 4 – очень сильный зуд, сильно влияющий на сон.

Пациент отвечает на оба вопроса, и полученные баллы суммируются так, что минимально возможное значение баллов – 0, а максимально возможное – 8 баллов.

Эффективность терапии при атопическом дерматите, экземе и псориазе оценивалась с использованием индексов дерматологического статуса для каждой нозологии (SCORAD, EASI, PASI), качество жизни оценивалось с применением дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Дизайн исследования

Первый визит (Д1 до лечения): визуальный осмотр; оценка ДИКЖ; оценка дерматологического индекса и индексов зуда. Дальнейшие визиты: Д2 через 7 ± 2 дня от Д1; Д3 через 14 ± 2 дня от Д1; Д4 через 21 ± 2 дня от Д1. Пациенты с псориазом получали терапию на протяжении 4–6 недель (Д5). На визитах Д2–Д4 (Д5 для пациентов с псориазом) проводились оценки качества жизни, дерматологического индекса (SCORAD, EASI, PASI), индексов зуда (Пруриндекс, BRS), на Д4 (Д5 для пациентов с псориазом) дополнительно проводилась оценка органолептических свойств и удобства применения крема или спрея Неотанин. Цифровые данные клинических методов исследования заносились в таблицы Excel и обрабатывались с помощью программы Statistica 10 (MS Excel 2010). Значения количественных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего.

Результаты исследования

У пациентов с идиопатическим кожным зудом отмечалась положительная динамика уже через неделю применения Неотанина: снижение индекса Пруриндекс на 52,3%, BRS – на 46,1%. К концу 3-й недели Пруриндекс снизился на 100%, BRS – на 96,8% (рис. 2).

В исследование были включены пациенты с ограниченной формой АтД и выраженным зудом, торpidным в традиционной терапии. При атопическом дерматите наблюдалась аналогичная динамика с группой пациентов с кожным зудом: все пациенты отметили быстрое купирование зуда и клинических симптомов АтД (рис. 3). Через неделю терапии индекс SCORAD снизился на 36,1%, к концу лечения – на 78,3%; индекс BRS редуцировал на 50,0% (Д2) и на 91,9% (Д4); индекс Пруриндекс снизился на 47,7% (Д2) и на 95,4% (Д4) соответственно.

При экземе также отмечалась выраженная положительная динамика как в отношении зуда, так и клинических симптомов (рис. 4). Через неделю терапии индекс EASI снизился на 38,2%, к концу лечения – на 96,1%; индекс BRS редуцировал на 44,2% (Д2) и 100% (Д4); индекс Пруриндекс снизился на 45,1% (Д2) и 100% (Д4) соответственно.

При псориазе на фоне комплексного лечения купирование зуда отмечалось не столь интенсивно, но к концу периода наблюдений у всех пациентов отмечалось практическое полное купирование зуда (рис. 5). Через неделю терапии индекс PASI снизился на 15,6%, к концу лечения – на 86,5%; индекс BRS редуцировал на 27,8% (Д2) и 90,8% (Д4); индекс Пруриндекс снизился на 32,7% (Д2) и 94,2% (Д4) соответственно.

У всех пациентов, вне зависимости от основного заболевания, было отмечено повышение качества жизни (рис. 6). Так, у пациентов с идиопатическим кожным зудом ДИКЖ снизился на 85,6% (Д4), у пациентов с атопическим дерматитом – на 81,9%, при экземе – на 86,3%, при псориазе – на 78,8% (рис. 6).

Побочные эффекты не наблюдались ни в одном клиническом случае, переносимость крема и спрея

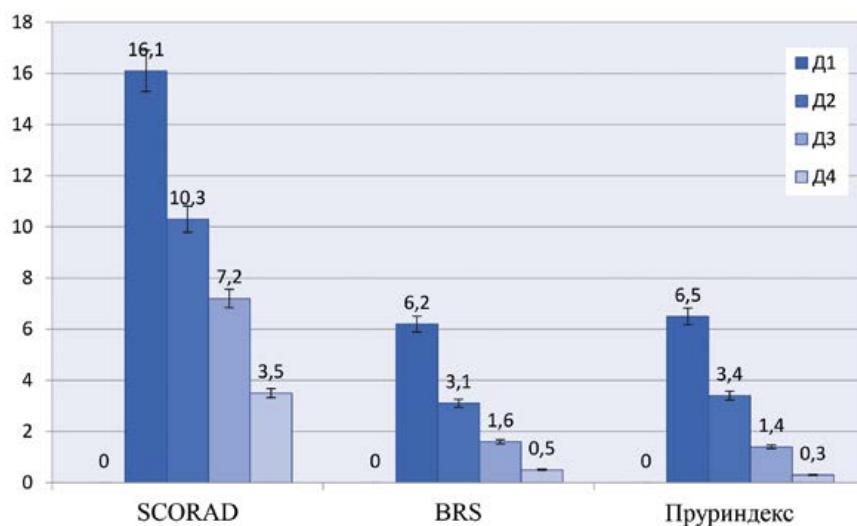


Рисунок 3. Динамика изменения значений индекса Пруриндекс, BRS, SCORAD (баллы) у больных атопическим дерматитом на фоне комплексного лечения, включающего применение топического средства Неотанин.

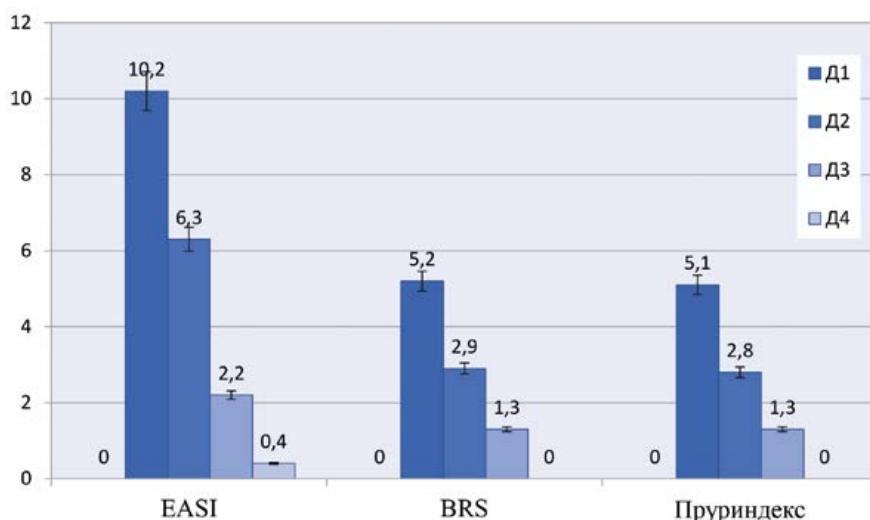


Рисунок 4. Динамика изменения значений индекса Пруриндекс, BRS, EASI (баллы) у больных экземой на фоне комплексного лечения, включающего применение топического средства Неотанин.

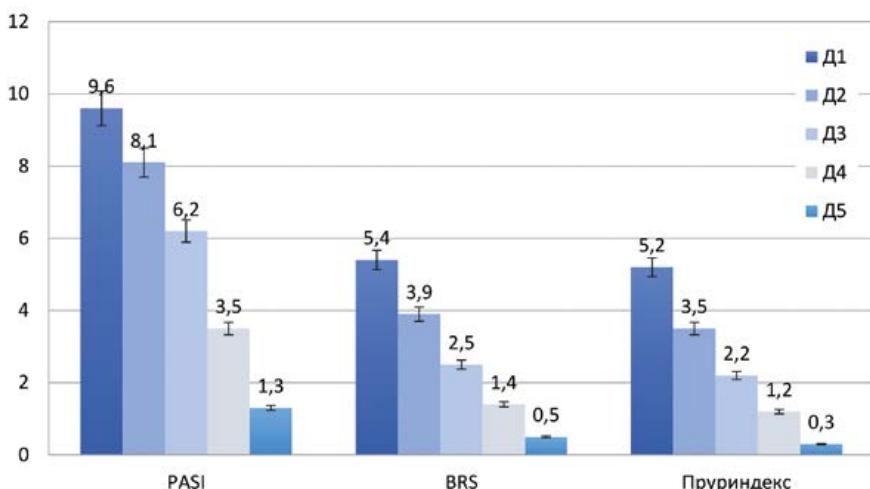


Рисунок 5. Динамика изменения значений индекса Пруриндекс, BRS, PASI (баллы) у больных псориазом на фоне комплексного лечения, включающего применение топического средства Неотанин.

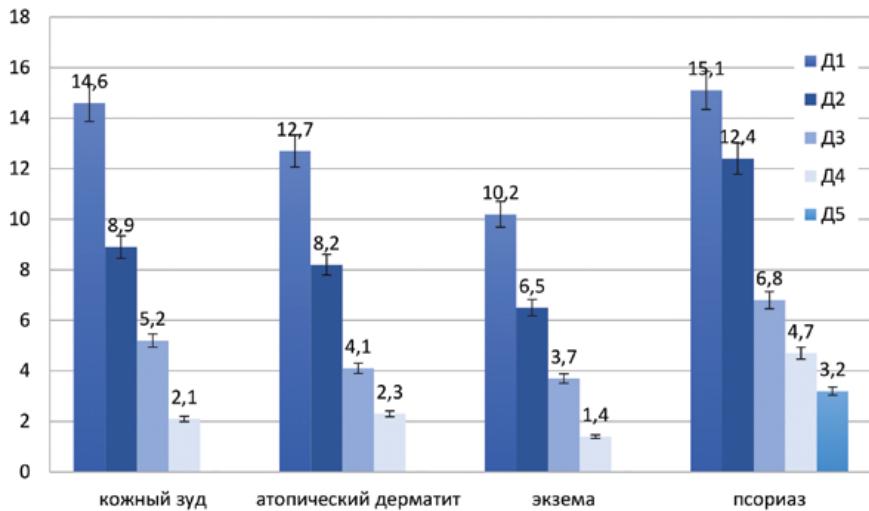


Рисунок 6. Динамика изменения значений индекса ДИКЖ (баллы) у больных кожным зудом, атопическим дерматитом, экземой, псориазом.

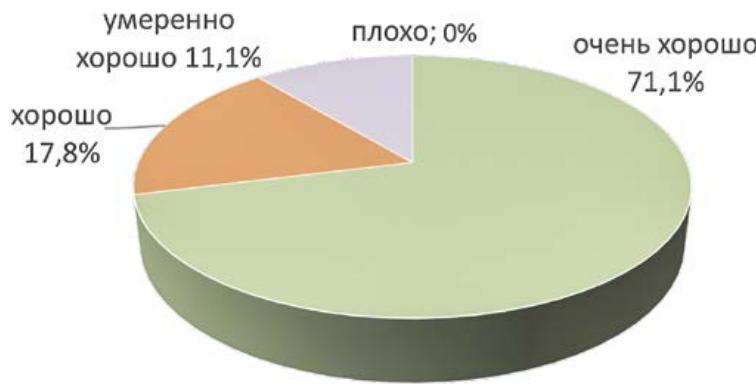


Рисунок 7. Оценка пациентами органолептических свойств и комфортаности применения крема и спрея Неотанин (Д5).

Неотанин была хорошей. Все пациенты дали положительную оценку органолептическим свойствам и отметили удобство применения, легкость распределения на коже, хорошую впитываемость, практическое отсутствие жирного блеска и липкости. Таким образом, 88,9 % пациентов оценили органолептические свойства и комфортность применения как очень хорошие и хорошие, при этом положительная оценка была дана 100 % пациентов (рис. 7).

Выводы

- При идиопатическом кожном зуде топическое средство Неотанин (крем) позволяет купировать зуд и в значительной степени повысить качество жизни пациентов.
- При атопическом дерматите или экземе применение Неотанина в составе комплексной терапии способствует купированию воспаления, зуда, что подтверждается динамикой индекса клинических симптомов и зуда, а также выраженной положительной динамикой в отношении качества жизни пациентов.
- При псориазе целесообразно назначение крема Неотанин у пациентов с жалобами на зуд. Применение Неотанина в данном случае носит дополнительный характер и показано в составе терапевтического комплекса.
- 88,9 % пациентов оценили органолептические свойства и комфортность применения Неотанина

Для цитирования: Круглова Л. С., Переверзина Н. О., Коваленко Ю. А. Противозудная терапия как основная составляющая повышения качества жизни пациентов с дерматозами. Медицинский алфавит. 2020; (6):6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-6-10>

For citation: Kruglova L.S., Pereverzina N.O., Kovalenko Yu.A. Antipruritic therapy as main component of improving quality of life of patients with dermatoses. Medical alphabet.2020; (6):6–10 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-6-10>

как очень хорошие и хорошие, при этом положительная оценка составила 100 %

Список литературы

- Weisshaar E. Epidemiology of Itch. Curr Probl Dermatol. 2016; 50: 5–10.
- Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Издание второе. Под ред. Потекаева Н.Н., Львова А.Н., Адасевича В.П., Романова Д.В. М.: Издательство Панфилова; 2019; 1271–1274.
- Yasutomo I. Interleukin-33 in atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 2019; 96 (1): 2–7.
- Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: An update (Review). Experimental and therapeutic medicine. 2019; 17: 1061–1067.
- Umeuchi H, Togashi Y, Honda T, Nakao K, Okano K, Tanaka T, Nagase H. Involvement of central mu-opioid system in the scratching behavior in mice and the suppression of it by the activation of kappa-opioid system. Eur J Pharmacol. 2003; 477: 29–35.
- Mochizuki H, Schut C, Nattkemper L, Yosipovitch G. Brain mechanism of itch in atopic dermatitis and its possible alteration through non-invasive treatments. Allergy International. 2017; 66 (1): 14–21.
- Hassan I, Hajji ML. Understanding itch: An update on mediators and mechanisms of pruritus. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2014; 80 (2): 106–14.
- Oswald K. Atopic dermatitis: dupilumab and crisaborole could herald a new era in treatment. The Pharmaceutical Journal. Accepted February 23, 2017. www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/atopic-dermatitis-dupilumab-and-crisaborole-could-herald-a-new-era-in-treatment/20202337.article.
- Yosipovitch G, Rosen JD, BS, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. J Allergy Clin Immunol. 2018; 142 (5): 1375–1390.
- Inagaki N, Shiraishi N, Igeta K, Nagao M, Kim JF, Chikumoto T, Itoh T, Katoh H, Tanaka H, Nagai H. Depletion of substance P, a mechanism for inhibition of mouse scratching behavior by tacrolimus. Eur J Pharmacol. 2010; 625 (2–3): 283–9.
- Hoy SM. Crisaborole Ointment 2%: A Review in Mild to Moderate Atopic Dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2017; 18 (6): 837–843.
- Elmariah S. Adjunctive Management of Itch in Atopic Dermatitis. Dermatol Clin. 2017; 35 (3): 373–394.
- Misery L, Huet F, Gouin O, Sta S, Deleuron M. Current pharmaceutical developments in atopic dermatitis. Curr Opin Pharmacol. 2019; 46: 7–13.
- Заславский Д. В., Туленкова Е. С., Монахов К. Н., Ходолилова Н. А., Кондратьева Ю. С., Тамразова О. Б., Немчанинова О. Б., Гулиев М. О., Шливко И. Л., Торшина И. Е. Экзема: тактика выбора наружной терапии. // Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (3): 56–66.
- Карпова О. А. Неотанин – снятие зуда при инфекциях кожи. // Дерматология в России.– 2018.– № S2.– С. 22–23.
- Стадникова А. С., Тамразова О. Б. Применение неотанина в терапии атопического дерматита у детей грудного возраста. // Дерматология в России.– 2017.– № S1.– С. 88–88.
- Монахов К. Н., Ходолилова Н. А. Особенности ведения пациентов с обострением атопического дерматита на фоне беременности. // Дерматология / Аллергология.– 2018.– С. 47.
- Ходолилова Н. А., Монахов К. Н. Новое в коррекции кожного зуда у пациентов с зудящими дерматозами. // Клиническая дерматология и венерология.– 2019.– Т. 18.– № 4.



Опыт применения препаратов плаценты в дерматологии и косметологии (обзор литературы)

Н. О. Переверзина, клинический ординатор I года¹

М. А. Авагумян, врач-косметолог²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

²Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

The experience of using placenta preparations in dermatology and cosmetology (literature review)

N.O. Pereverzina, M.A. Avagumyan

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n. a. M. V. Lomonosov; Moscow, Russia

Резюме

Цель. Всестороннее изучение рецензируемых публикаций о терапии плацентарными препаратами (ПП). Задачами данного обзора являлись изучение механизмов действия препаратов плаценты, а также их эффектов в дерматологии и косметологии. Материалы и методы. Проведен поиск в базах данных PubMed, EuropePMC, Web of Science, Google Scholar по ключевым словам *human placental extract*, *Laennec HPE* и *placenta*. Было обнаружено 3957 публикаций на период до января 2020 года. После анализа были исключены 3878 публикаций в связи с нерелевантностью данных. Результаты. Нами изучено более 3957 публикаций на тему терапии препаратами плаценты в различных областях медицины (с учетом литературных обзоров). Всего в обзор включено 47 репрезентативных оригинальных исследований, клинических случаев и серий клинических наблюдений. Наибольшее количество исследований было из Кореи, Индии и Японии. Заключение. Результаты анализа показывают, что препараты плаценты (*Laennec* и др.) могут использоваться в различных областях медицины. Приведенные клинические эффекты экстрактов плаценты являются следствием сложнейшего молекулярного состава плацентарных препаратов. В составе плаценты найдено более 4 тысяч различных белков, включая факторы роста, гормоны, цитохромы, факторы фибринолиза, ферменты энергетического метаболизма, идентифицированы эстрadiол, простагландины, энкефалины и другие нейропептиды, ряд микроэлементов (прежде всего, значительные количества органического цинка). Систематический анализ данных показывает, что препараты плаценты зарекомендовали себя как эффективные средства в лечении многих патологий. Тем не менее не стоит забывать, что имеются и противопоказания к применению ПП, например беременность и кормление грудью, детский возраст, аллергическая реакция на лекарственные средства и другие. Поэтому такая терапия проводится только после консультации с специалистами. Кроме того, необходимо дальнейшее проведение двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для изучения всех возможных эффектов препаратов плаценты.

Ключевые слова: препараты плаценты, состав, клинические эффекты, применение в медицине.

Summary

Aim. A comprehensive review of peer-reviewed publications on placental drug (PD) therapy. The objectives of this review were to study the mechanisms of action of placenta preparations, as well as their effects in dermatology and cosmetology. Materials and methods. A search was made in the databases PubMed, EuropePMC, Web of Science, Google Scholar for the keywords *human placental extract*, *Laennec HPE* and *placenta*. 3,957 publications were discovered for the period up to January 2020. After analysis, 3,878 publications were excluded due to data irrelevance. Results. We have studied more than 3,957 publications on the topic of therapy with placenta drugs in various fields of medicine (taking into account literature reviews). A total of 47 representative original studies, clinical cases, and series of clinical observations were included in the review. Most studies were from Korea, India, and Japan. Conclusion. Analysis results show that placenta preparations (*Laennec* et al.) can be used in various fields of medicine. The given clinical effects of placenta extracts are a consequence of the complex molecular composition of placental preparations. Over 4 thousand different proteins were found in the placenta, including growth factors, hormones, cytochromes, fibrinolysis factors, energy metabolism enzymes, estradiol, prostaglandins, enkephalins and other neuropeptides, a number of microelements (primarily significant amounts of organic zinc) were identified. A systematic analysis of the data shows that placenta preparations have established themselves as effective agents in the treatment of many pathologies. Nevertheless, one should not forget that there are contraindications to the use of PD, for example, pregnancy and lactation, childhood, allergic reactions to drugs and others. Therefore, such therapy is carried out only after consultation with specialists. In addition, further double-blind, randomized, placebo-controlled trials are needed to examine all the possible effects of placenta preparations.

Key words: placenta preparations, composition, clinical effects, use in medicine.

Список сокращений

ПП – препараты плаценты.

ФР – факторы роста.

HPE – human placental extract (экстракт плаценты человека).

АСТ – аспартатаминотрансфераза.

ААТ – аланинаминотрансфераза.

ИЛ / ИЛ – интерлейкин.

Введение

Плацента является источником большого количества биологически активных веществ, необходимых для поддержания жизнедеятельности плода. Препараты на основе плаценты обладают рядом важных

свойств. Именно по этой причине ее высоко ценят и используют в медицине. Сбалансированное содержание большого количества факторов роста в составе плаценты позволяет оказывать ряд нижеперечисленных

функций. Факторы роста (ФР) – это пептидные вещества, способные активизировать рост и деление живых клеток, следовательно, инъекционные методики на основе плаценты относятся к современным

регенеративным технологиям. Препараторы плаценты (ПП) максимально биосовместимы, что делает их уникальными по действию и эффективности.

В России впервые разработал методы приготовления экстракта и взвеси плаценты и внедрил в их практику известный российский офтальмолог и хирург В.П. Филатов в 1920-х годах XX века. Параллельно технология развивалась в Японии, где она сейчас широко распространена. На российском рынке используются такие препараты, как Лаеннек, Курасен, Плацентрекс и др.

Цель обзора

Всестороннее изучение рецензируемых публикаций о терапии плацентарными препаратами. Задачами данного обзора являлись изучение

механизмов действия препаратов плаценты, а также их эффектов в дерматологии и косметологии.

Материалы и методы

Проведен поиск в базах данных PubMed, EuropePMC, Web of Science, Google Scholar по ключевым словам *human, placental, extract, Laennec, HPE, placenta*. Было обнаружено 3957 публикаций на период до января 2020 года. После изучения публикаций были исключены 3878 публикаций в связи с нерелевантностью данных. Всего было включено в анализ 47 публикаций (в том числе оригинальные исследования, описания клинических случаев, литературные обзоры и мета-анализы). Критериями включения публикаций в данный обзор являлись наличие русскоязычных и (или) англоязыч-

ных полнотекстовых рецензируемых статей, сведений об эффективности препаратов плаценты. Критериями исключения из обзора – статьи не из области дерматологии и косметологии, неполные публикации в базах данных, статьи в виде абстрактов или с неуточненным диагнозом, а также публикации с нерелевантными данными.

Результаты

Нами было изучено 3957 публикаций на тему терапии препаратами плаценты в различных областях медицины (с учетом литературных обзоров). Результаты суммированы в таблице. Наибольшее количество исследований было из Кореи, Индии и Японии. В настоящее время гидролизаты плаценты человека широко применяются в самых разных отрас-

Таблица
Области применения препаратов плаценты

№	Автор	Год	Страна	Область применения / эффекты
1	Bak и соавт. [12]	2019	Корея	Защита от атрофии мышц
2	Yoshimoto [79]	2019	Япония	Усиление или угнетение синтеза меланина
3	Bak и соавт. [4]	2018	Корея	Антиапоптотическая и антиоксидантная активность, поддержание клеточного гемостаза
4	Park и соавт. [13]	2018	Корея	Антистрессовый эффект, антиоксидантная активность Лечение хронической усталости
5	Торшин и соавт. [11]	2018	Россия	Антivirusный эффект
6	Kwon и соавт. [37]	2018	Корея	Заживление ран
7	Yamauchi и соавт. [14]	2017	Япония	Подавление воспаления, фиброза и оксилиального стресса в лечение алкогольного стеатогепатита
8	Goswami и соавт. [38]	2017	Индия	Заживление ран
9	Singh и соавт. [36]	2017	Индия	Заживление ран
10	Glazachev и соавт. [46]	2017	Россия	Синдром хронической усталости
11	Lee и соавт. [44]	2017	Корея	Противовоспалительная и противоопухолевая активность
12	Kitanohara и соавт. [58]	2017	Япония	Снижение симптомов менопаузы
13	Park и соавт. [42]	2017	Корея	Анальгетический эффект при лечении коленного остеоартита (в комплексе с иглоукалыванием)
14	Kogure и соавт. [57]	2017	Япония	Лечение болезни Альтгеймера
15	Ito и соавт. [78]	2017	Япония	Активация фактора роста фибробластов
16	Samiei и соавторов [16]	2016	Иран	Структурные изменения легких, вызванные амиодароном у крыс
17	Chang и соавт. [19]	2016	Корея	Рост клеток, дифференцировка и ангиогенез <i>in vitro</i> клеток пульпы человека
18	Park и соавт. [20]	2016	Корея	Лечение синдрома хронической усталости
19	Jang и соавт. [17]	2015	Корея	Замедление процессов старения
20	Kwon и соавт. [21]	2015	Корея	Стимуляция роста волос, увеличение количества и размера волосяного фолликула
21	Thakur и соавт. [22]	2015	Индия	Заживление ран
22	Choi и соавт. [15]	2014	Корея	Лечение стеатогепатита

23	Hong и соавт. [29]	2014	Корея	Заживление ран
24	Sharma и соавт. [39]	2014	Индия	Заживление ран
25	Kim и соавт. [2]	2014	Корея	Лечение аллергического ринита
26	Cho и Park [41]	2014	Корея	Анальгетический эффект (в комплексе с иглоукалыванием)
27	Akela и соавт. [23]	2013	Индия	Заживление ран
28	Park и соавт. [7]	2013	Корея	Гипоксия и ишемия головного мозга
29	De и соавт. [26]	2013	Тайвань	Заживление ран
30	Llorca и соавт. [47]	2013	Испания	Антисориатическая активность
31	Kong и Park [18]	2012	Корея	Улучшение общего состояния здоровья
32	Marleu и соавт. [10]	2012	США	Снижение туморогенности
33	Koike и соавт. [59]	2012	Япония	Снижение симптомов менопаузы
34	Jash и соавт. [49]	2011	Корея	Лечение контактной гиперчувствительности
35	Hong и соавт. [29]	2010	Корея	Заживление ран
36	Agarwal и соавт. [43]	2010	Индия	Воспалительные заболевания органов малого таза
37	Kim и соавт. [48]	2010	Япония	Иммунорегуляторный противоаллергический эффект
38	Елисютина и соавт. [52]	2010	Россия	Лечение атопического дерматита
39	Chakraborty и соавт. [3]	2009	Индия	Заживление ран
40	Lee и соавт. [60]	2009	Корея	Снижение симптомов менопаузы
41	De и соавт. [75]	2009	Тайвань	Заживление ран
42	Gupta и соавт. [31]	2009	Индия	Заживление ран
43	Chandanwale и соавт.[33]	2008	Индия	Заживление ран
44	Garg и соавт. [76]	2008	Индия	Воспалительные заболевания органов малого таза
45	Wu и соавт. [53]	2008	Япония	Гепатопротекторное действие
46	Cho и соавт. [54]	2008	Корея	Пролиферация дермальных фибробластов
47	Kong и соавт. [8]	2008	Корея	Лечение симптомов менопаузы
48	Nath и соавт. [28]	2007	Индия	Заживление ран
49	Tiwary и соавт. [24]	2006	Индия	Заживление ран
50	Seo и соавт. [5]	2006	Корея	Регенерация седалищного нерва
51	Shinde и соавт. [70]	2006	Индия	Антиоксидантный эффект
52	Chakraborty и соавт. [32]	2005	Индия	Заживление ран
53	Chakraborty и соавт. [72]	2005	Индия	Заживление ран
54	Datta и соавт. [35]	2005	Индия	Заживление ран
55	Chakraborty и Bhattacharyya [32]	2005	Индия	Антибактериальная и фунгистатическая активность
56	Mallick и соавт. [68]	2005	Индия	Стимуляция меланогенеза
57	Singh и соавт. [67]	2005	Индия	Стимуляция меланогенеза
58	Shukla и соавт. [6]	2004	Индия	Заживление ран
59	Datta и соавт. [35]	2004	Индия	Заживление ран
60	Datta и соавт.[77]	2004	Индия	Заживление ран
61	Sur и соавт. [9]	2003	Индия	Противовоспалительная и антиромбоцитарная активность
62	Togashi и соавт. [55]	2002	Япония	Антиоксидантный эффект
63	Watanabe и соавт. [56]	2002	Япония	Антиоксидантный эффект

64	Mallick и соавт. [64]	2002	Индия	Стимуляция ангиогенеза
65	Biswas и соавт. [34]	2001	Индия	Заживление ран
66	Kaushal и соавт. [1]	2001	Индия	Лечение радиационно-индуцированного орального мукозита
67	Gurgel и соавт. [40]	2000	Бразилия	Исследование антиноцицепции; анальгетический эффект
68	Pal и соавт. [63]	1995	Индия	Стимуляция меланогенеза
69	Banerjee и соавт. [74]	1995	Индия	Уменьшение активности моноаминооксидазы (МАО).
70	Ansari и соавт. [73]	1994	Индия	Иммуностимулирующая активность
71	Banerjee и соавт. [71]	1992	Индия	Биохимические механизмы противовоспалительного эффекта препаратов плаценты
72	Suite и соавт. [65]	1991	Индия	Лечение витилиго
73	Hambleton и соавт. [45]	1989	Великобритания	Противовоспалительная активность
74	Sharma и соавт. [66]	1988	Индия	Стимуляция меланогенеза
75	Novikova и соавт. [51]	1985	Россия	Лечение атопического дерматита
76	O'Keefe и соавт. [27]	1985	США	Заживление ран
77	Duc и соавт. [30]	1985	Франция	Заживление ран
78	Kada и соавт. [69]	1981	Япония	Антимутагенный эффект
79	Curone и соавт. [61]	1967	Италия	Угроза прерывания беременности
80	Rossi и соавт. [62]	1964	Италия	Угроза прерывания беременности
81	Kludas и соавт. [50]	1952	Германия	Лечение псориаза

лях современной медицины. Как уже говорилось, ПП обладают многими цennыми для организма человека свойствами.

Многие исследователи считают, что препараты плаценты способны благоприятно влиять на ранозаживление. В настоящее время рассматривается несколько различных молекулярных и физиологических механизмов, объясняющих данный эффект: ПП имеют EGF-подобную активность [1]; ранозаживление может быть результатом активности пептидного фрагмента, подобного фибронектину III типа, входящему в состав ПП и играющему важную роль в заживлении ран [2]; увеличение уровней факторов роста – трансформационного (TGF), фибробластов (FGF), эндотелия (VEGF) [3]; ПП вызывают активацию специфических антител и колоний Т-супрессорных клеток, которые удаляют аллографты [4]; ПП содержат глутамат, который стимулирует хемотаксис нейтрофилов, что обеспечивает быстрое заживление ран [5].

Выдергивание при культивировании макрофагов с ПП приводило к дозозависимому синтезу оксида

азота, важнейшего клеточного медиатора в заживлении ран, и дозозависимой секреции гамма-интерферона [6].

Заживлением ран занимались Akela и соавт. (Индия, 2013), используя ПП в совокупности с аутологичными клетками костного мозга (АККМ) на животной модели (мыши) [7]. Гистоморфологические данные свидетельствуют о более раннем исчезновении воспалительной реакции, лучшей эпителизации, значительно максимальной неоваскуляризации, фиброплазии и коллагенации в группе ПП + АККМ. Гистохимические данные также показали максимальное количество прочных толстых эластиновых волокон и многочисленную войлочную форму ретикулиновых волокон в дермальном компоненте. Chakraborty и соавт. (Индия) еще в 2009 году исследовали влияние водного плацентарного экстракта человека на раневой процесс [8]. Лечебные свойства плацентарного экстракта хорошо проявлялись при различных состояниях кожи, включая хронические раны, язвы

от давления и ожоги. Туда же можно отнести и исследование Tiwary и соавт. (Индия) в 2006 году [9]. Ранее Chakraborty и соавт. (Индия, 2005) показали, что экстракт плаценты человека индуцировал выработку оксида азота макрофагами, что оказывало лучший восстановительный эффект при лечении ран [10]. Коллагеназа, будучи большой молекулой, не может эффективно расщеплять нативный нерастворимый коллаген по сравнению с плацентарным убиквитином небольшого размера. В исследовании De и соавт. (Тайвань, 2013) доказано что, несмотря на производство экстракта плаценты человека при высокой температуре и давлении, убиквитин-подобный компонент сохраняет активность коллагеназы. Авторы публикации предполагают, что убиквитин-подобный компонент, проявляя внутреннюю коллагеназную активность *in vitro*, может иметь значение для заживления ран [11]. Использование ПП для ускорения заживления ран связано с иммуномодулирующими, молекулярно-физиологическими, антиромботическими и трофическими

эффектами. В состав плаценты входит ряд факторов роста: гепатоцитов (HGF), инсулиноподобных (IGF), фибробластов (FGF), эпидермальных (EGF), нервов (NGF), колониестимулирующих (CSF) и др. Известно, что EGF ускоряет рост и регенерацию кератиноцитов. ПП способствуют заживлению ран, формированию более нежного рубца и т.д., но, в отличие от EGF, ПП не способствуют росту при низкой плотности клеток и не приводят к изменениям в морфологии колоний клеток (которые обязательно происходят в присутствии EGF). Учеными установлено, что экстракт плаценты обладает также противобактериальным действием, что делает его перспективным средством для лечения как «чистых», так и «загрязненных» ран [12]. Роль экстракта плаценты человека в заживлении ран описана и в других исследованиях [13–20].

Препараты плаценты способны потенциально воздействовать на зону роста волоссяного фолликула благодаря воздействию эпидермального фактора роста, переводя стадию роста из спящей в активную. С препаратом можно эффективно запустить процесс формирования новых сосудов. Это позволит обеспечить нормальное питание волоссяного фолликула. Kwon и соавт. (Корея, 2015) исследовали влияние ПП на рост волос в совокупности с миноксидилом (на мышах) [21]. Они обнаружили, что ПП синергически усиливает эффекты промотора роста волос. В частности, данные гистоморфометрического анализа показали, что подкожная инъекция ПП индуцировала более раннюю фазу анагена и удлиняла ее. ПП также стимулировал увеличение как количества, так и размера волоссяных фолликулов. Авторы заключили, что ПП увеличивает уровни экспрессии β -катенина и Wnt3a.

Pal и соавт. (Индия, 1995) выявили, что водно-спиртовой экстракт плаценты человека запускал образование меланина, что демонстрировалось на модели животных [22]. Имеются доклады о меланинстимулирующей активности липидной фракции, выделенной из экстракта

плаценты, которая активировала ДНК и стимулировала меланогенез [23–26]. Роль липидной фракции из экстракта плаценты как стимулятора производства меланина была далее подтверждена в другом исследовании. Наблюдалось значительное увеличение экспрессии тирозиназы, TRP-1 и TRP-2 белков (*tyrosina serelated proteins –1 и –2 – TRP, TRP2*) [27]. В исследовании Yoshimoto и соавт. (Япония, 2019) было показано, что цельный экстракт плаценты снижал количество меланина, в то время как экстракт плаценты без липидной фракции, наоборот, повышал уровень меланина по сравнению с контрольной группой [28].

В то же время при аллергических и аутоиммунных заболеваниях, когда иммунная система чрезмерно активна, ПП способны угнетать гиперактивированные Т-клетки и повышенное антителообразование, выполняя таким образом еще и противоаллергическое действие [29]. В многоцентровом исследовании Llorca и соавт. (Испания, 2013) были изучены эффективность и безопасность Laennec при лечении псориаза кожи. После 12 недель терапии препаратом плаценты было отмечено улучшение у 80% пациентов. У 75% улучшения появились уже с 3-й недели применения Laennec. Рецидивы возникали только после стресса на локтях, на остальных участках тела высыпания не наблюдали. Также среди положительных эффектов применения препарата плаценты отмечали улучшение качества кожи, антивозрастной эффект. В качестве побочного эффекта применения ПП была гипопигментация [30].

Иммунорегуляторные эффекты экстракта плаценты были описаны в работе Kim и соавт. (Япония, 2010). В этом исследовании изучили эффекты экстракта плаценты на мышевой модели аллергического контактного дерматита. Введение ПП до сенсибилизации аллергическим антигеном значительно подавляло тяжесть контактной гиперчувствительности. Это было связано с уменьшением количества CD 4⁺-Т-клеток в крови, уменьшением инфильтрирующих ткани лимфоцитов. Авторы счита-

ют, что многие эффекты ПП могли быть обусловлены входящим в его состав цикло-транс-4-L-гидроксипролил-L-серином [31]. Также исследованием данной проблемы занимались Jash и соавт. (Корея, 2010). На доклиническом этапе было выявлено, что местное применение экстракта плаценты свиньи на ушах мышей с контактной гиперчувствительностью значительно уменьшало тяжесть и прогрессирование заболевания, что проявлялось в снижении отечности и воспаления. На гистологическом уровне было доказано, что ПП уменьшает инфильтрацию лимфоцитов в тканях. Кроме того, экстракт плаценты свиньи снижал в сыворотке уровень IgE и ингибиравал выработку воспалительных цитокинов (IL-1, IFN, TNF, IL-4, IL-12, IL-17), а также CD 4⁺-клеток. Авторы считают, что ПП оказывает защитный и противовоспалительный эффект при лечении контактной гиперчувствительности [32]. Имеются положительные результаты в лечении псориаза и атопического дерматита препаратом Laennec. Клиническая динамика сопровождалась снижением уровней белков острой фазы [33, 34]. При использовании Laennec в лечении атопического дерматита отмечалось уменьшение основных симптомов (зуда, сухости кожи, количества папулезных высыпаний и т.д.) уже после пяти инъекций. Выявлено достоверное уменьшение индекса SCORAD после полного курса лечения (с 48 ± 9 до 23 ± 12 баллов). До начала лечения ПП потребность в антигистаминных препаратах и топических глюкокортикоидирах отмечалась у 67% пациентов, а после окончания лечения такая потребность сохранялась лишь у 13% пациентов [35].

Препараты плаценты также могут оказывать противовоспалительное действие, ингибируя активность циклооксигеназы-2 и предотвращая образование простагландинов (медиаторов воспаления) [36]. Следовательно, ПП можно использовать как противовоспалительные, обезболивающие и жаропонижающие препараты для купирования боли, предотвращения развития отеков и других процессов. Lee

и соавт. (Корея, 2017) изучили влияние ПП (в том числе Laennecc) на провоспалительные цитокины и медиаторы, секрециируемые RAW264.7 макрофагами, которые были простилированы липополисахаридом. Было обнаружено, что препараты плаценты значительно ингибируют образование оксида азота, фактора некроза опухолей альфа, циклооксигеназы второго типа, IL-1 β и IL-6. Результаты свидетельствовали, что ПП обладает мощной противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Кроме того, исследователи считают, что экстракт плаценты человека оказывает анальгетический эффект [37]. *In vivo* противовоспалительные эффекты экстракта плаценты человека также тестились на моделях животных. Было обнаружено, что НРЕ ингибирует фазу пролиферации при воспалении [38]. Banerjee и соавт. (1992) в исследовании на крысах искали механизм противовоспалительного эффекта препаратов плаценты. Ими было обнаружено, что индуцированный температурой лизис эритроцитов в значительной степени ингибировался Плацентрексом и он практически не зависит от дозы. Однако агрегация тромбоцитов, индуцированная аденоzinифосфатом, и активность трипсина не изменялись *in vitro* с его помощью. Никакой активности щелочной фосфатазы в препарате обнаружено не было. Все эти исследования показывают, что стабилизация мембранных и истощение синтеза аденоzinтрифосфата (АТФ) могут быть основой противовоспалительного эффекта этого препарата [39]. Sur и соавт. (Индия, 2003) исследовали противовоспалительную и антитромбоцитарную активность плацентарного экстракта человека. Высокие ($p < 0,01$) результаты были получены при остром воспалении, вызванном серотонином, по сравнению со стандартным (диклофенак натрия) и контрольным (нормальным физиологическим) лекарственным средствами. Противовоспалительное свойство ПП в животной модели хорошо поддерживалось клиническим исследованием агрегации тромбоцитов. Было значительное ($p < 0,01$) ингибирование агрегации тромбоцитов с ПП в разных дозах [36].

В исследовании Marleu и соавт. (США, 2012) авторы указывают, что применение экстракта плаценты может способствовать потере опухолевыми клетками злокачественных характеристик [40]. Таким образом, ПП можно использовать и при лечении онкологических заболеваний. Marleu с соавт. доказали, что ПП снижает tumorigenность. Экстракты плацентарных лизатов уменьшают злокачественность различных линий опухолевых клеток человека. Используя стандартную модель дифференцировки клеток лейкемии, они продемонстрировали, что добавление плацентарных экстрактов к опухолевым клеткам или совместная культура опухолевых клеток с клетками CD 34 $^{+}$ из пуповинной крови индуцировали дифференцировку опухолевых клеток. Ингибирование роста опухоли и метастазов *in vivo* наблюдалось также после введения плацентарных экстрактов [40]. Kada и соавт. (Япония, 1981) доказали, что экстракт плаценты человека имеет антимутагенные эффекты, если вводить его в колонии *E. coli*, которые до этого были подвергнуты ультрафиолетовому или гамма-облучению [41].

В исследовании Cho и соавт. (Корея, 2008) изучили влияние экстракта плаценты человека на пролиферацию дермальных фибробластов и экспрессию трансформирующего фактора роста TGF- β 1. Было выявлено, что НРЕ в равной степени с аскорбиновой кислотой увеличивали пролиферацию фибробластов. А вот на экспрессию TGF- β 1 экстракт плаценты человека не оказывал значительного влияния [42]. Jang и соавт. (Корея, 2015) нацелились на изучение свойств плацентарного гидролизата человека и дизюка из коричневой морской водоросли *Ecklonia cava* против абсорбции свободных радикалов, экспрессии мРНК-фоллистатина, ингибирование генов, регулирующих коллагеназу, и активность эластина. Эффекты против старения изучали в моделях клеток фибробластов человека (CCD 986sk), мышиных миоцитов (C 2C 12) и нейробластомы (N 2a). Результаты показали, что ПП в сочетании с дизюком эффективно ингибируют экспрессию матриксной металлопротеиназы-1, экспрессию

С-альфа-протеинкиназы и активность эластина. Кроме того, они улучшили экспрессию генов, связанных с познанием (холин-ацетилтрансфераза и везикулярный транспортер ацетилхолина). Эти события могут способствовать замедлению процессов старения и резким физиологическим изменениям, которые, вероятно, вызваны дисфункцией митохондрий [43]. В исследовании Ito и соавт. (Япония, 2017) было показано, что экстракт ПП активирует передачу сигналов через фактор роста фибробластов в эпидермальных, дермальных и подкожных тканях [44].

Togashi и соавт. (Япония, 2002) в своем исследовании обнаружили, что пептиды коллагена из экстракта плаценты человека оказывают антиоксидантный эффект. Однако, по их мнению, необходимы дальнейшие исследования для изучения механизма антиоксидативной активности [45]. Результаты работы Watanabe и соавт. (Япония, 2002) предполагают, что L-тропонин является основным антиоксидантом НРЕ, действие которого основано на подавлении перекисного окисления липидов в состоянии окислительного стресса [46]. Shinde и соавт. (Индия, 2006) исследовали антиоксидантную активность препаратов плаценты *in vitro*. Все антиоксидантные активности сравнивали со стандартными антиоксидантами, такими как ВНА и α -токоферола ацетат. Было обнаружено, что экстракт является хорошим поглотителем гидроксильного радикала, оксида азота и супероксидного аниона. Восстанавливающая способность была рассчитана по коэффициенту поглощения, который представлял собой перенос ионов трехвалентного железа в двухвалентное. Перекисное окисление липидов проводили в гомогенате печени и головного мозга. Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствовали о том, что НРЕ является потенциальным источником природных антиоксидантов [47].

Выходы и обсуждения

Результаты анализа показывают, что препараты плаценты могут использоваться в различных областях медицины. Приведенные в обзоре

клинические эффекты экстрактов плаценты являются следствием сложнейшего молекулярного состава плацентарных препаратов. В составе плаценты найдено более 4 тысяч различных белков, включая факторы роста, гормоны, цитохромы, факторы фибринолиза, ферменты энергетического метаболизма, идентифицированы эстрadiол, простагландины, энкефалины и другие нейропептиды, ряд микроэлементов (прежде всего, значительные количества органического цинка). Систематический анализ имеющихся данных показывает, что препараты плаценты зарекомендовали себя как эффективные средства в лечении многих патологий. Тем не менее не стоит забывать, что имеются и противопоказания к применению ПП, например беременность и кормление грудью, детский возраст, аллергическая реакция на лекарственные средства и другие. Поэтому такая терапия проводится только после консультации с соответствующими специалистами. Кроме того, мы считаем, что необходимо дальнейшее проведение двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для изучения всех возможных эффектов препаратов плаценты.

Ограничения в обзоре

Ограничениями исследования являлись: отсутствие полноценных рандомизированных исследований, отсутствие контрольных групп в большинстве исследований, малые когорты пациентов, отсутствие молекулярных аспектов описанных эффектов и точных наименований используемых препаратов (Laennec или другие), отсутствие в некоторых исследованиях режима дозирования препаратов плаценты.

Список литературы

- O'Keefe E.J., R.E. Payne, and N. Russell. Keratinocyte growth-promoting activity from human placenta. *J Cell Physiol*, 1985. 124 (3): p. 439–45.
- Nath S. and D. Bhattacharyya. Cell adhesion by aqueous extract of human placenta used as wound healer. *Indian J Exp Biol*, 2007. 45 (8): p. 732–8.
- Hong J.W., et al. The effect of human placenta extract in a wound healing model. *Ann Plast Surg*, 2010. 65 (1): p. 96–100.
- Duc H.T., et al. Deviation of humoral and cellular alloimmune reactions by placental extracts. *J Reprod Immunol*, 1985. 7 (1): p. 27–39.
- Gupta R. and D. Chattopadhyay. Glutamate is the chemotaxis-inducing factor in placental extracts. *Amino Acids*, 2009. 37 (2): p. 359–66.
- Chakraborty P.D. and D. Bhattacharyya. Isolation of fibronectin type III like peptide from human placental extract used as wound healer. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2005. 818 (1): p. 67–73.
- Akela A., et al. Autologous bone marrow-derived cells with placental extract for healing excisional cutaneous wounds in animal model. *Int Wound J*, 2013. 10 (2): p. 167–76.
- Chakraborty P.D., et al. Human aqueous placental extract as a wound healer. *J Wound Care*, 2009. 18 (11): p. 462, 464–7.
- Tiwary S.K., et al. Effect of placental-extract gel and cream on non-healing wounds. *J Wound Care*, 2006. 15 (7): p. 325–8.
- Chakraborty P.D., et al. In vitro induction of nitric oxide by mouse peritoneal macrophages treated with human placental extract. *Int Immunopharmacol*, 2006. 6 (1): p. 100–7.
- De D., et al. Ubiquitin-like protein from human placental extract exhibits collagenase activity. *PLoS One*, 2013. 8 (3): p. e59585.
- Shukla V.K., et al. A trial to determine the role of placental extract in the treatment of chronic non-healing wounds. *J Wound Care*, 2004. 13 (5): p. 177–9.
- Chandanwale A., et al. Comparative evaluation of human placental extract for its healing potential in surgical wounds after orthopaedic surgery: an open, randomised, comparative study. *J Indian Med Assoc*, 2008. 106 (6): p. 405–8.
- Biswas T.K., et al. Wound healing activity of human placental extracts in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2001. 22 (12): p. 1113–6.
- Datta P. and D. Bhattacharyya. Spectroscopic and chromatographic evidences of NADPH in human placental extract used as wound healer. *J Pharm Biomed Anal*, 2004. 34 (5): p. 1091–8.
- Singh N. and D. Bhattacharyya. Biochemical and functional analysis of corticotropin releasing factor purified from an aqueous extract of human placenta used as wound healer. *J Pharm Biomed Anal*, 2017. 145: p. 298–306.
- Kwon J.W., et al. Effect of Human Placental Extract Treatment on Random-Pattern Skin Flap Survival in Rats. *J Invest Surg*, 2018: p. 1–10.
- Goswami S., et al. Effect of human placental extract in the management of biofilm mediated drug resistance – A focus on wound management. *Microb Pathog*, 2017. 111: p. 307–315.
- Sharma K., et al. Human placental extract mediated inhibition of proteinase K: implications of heparin and glycoproteins in wound physiology. *J Cell Physiol*, 2014. 229 (9): p. 1212–23.
- Thakur G., et al. Does Topical Application of Placental Extract Gel on Postoperative Fibrotomy Wound Improve Mouth Opening and Wound Healing in Patients With Oral Submucous Fibrosis? *J Oral Maxillofac Surg*, 2015. 73 (7): p. 1439, e1–10.
- Kwon T.R., et al. Potential synergistic effects of human placental extract and minoxidil on hair growth-promoting activity in C57BL/6J mice. *Clin Exp Dermatol*, 2015. 40 (6): p. 672–81.
- Pal P., et al. Hydroalcoholic human placental extract: skin pigmenting activity and gross chemical composition. *Int J Dermatol*, 1995. 34 (1): p. 61–6.
- Mallick S., S.K. Mandal, and R. Bhadra. Human placental lipid induces mitogenesis and melanogenesis in B16F10 melanoma cells. *J Biosci*, 2002. 27 (3): p. 243–9.
- Suite M. and D.B. Quamina. Treatment of vitiligo with topical melagenine – a human placental extract. *J Am Acad Dermatol*, 1991. 24 (6 Pt 1): p. 1018–9.
- Sharma S.K., R.K. Jain, and A.K. Sharma. Topical Human Placental Extract For the Treatment of Vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 1988. 54 (4): p. 199–201.
- Singh S.K., et al. Human placental lipid induces melanogenesis through p38 MAPK in B16F10 mouse melanoma. *Pigment Cell Res*, 2005. 18 (2): p. 113–21.
- Mallick S., et al. Human placental lipid induces melanogenesis by increasing the expression of tyrosinase and its related proteins in vitro. *Pigment Cell Res*, 2005. 18 (1): p. 25–33.
- Yoshimoto S., et al. Placental extracts regulate melanin synthesis in normal human melanocytes with alterations of mitochondrial respiration // Experimental dermatology.–2019.–T. 28.–C. 50–54.
- Kim B.Y., et al. Human placental extract reduces allergic inflammation in a murine allergic rhinitis model. *Laryngoscope*, 2014. 124 (10): p. E399–404.
- V.L. Dermatological Diseases and Human Placental Extracts Psoriasis Case Study in Europe Approaches to Aging Control, 2013: p. 92.
- Kim Y.S., et al. Preventive and therapeutic potential of placental extract in contact hypersensitivity. *Int Immunopharmacol*, 2010. 10 (10): p. 1177–84.
- Jash A., et al. Topical application of porcine placenta extract inhibits the progression of experimental contact hypersensitivity. *J Ethnopharmacol*, 2011. 133 (2): p. 654–62.
- Kludas M. and R. Knoblauch [Therapy of psoriasis with placental extract]. *Med Klin*, 1952. 47 (44): p. 1459–61.
- Novikova Z.I. [Effect of placenta suspension on the immunologic indicators and dynamics of skin changes in patients with palmar and plantar pustulosis psoriasis]. *Vestn Dermatol Venerol*, 1985 (10): p. 46–8.
- Елисиюта О.Г., et al. Первый опыт применения препарата Лаэнек при атопическом дерматите. *Российский аллергологический журнал*, 2010. 1: p. 97–104.
- Sur T.K., et al. Anti-inflammatory and anti-platelet aggregation activity of human placental extract. *Acta Pharmacol Sin*, 2003. 24 (2): p. 187–92.
- Lee K.H., et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of human placenta extract. *Nat Prod Res*, 2011. 25 (11): p. 1090–100.
- Hambleton P. and P. Miller. Studies on carageenin air pouch inflammation in the rat. *Br J Exp Pathol*, 1989. 70 (4): p. 425–33.
- Banerjee K.K., A. Bishayee, and M. Chatterjee. Anti-inflammatory effect of human placental extract: a biochemical mechanistic approach. *Riv Eur Sci Med Farmacol*, 1992. 14 (6): p. 361–6.
- Marleau A.M. Reduction of tumorigenicity by placental extracts. *Anticancer Research*, 2012. 32 (4): p. 1153–1161.
- Kada T. and H. Mochizuki. Antimutagenic activities of human placental extract on ultraviolet light- and gamma-ray-induced mutation in *Escherichia coli* WP 2 B/r trp. *J Radiat Res*, 1981. 22 (3): p. 297–302.
- Cho H.R., et al. The effects of placental extract on fibroblast proliferation. *J Cosmet Sci*, 2008. 59 (3): p. 195–202.
- Jang S.K., et al. The anti-aging properties of a human placental hydrolysate combined with dieckol isolated from Ecklonia cava. *BMC Complement Altern Med*, 2015. 15: p. 345.
- Ito K., et al. Evaluation of fibroblast growth factor activity exerted by placental extract used as a cosmetic ingredient // Journal of cosmetic dermatology.–2018.–T. 17.–№ . 5.–C. 821–829.
- Togashi S., et al. Antioxidative collagen-derived peptides in human-placenta extract. *Placenta*, 2002. 23 (6): p. 497–502.
- Watanabe S., et al. L-tryptophan as an antioxidant in human placenta extract. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2002. 48 (1): p. 36–9.
- Shinde V. Evaluation of in-vitro antioxidant activity of human placental extract. *Pharmacologyonline*, 2006. 3: p. 172–179.

Для цитирования: Перевезина Н.О., Авагумян М.А. Опыт применения препаратов плаценты в дерматологии и косметологии (обзор литературы) Медицинский алфавит.2020; (6):11–17 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-11-17>

For citation: Pereverzina N.O., Avagumyan M.A. The experience of using placenta preparations in dermatology and cosmetology (literature review). Medical alphabet.2020; (6):11–17 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-11-17>

Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность (обзор литературы)

И.О. Смирнова, д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹, врач-дерматовенеролог²

И.С. Владимира, к.м.н., врач-дерматовенеролог³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии», г. Санкт-Петербург

³СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», г. Санкт-Петербург

Psoriasis and cardiovascular comorbidity (literature review)

I.O. Smirnova, I.S. Vladimirova

Saint Petersburg State University, Dermatovenerologic Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, Municipal Dermatovenerologic Dispensary; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Псориаз – это хроническое иммунологически ассоциированное воспалительное заболевание кожи, связанное с системными сопутствующими заболеваниями, включая артрит, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек, сахарный диабет и метаболический синдром. Эволюция представлений о сути данного дерматоза привела к концепции «псориатического марша»: псориаз как хроническое воспалительное заболевание ассоциируется с системным патологическим процессом. По многочисленным эпидемиологическим исследованиям, псориазом страдает до 5–7% населения Земли с продолжающимся ростом заболеваемости, в том числе тяжелых и торpidно протекающих фенотипов, приводящих наиболее трудоспособные слои населения к инвалидизации. В последние годы все чаще возникает вопрос о состояниях, коморбидных псориазу. Дерматоз нередко сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), психическими нарушениями, иммuno-опосредованными заболеваниями, такими как болезнь Крона, красная волчанка. Основным фактором, способствующим формированию коморбидностей при псориазе, является общность некоторых звеньев патогенеза дерматоза и перечисленных заболеваний.

Ключевые слова: псориаз, качество жизни, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидность.

Summary

Psoriasis is a chronic immunologically associated inflammatory skin disease associated with systemic concomitant diseases, including arthritis, cardiovascular disease, kidney disease, diabetes mellitus and metabolic syndrome. The evolution of ideas about the essence of this dermatosis has led to the concept of a “psoriatic march”: psoriasis as a chronic inflammatory disease is associated with a systemic pathological process. According to numerous epidemiological studies, up to 5–7% of the world's population suffer from psoriasis with a continuing increase in the incidence, including severe and torpid phenotypes that lead to the most able-bodied segments of the population becoming disabled. In recent years, the question arises more often of states comorbid to psoriasis. Dermatoses is often combined with cardiovascular diseases (CVD), mental disorders, immune-mediated diseases such as Crohn's disease, lupus erythematosus. The main factor contributing to the formation of comorbidity in psoriasis is the commonality of some links in the pathogenesis of dermatosis and the listed diseases.

Key words: psoriasis, quality of life, cardiovascular disease, comorbidity.

Псориаз – это хроническое воспалительное заболевание кожи, с доминирующим значением в развитии генетических факторов [1]. По многочисленным эпидемиологическим исследованиям, псориазом страдает до 5–7% населения. Заболеваемость дерматозом имеет тенденцию к росту, увеличению числа тяжелых форм заболевания, устойчивых к терапии и приводящих к инвалидизации [2].

Патогенез псориаза активно изучается. Эволюция представлений о сути данного дерматоза привела к формированию концепции «псориатического марша», согласно которой заболевание рассматривается как хронический системный патологический процесс [3, 4]. При этом большое внимание уделяется состояниям, коморбидным псориазу [5]. Дерматоз нередко сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), психическими нарушениями [6], иммун-

но-опосредованными заболеваниями (болезнью Крона, красной волчанкой и другими) [7, 8]. Основным фактором, способствующим формированию коморбидностей при псориазе, является общность звеньев патогенеза дерматоза и перечисленных заболеваний [9]. Предполагается, что широкий спектр коморбидных псориазу заболеваний, а также связанная с ними высокая летальность пациентов [10, 11, 12] могут быть обусловлены генетической предрасположенностью и персистирующими воспалением [13], включающим активацию Т-хелперов первого типа и Th17-лимфоцитов, изменение активности моноцитов и нейтрофилов, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию и ангиогенез [14, 15, 16, 17, 18].

Лечение псориаза по-прежнему остается одной из самых актуальных и сложных задач дерматологии, особенно у пациентов с коморбидными за-

болеваниями [19]. Данные, полученные в ходе многочисленных исследований в последнее десятилетие, свидетельствуют, что патогенетическая терапия тяжелых форм псориаза и псориатического артрита генно-инженерными биологическими препаратами не только позволяет достигать практически полного разрешения кожного процесса, но и сопровождается снижением выраженности и частоты метаболического синдрома, инсулинорезистентности и сахарного диабета второго типа [20].

Особого внимания заслуживают ССЗ, коморбидные псориазу. ССЗ представляют собой группу болезней сердца и кровеносных сосудов. Эти заболевания являются одной из наиболее частых причин смерти во всем мире: ежегодно от ССЗ умирает больше людей, чем от какой-либо другой болезни. В настоящее время очевидно, что для пациентов с псориазом, особенно его

тяжелыми формами, характерны высокая частота ССЗ, их факторов риска, а также неблагоприятных исходов – смерти от коронарной болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ), остановки сердца, хирургической реваскуляризации и стенокардии (так называемых сердечно-сосудистых событий, ССС). Причем группу наибольшего риска ССЗ и их неблагоприятных исходов формируют пациенты молодого возраста с тяжелыми формами псориаза. Средняя продолжительность жизни у таких больных меньше, чем у здоровых лиц: у мужчин – на 3,5 и у женщин – на 4,4 года [21]. В данном обзоре систематизированы сведения об основных факторах риска ССЗ, механизмах их формирования и влияния на их течение генетико-инженерных биологических препаратов.

Псориаз и ССЗ – общие факторы риска

Факторы риска не являются непосредственной причиной того или иного заболевания, но увеличивают вероятность его возникновения. К факторам риска ССЗ эксперты ВОЗ относят артериальную гипертензию, курение, злоупотребление алкоголем, повышенное содержание холестерина, ожирение, сахарный диабет, низкое потребление овощей и фруктов, отсутствие физической активности, стрессы [22].

Первая публикация о коморбидном для псориаза сахарном диабете была сделана в 1897 году [23]. Позднее, в 1961 году, Reed *et al.* отметили высокую частоту коронарного тромбоза и ИМ у пациентов с псориазом и псориатическим артритом, выявляемых при аутопсии, а в 1978 году McDonald *et al.* – высокую частоту окклюзионных заболеваний сосудов у госпитализированных пациентов. В ходе большого числа последовавших эпидемиологических и клинических исследований стало очевидно, что для пациентов с псориазом характерно наличие комплекса факторов риска ССЗ – сахарного диабета второго типа, артериальной гипертензии, дислипидемии и ожирения [24, 25]. Более того, псориаз сам может являться фактором риска этих заболеваний, что свидетельствует о сложных и многограных взаимоотношениях дерматоза и ССЗ [26].

Псориаз является независимым фактором риска сахарного диабета второго типа. Armstrong *et al.* в ходе мета-анализа пяти исследований установили, что относительный риск (RR) возникновения сахарного диабета у пациентов с псориазом составляет 1,27 (95 % ДИ: 1,16–1,40). У пациентов с тяжелым распространенным псориазом возрастает не только риск диабета, но и его осложнений, в первую очередь микро- и макроангиопатии, а также инсулинорезистентности [27, 28].

Ожирение, напротив, является независимым фактором риска псориаза [29]. Так, частота возникновения псориаза выше у лиц с высоким индексом массы тела [30]. В ходе мета-анализа 16 обсервационных исследований продемонстрировано, что отношение шансов [OR], характеризующее связь псориаза и ожирения, составляет 1,66 (95 % ДИ: 1,46–1,89) [31]. Причем эта связь возрастает по мере роста тяжести псориаза и варьирует от 1,46 (95 % ДИ: 1,17–1,82) для его легких форм до 2,23 (95 % ДИ: 1,63–3,05) для тяжелых. Аналогичные данные о наличии положительной корреляции между распространностью кожного процесса и выраженностю ожирения приводят и Langan *et al.* [32].

Среди пациентов с псориазом широко распространена артериальная гипертензия [33, 34]. Armstrong *et al.* провели мета-анализа 24 исследований, посвященных изучению частоты артериальной гипертензии у больных псориазом. Они установили, что показатель отношения шансов [OR], характеризующий связь этих заболеваний, составляет 1,58 (95 % ДИ: 1,42–1,76). При этом вероятность возникновения артериальной гипертонии увеличивается по мере роста тяжести псориаза и составляет 1,30 (95 % ДИ: 1,15–1,47) для легкой степени тяжести и 1,49 (95 % ДИ 1,20–1,86) для тяжелого дерматоза. Артериальная гипертензия у пациентов с псориазом протекает упорнее и хуже поддается терапии. Особенno это характерно для пациентов с тяжелым псориазом и не зависит от других факторов риска, например высокого индекса массы тела [35, 36].

Предполагается, что дислипидемия встречается у пациентов с псориазом чаще, чем в общей популяции. В 20 из 25 исследований, включенных в систематический обзор Tom *et al.*,

обнаружена связь между псориазом и дислипидемией – отношение шансов варьировало от 1,04 до 5,55. В трех из этих исследований установлена корреляция между частотой дислипидемии и тяжестью псориаза (OR варьировало от 1,10 до 3,38 для легкой степени тяжести дерматоза и от 1,35 до 5,55 для тяжелой) [37]. Хотя механизмы, лежащие в основе такого сочетания, не вполне понятны, предполагается, что дислипидемия может быть независимым фактором риска псориаза [38].

Комплекс, включающий абдоминальное ожирение, инсулинерезистентность, высокий уровень триглицеридов, низкий уровень липопротеинов высокой плотности и артериальную гипертензию, известен как метаболический синдром [39]. Распространенность метаболического синдрома и его отдельных компонентов может быть существенно выше среди пациентов с псориазом по сравнению с пациентами без псориаза. Вероятность развития метаболического синдрома у пациентов с псориазом выше в 2,26 (95 % ДИ: 1,70–3,01) раза, чем в общей популяции [40]. Хотя необходимо отметить, что большая часть исследований, посвященных изучению этого вопроса, выполнены на относительно небольших выборках. В то же время имеются данные о тесной взаимосвязи метаболического синдрома и распространностью псориатического поражения кожи [41].

Псориаз как фактор риска ССЗ

Псориаз может быть фактором риска ССЗ вне зависимости от наличия у пациентов традиционных факторов риска. Так, в ходе крупного популяционного когортного исследования, проводимого в Великобритании, было установлено, что риск острого ИМ у пациентов с псориазом повышается независимо от наличия у них высокого индекса массы тела, курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислипидемии. Более того, высокий риск ССЗ у пациентов с тяжелым псориазом сохраняется даже после коррекции традиционных факторов риска ССЗ [42].

Предполагается, что коморбидность псориаза и ССЗ может быть обусловлена наличием генетической предрасположенности и персистиру-

ющим иммунным воспалением, характерным для данного дерматоза. Joshi *et al.* обнаружили с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с применением радиофармпрепарата 18F-фтордезоксиглюкоза, что для пациентов, больных псориазом, характерно наличие воспалительных изменений сосудов аорты. В ходе наблюдения за 115 пациентами с псориазом установлено, что в течение года на фоне лечения и улучшения состояния кожного покрова происходит уменьшение выраженности воспаления сосудов. Уменьшение индекса тяжести псориаза на 75% сопровождалось уменьшением выраженности признаков воспаления сосудов на 11%, а пролонгация противовоспалительного эффекта достигалась с помощью контроля над традиционными факторами риска ССЗ [43, 44].

Egeberg *et al.* оценивали влияние длительности течения псориаза на ССЗ и их неблагоприятные исходы. Они установили, что у ряда пациентов молодого возраста без традиционных факторов риска ССЗ определялись изменения на позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с применением радиофармпрепарата 18F-фтордезоксиглюкоза, а вероятность их обнаружения зависела в первую очередь от длительности течения дерматоза. Это подтверждается клиническими наблюдениями о высокой частоте ССЗ у пациентов с длительно протекающим псориазом. Следовательно, кумулятивное воздействие хронического воспаления среди пациентов с псориазом может способствовать развитию ССЗ и их неблагоприятных исходов [45].

Необходимо учитывать, что высокий риск ССЗ не всегда связан с тяжелым псориазом. Так утолщение интимы сонной артерии, нарушение медикаментозной дилатации сосудов и повышение содержания в сыворотке крови продуктов окисления белковых продуктов может обнаруживаться и у пациентов псориазом легкой или средней степени тяжести [46]. Кроме того, при использовании эхокардиографии у большего числа молодых здоровых пациентов с псориазом диагностирована диастолическая дисфункция левого желудочка по сравнению с контрольной группой [47].

Псориаз и ССЗ: значение генетической предрасположенности

Отягощенная наследственность по ССЗ может объяснить высокий риск ССЗ и ССС у пациентов с псориазом. Egeberg *et al.* проводили сравнительную оценку частоты ССС у пациентов с псориазом и отягощенной наследственностью по ССЗ [48]. У пациентов с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ отмечена более высокая частота ССС, коррелирующая со степенью тяжести дерматоза. Риск ССС практически не повышался у пациентов без отягощенного семейного анамнеза по ССЗ.

Псориаз и ССЗ: эффекты биологической терапии

За последние годы в мире накоплен огромный практический опыт применения генно-инженерных биологических препаратов, позволяющих контролировать течение псориаза. Что касается данных о влиянии этих препаратов на риск и течение ССЗ у пациентов с псориазом, то они относительно немногочисленны и большая часть из них касается эффективности препаратов, представляющих собой ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α).

Противовоспалительная терапия ингибиторами ФНО- α связана с уменьшением риска ССЗ при псориазе и их неблагоприятных исходов. [49]. Так, в ходе ретроспективного когортного сравнительного исследования установлено, что у пациентов, получающих лечение ингибиторами ФНО- α по поводу псориаза, снижался риск ССС по сравнению с пациентами, получающими другие виды лечения (пероральную и фототерапию, а также наружное лечение) [50]. Особенно значимой эта разница была при сравнении с эффективностью наружной терапии.

Длительное использование ингибиторов ФНО- α может способствовать кумулятивному снижению риска ССС у пациентов с псориазом. Так, Wu *et al.* продемонстрировали, что через 12 месяцев у пациентов, получающих ингибиторы ФНО- α , частота неблагоприятных исходов ССЗ существенно ниже по сравнению с таковой у пациентов, получавших метотрексат. Через 2 года наблюдения за пациентами авторы констатировали, что с каждыми последующими 6 месяцами воздействия

ингибиторов ФНО- α было ассоциировано снижение риска неблагоприятных исходов ССЗ на 11% [51]. Аналогичное преимущество лечения ингибиторами ФНО- α а показано и по сравнению с фототерапией. Снижение риска неблагоприятных исходов ССЗ при 6-месячном кумулятивном действии ингибиторов ФНО- α а превышало на 11,2% такое же при фототерапии. Таким образом, можно считать, что кумулятивное действие может снизить риск неблагоприятных исходов ССЗ у пациентов с псориазом.

Биологическая терапия может замедлить прогрессирование заболеваний коронарных артерий у пациентов с тяжелым псориазом. Так, Hjuler *et al.* проводили сравнительную оценку динамики показателей коронарной КТ-ангиографии среди пациентов с тяжелым псориазом без симптоматического заболевания коронарных артерий в начале исследования и через 13 месяцев после получения биологической терапии (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб и устекинумаб) [52]. В контрольной группе тяжесть сужения просвета в пораженных сегментах увеличивалась через 13 месяцев, а в группе пациентов, получавших лечение с применением биологической терапии, осталась без отрицательной динамики. Кроме того, неконтрастные показатели кальция в коронарной артерии были стабильными в группе вмешательства и прогрессировали в контрольной группе. Вероятным объяснением этого феномена является то, что биологическая терапия помогает уменьшить системное воспаление, тем самым предотвращая прогрессирование ССЗ. Ограничением этого исследования является небольшой размер выборки (28 человек), что следует учитывать при интерпретации этих результатов. Тем не менее биологическая терапия, по-видимому, связана со снижением прогрессирования заболеваний коронарных артерий у пациентов с тяжелым псориазом.

С другой стороны, существуют также исследования с противоположными данными относительно влияния терапии ингибиторами ФНО- α на воспаление сосудов. В рандомизированном многоцентровом исследовании, проведенном Bissonnette *et al.*, оценивали влияние адалимумаба на воспаление сосудов у пациентов с псориазом [53]. В течение 16-недельного наблюдения при использовании ПЭТ-КТ в группе адалимумаба по сравнению с плацебо

различий в сосудистом воспалении не наблюдалось. В рандомизированном клиническом исследовании Mehta *et al.* проводили сравнение между сосудистым воспалением и уровнем сердечно-сосудистых биомаркеров среди пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями псориаза, получавших адалимумаб, фототерапию или плацебо. На 12-й неделе не было различий в изменении сосудистого воспаления, измеренного методом ЭЭТ-КТ в группе адалимумаба (изменение по сравнению с плацебо, 0,64%) или в группе фототерапии (-1,60%) [54]. Биомаркеры воспаления, сывороточный СРБ и ИЛ-6 были снижены в группах адалимумаба и фототерапии. Таким образом, исследования показали, что терапия ингибиторами ФНО- α может снизить риск воспаления сосудов у пациентов с псориазом. Однако исследования выявили доказательства, которые противоречат этим выводам. По этой причине точное влияние терапии ингибиторами ФНО на сердечно-сосудистый риск в настоящее время все еще обсуждается.

Результаты этого исследования показывают, что терапия ингибиторами ФНО- α может предложить защитный эффект от риска ССС для пациентов с псориазом.

Терапия ингибиторами ФНО- α , в том числе в сочетании с метотрексатом, более эффективна по сравнению с монотерапией метотрексатом, снижает показатели С-реактивного белка, который считают одним из факторов риска ССЗ [55, 56]. Результаты этого исследования позволяют предположить, что воздействие ингибиторами ФНО- α потенциально снижает риск ССС среди пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, включая псориаз.

Список литературы

- Langley R.G. Exploring new concepts in the successful management of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Mar; 26 Suppl 2: 1–2.
- Потекаев Н.Н. Круглова А. С. Пориатическая болезнь. М. 2014. 264 с.
- Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011; 20: 303–307.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(suppl 2): 3–11.
- Wu JJ, Nguyen TU, Poon KT, Herrington LI. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: 924–930.
- Круглова А.С., Пушкина А.В., Хотко А.А. Псориаз и пориатическая коморбидность [обзор литературы]. Медицинский алфавит.2020; (6):18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-18-21>
- Edson-Heredia E, Zhu B, Lefevre C, Wang M, Barrett A, Bushe CJ, et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 955–963.
- Amin M1, Lee EB, Tsai TF, Wu JJ. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jan 30; 100 (3): adv00033. DOI: 10.2340/00011555-3387.
- Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. Журнал Consilium Medicum. Дерматология.– № 4.– 2010.
- Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007; 143 (12): 1493–1499.
- Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149 (10): 1173–1179.
- Tsai TFWT, Hung ST, Tsai PI, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in national database in Taiwan. *J Dermatol Sci.* 2011; 63 (1): 40–46.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Oggie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 377–39.
- Davidić BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and comorbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010; 130 (7): 1785–1796.
- Alexandroff AL, Paauw M, Camp RD, et al. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009; 161 (1): 1–7.
- Martínez-Sales V, Vila V, Ricart JM, et al. Increased circulating endothelial cells and microparticles in patients with psoriasis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015; 60 (3): 283–290.
- Takeshita J, Mohler ER, Krishnamoorthy P, et al. Endothelial cell, platelet-, and monocyte/macrophage-derived micro-particles are elevated in psoriasis beyond cardiometabolic risk factors. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3 (1): e000507.
- Rose S, Stansky E, Dagur PK, et al. Characterization of immune cells in psoriatic adipose tissue. *J Transl Med.* 2014; 12: 258.
- Бакулев А.Л. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультрасонографическая оценка эффективности / А.Л. Бакулев, С.С. Кравченко // Вестн.дерматол.– 2010.– № 1.– С. 112–117.
- Menter A, Papp K, Krueger G, et al. Persistence of biologic therapy in psoriatic disease: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). Poster 1705 // *JAA*. 2015. Vol. 72. N5. P. AB242.
- Gelfand J.M., Neimann A.L. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // *JAMA*. 2006, 296, 1735–1741.
- Oggie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maltha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 326–332.
- Strauss H. Zur Lehre von der neurogenen und der thyrogenen Glykosurie. *Dtsch Med Wochenschr.* 1897; 20: 309–312.
- Reed WB, Becker SW, Rohde R, et al. Psoriasis and arthritis. Clinicopathologic study. *Arch Dermatol.* 1961; 83: 541–548.
- McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol.* 1978; 99 (5): 469–475.
- National Psoriasis Foundation. Available from: <https://www.psoriasis.org/content/statistics> Accessed January 14, 2019.
- Fernández-Armienteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Soler M, Betriu-Bars A, Sanmartín-Novell V, Ortega-Bravo M, et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 33: 128–135.
- Armstrong AW, Guerin A, Sundaram M, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72 (6): 968–977. e2.
- Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, et al. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012; 148 (9): 995–1000.
- Seftty AR, Curhan, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Int Med.* 2007; 167 (15): 1670–1675.
- Kumar S, Han J, Li T, et al. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27 (10): 1293–1298.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012; 2: e54.
- Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012; 132 (3 Pt 1): 556–562.
- Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, et al. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol.* 2009; 145 (4): 379–382.
- Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008; 159 (4): 895–902.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2013; 31 (3): 433–442.
- Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol.* 2015; 151 (2): 161–169.
- Tom WL, Playford MP, Admani S, et al. Characterization of Lipoprotein Composition and Function in Pediatric Psoriasis Reveals a More Atherogenic Profile. *J Invest Dermatol.* 2016; 136 (1): 67–73.
- Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013; 168 (3): 486–495.
- Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Mar; 43 (1): 1–23. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.009.
- Amstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68 (4): 654–662.
- Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012; 132 (3 Pt 1): 556–562.
- Gelfand JM, Neimann AL, Shinap DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006; 296 (14): 1735–1741.
- Joshi AA, Lerman JB, Dey AK, Sajja AP, Belur AD, Elhababi YA, et al. Association between aortic vascular inflammation and coronary artery plaque characteristics in psoriasis. *JAMA Cardiol.* 2018; 3: 949–956.
- Dey AK, Joshi AA, Chaturvedi A, Lerman JB, Aberra TM, Rodante JA, et al. Association between skin and aortic vascular inflammation in patients with psoriasis: a case-cohort study using positron emission tomography/computed tomography. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 1013–1018.
- Egeberg A, Skov L, Joshi AA, Mallbris L, Gislason GH, Wu JJ, et al. The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77: 650–656.
- Haberka M, Barška-Kisieli K, Bergler-Czop B, Biedroń M, Brzezińska-Wcisłak L, Okopień B, et al. Mild to moderate psoriasis is associated with oxidative stress, subclinical atherosclerosis, and endothelial dysfunction. *Pol Arch Intern Med.* 2018; 128: 434–439.
- Gorga E, Scodra M, Valentini F, D'Ortona R, Arisi M, Scattì E, et al. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in young and healthy patients with psoriasis: A case-control study. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2018; 88: 15–19.
- Egeberg A, Bruun LE, Mallbris L, Gislason GH, Skov L, Wu JJ, et al. Family history predicts major adverse cardiovascular events (MACE) in young adults with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75: 340–346.
- Wu JJ, Joshi AA, Reddy SP, Batech M, Egeberg A, Ahlehoff O, et al. Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor inhibitors is associated with reduced risk of major adverse cardiovascular events in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 1320–1326.
- Wu JJ, Guérin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-a inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 81–90.
- Wu JJ, Sundaram M, Cloutier M, Gauthier-Loiselle M, Guérin A, Singh R, et al. The risk of cardiovascular events in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-a inhibitors versus phototherapy: An observational cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79: 60–68.
- Hjuler KF, Bøttcher M, Vestergaard C, Bøttcher HE, Iversen L, Kragballe K. Association between changes in coronary artery disease progression and treatment with biologic agents for severe psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2016; 152: 1114–112.
- Bissonnette R, Harel F, Krueger JG, Guérin MC, Chabot-Blanchet M, Gonzalez J, et al. TNF- α antagonist and vascular inflammation in patients with psoriasis vulgaris: a randomized placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 1638–1646.
- Mehta NN, Shin DB, Joshi AA, Dey AK, Armstrong AW, Duffin KC, et al. Effect of 2 psoriasis treatments on vascular inflammation and novel inflammatory cardiovascular biomarkers: a randomized placebo-controlled trial. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018; 11: e007394.
- Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egypt Heart J.* 2015; 67: 89–97.
- Wu JJ, Rowan CG, Bebbach JD, Anthony MS. Association between tumor necrosis factor inhibitor (TNFI) therapy and changes in C-reactive protein (CRP), blood pressure, and alanine aminotransferase (ALT) among patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 917–919.

Для цитирования: Смирнова И.О., Владимирова И.С. Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность (обзор литературы). Медицинский алфавит.2020; (6):18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-18-21>

For citation: Smirnova I.O., Vladimirova I.S. Psoriasis and cardiovascular comorbidity (literature review). Medical alphabet.2020; (6):18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-18-21>

Микрофлора кишечника: роль в развитии атопического дерматита и методы терапии при ее нарушении

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой, проректор по учебной работе
М. Н. Петрий, ординатор
Е. М. Генслер, ординатор 2-го года

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации г. Москва

Role of intestinal microbiota in development of atopic dermatitis and methods of its treatment in case of its violation

L.S. Kruglova, M.N. Petriy, E.M. Gensler

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Представители нормальной микрофлоры биоты кишечника выполняют физиологически важную функцию поддержания постоянства внутренней среды организма, принимают участие в формировании иммунобиологической реактивности макроорганизма. Нарушение нормоценоза способствует хронизации патологических процессов (в частности, атопического дерматита). Материал и методы. Под наблюдением находилось 36 пациентов с атопическим дерматитом. До лечения у 86,1% пациентов отмечались постоянные или периодически возникающие клинические симптомы дисбиоза. В зависимости от лечения пациенты были распределены на две группы: первая группа ($n = 19$) получали наружный препарат с пиритионом цинка (Цинокап® крем и спрей в зависимости от преобладающей клинической картины), специализированную дерматокосметику. Пациенты второй группы ($n = 17$) помимо топической терапии получали Лактофильтрум® по две таблетки три раза в сутки на протяжении 14 дней. Результаты исследования. Через 4 недели суммарный показатель индекса ДИШС снизился в первой группе на 78,8%, во второй – на 85,8%. BRS снизился в первой группе на 89,2%, во второй – на 97,1%. К концу курса терапии ДИКЖ улучшился на 62,4 и 84,1% соответственно. Выводы. Включение препарата Лактофильтрум® в комплекс терапии приводит к более быстрому и выраженному регрессу кожных высыпаний и субъективных ощущений, нормализации функции ЖКТ, что способствует значительному улучшению качества жизни. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности, удобен в применении.

Ключевые слова: **микрофлора человека, биотопы, микрофлора кишечника, атопический дерматит, Лактофильтрум, Цинокап.**

Summary

Representatives of the normal microflora of intestinal biota perform a physiologically important function of maintaining the constancy of the internal environment of the body, take part in the formation of the immunobiological reactivity of the macroorganism. Violation of normocenosis contributes to the chronicity of pathological processes (in particular, atopic dermatitis). Material and methods. Under supervision were 36 patients with atopic dermatitis. Before treatment, 86.1% of patients had persistent or intermittent clinical symptoms of dysbiosis. Depending on the treatment, patients were divided into 2 groups: group 1 ($n = 19$) received an external preparation with zinc pyrithione (Cinokap® cream / spray depending on the prevailing clinical picture), specialized dermatocosmetics. In addition to topical therapy, patients of group 2 ($n = 17$) received Lactofiltrum® 2 tablets 3 times a day for 14 days. Results. After 4 weeks, the total index of the DIHS index decreased in the 1st group by 78.8%, in the 2nd group by 85.8%. BRS decreased in the 1st group by 89.2%, in the 2nd group by 97.1%. By the end of the course of therapy, DIC improved by 62.4 and 84.1%, respectively. Conclusions. The inclusion of the drug Lactofiltrum® in the treatment complex leads to a more rapid and pronounced regression of skin rashes and subjective sensations, normalization of the gastrointestinal tract, which contributes to a significant improvement in the quality of life. The drug has a favorable safety profile, convenient to use.

Key words: **human microbiota, biotopes, intestinal microbiota, atopic dermatitis, Lactofiltrum, Cinokap.**

Актуальность исследования

Со времен первых исследований микробного сообщества человека, описанных более 300 лет назад в работах Антони ван Левенгука, а также в трудах Л. Пастера, Р. Коха, И. И. Мечникова, представления о роли микроорганизмов, составляющих внутреннюю и внешнюю среду организма человека, претерпели значительные изменения [1]. Прогресс в изучении микробиома стал возможным благодаря открытию Фредериком Сенгером технологии секвенирования ДНК. В 70-х годах микробиолог Карл Вёзе предложил классифицировать микроорганизмы на основе секвенирования молекулы 16S рРНК, что в дальнейшем позволило идентифицировать различные бактерии посредством таксо-

номического сопоставления полученных последовательностей с эталонными геномами из международных баз данных. Следующим важным шагом на пути к изучению данного вопроса можно считать проект «Микробиом человека» (ПМЧ) – The Human Microbiome Project (HMP), являющийся частью исследовательской программы Национального института здравоохранения США (NIH). Первая фаза программы, начатая в 2007 году, была сосредоточена на определении качественных и количественных характеристик микробиома человеческого организма. Вторая фаза, известная как интегративный проект «Микробиом человека» (иПМЧ), была запущена в 2014 году с целью объединения и оценки полученных данных,

а также определения роли микроорганизмов в поддержании здоровья и развитии определенных заболеваний [3].

Термин «микробиом» впервые был предложен в 2000 году Джошуа Ледербергом для обозначения совокупности геномов микробных популяций человека [4]. В организме отношение собственных клеток к общему числу микроорганизмов составляет примерно 1:1,3, то есть на 30 трлн клеток макроорганизма приходится 38 трлн бактерий, большая часть которых находится в толстом кишечнике (до 100 трлн на 1 л) [5]. Благодаря этому микробиом был назван вторым геномом человека и в настоящее время его дальнейшее изучение представляет особый интерес для научного сообщества. Важно отметить,

что микробиом человека отличается широким многообразием микроорганизмов и состоит не только из бактерий, но и из археев и эукариот, таких как простейшие, грибы, а также вирусов, обобщенно называемых *virome* [6].

По мере изучения генов в условиях современного окружения человека, формирующегося под влиянием научно-технического прогресса, стереотипов в питании, гигиене, общекультурных особенностей, накапливается все больше данных о том, что биологическая среда человека изменчива и представлена различными видами микроорганизмов, заселяющих все экологические ниши организма. Так был введен термин «микробиота», который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем, генетического материала и взаимоотношений внутри отдельно взятой экологической ниши в определенный период времени [1, 7].

Так, по топическому признаку принято выделять микробиоты кишечника, кожи, слизистых урогенитальной области, полости рта, носоглотки, уха, желчных путей и глаз [8]. При этом для микрофлоры этих областей характерна определенная колониальная резистентность, некое постоянство качественно-количественного соотношения, что обеспечивает стабильность функционирования биоценоза, естественных механизмов защиты и устойчивость относительно особенностей макроорганизма [9]. Колонизация различных биотопов осуществляется путем образования биопленки, которая состоит из нескольких слоев микроорганизмов, покрытых общим гликокаликсом и заключенных в высокогидратированный экзополисахаридно-муциновый матрикс. Формирование биопленки – сложный многоступенчатый процесс, включающий перманентную адгезию микробов к субстрату, размножение, дифференцировку, обмен генетическим материалом и периодический выход микроорганизмов в окружающую среду путем выделения свободных (планктонных) клеток. Биопленка повышает толерантность микроорганизмов к иммунной системе хозяина, ограничениям в питании и кислороде, действию antimикробных агентов. При этом биопленка защищает не только микробные клетки, но и кожные покровы и слизистые от неблагоприятных физико-хими-

ческих воздействий [10]. Таким образом, наличие вышеперечисленных биотопов позволяет рассматривать человека как своеобразный прокариотический организм. При этом изменения в одной экосистеме могут приводить к нарушениям резистентности в других, что в конечном итоге способно провоцировать развитие или вызывать обострение хронических заболеваний [9].

Среди вышеназванных биотопов следует выделить микробиоту кишечника как самую многочисленную и разнообразную по составу. В кишечнике различают в среднем до 500 видов бактерий, которые свободно обитают в полости пищеварительного тракта и колонизируют слизистую в виде биопленки. Количество бактерий увеличивается от проксимальных к дистальным отделам кишечника: от практически стерильной двенадцатерстной кишки, из-за высокого содержания агрессивных факторов среды, до широко колонизированного толстого кишечника, где основными представителями являются анаэробы – лактобациллы, бифидобактерии, бактероиды, а также аэробные микроорганизмы – кишечная палочка, энтерококки.

Ранее предполагалось, что заселение организма бактериями начинается с момента прохождения плода по родовым путям матери, однако последние исследования показали наличие микроорганизмов в плаценте, пуповине и амниотической жидкости. На сегодняшний день считается, что колонизация желудочно-кишечного тракта начинается уже с момента заглатывания амниотической жидкости плодом. Так, было доказано, что меконий – первичный стул новорожденных, уже содержит микроорганизмы, а их качественный и количественный состав отличается от такового на 7–10-й день жизни. В процессе дальнейшего формирования микрофлоры важное значение имеют способ родоразрешения, вид вскармливания, последующий характер питания и множество экзогенных и эндогенных факторов, важнейшими из которых являются стресс и прием антибактериальных препаратов. С онтогенетической точки зрения, микробиота младенцев, в которой доминирующими являются бифидобактерии, с течением времени превращается во взрослую, где преобладают бактероиды и фирмикуты; этот процесс обычно завершается к 3-му

году жизни, и в дальнейшем состав биотопа кишечника остается стабильным по составу вплоть до старческого возраста, когда качественное и количественное соотношение бактерий вновь претерпевает изменения [11].

Микробиота кишечника включает облигатную (защитную и сапрофитную) и оппортунистическую (условно патогенную) микрофлору. Защитная микрофлора является наиболее многочисленной и в основном представлена лактобактериями, бифидобактериями и кишечной палочкой с полноценными ферментативными свойствами. Бифидо- и лактобактерии имеют выраженную антагонистическую активность в отношении патогенных бактерий путем продукции сильных кислот (молочной, уксусной), бактерицидных и бактериостатических веществ, за счет чего обеспечивается колониальная резистентность кишечной микробиоты в норме. Многочисленные исследования показывают, что защитная кишечная флора и ее метаболиты (в том числе короткоцепочные жирные кислоты, КЖК) принимают активное участие в формировании и последующем поддержании иммунной системы слизистых оболочек [9]. Кроме того, эти бактерии участвуют в процессах обмена веществ, рециркуляции стероидных гормонов и желчных солей, переваривании и детоксикации экзогенных метаболитов, выполняют антимутагенную функцию, а также способны продуцировать витамины и некоторые ферменты (казеин-fosфатаза, лизоцим) [12].

Сапрофитная микрофлора кишечника представлена эпидермальными и сапрофитными стафилококками, энтерококками и другими микроорганизмами, основной функцией которых является утилизация конечных продуктов метаболизма макроорганизма. Оппортунистическая микрофлора может быть представлена различными микроорганизмами (бета-гемолитический стрептококк, золотистый стафилококк, спороносные анаэробы, грамотрицательные энтерококки, грибы рода *Candida*), которые под воздействием неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов способны вызывать и усугублять развитие нарушенной микрозэкологии пищеварительного тракта (дисбактериоза) [13].

На сегодняшний день под дисбактериозом кишечника понимают клинико-лабораторный синдром, возникающий

при ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется симптомами поражения кишечника, изменениями качественного и (или) количественного состава нормальной микробиоты, а также транслокацией различных видов микроорганизмов в не свойственные им биотопы. При этом ведущая роль в формировании микроэкологических нарушений преимущественно принадлежит нарушению популяционного уровня бифидо- и лактобактерий. Микробиота при дисбиозе не способна полноценно выполнять свои функции, что может приводить к формированию патологических состояний и (или) способствовать усугублению течения уже существующих заболеваний [14].

В последние годы появились новые данные о связи дисбактериоза не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и с развитием аллергических и иммунопатологических состояний, в частности атопического дерматита [15].

Так, Beata Polkowska-Pruszyńska и соавт. обнаружили, что повышенный риск сенсибилизации, развития аллергических заболеваний и атопического дерматита у детей был связан со снижением бактериального разнообразия кишечной флоры и высокими уровнями *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus* на более ранних этапах жизни [16].

Кроме того, у подавляющего большинства пациентов с атопическим дерматитом отмечается уменьшение содержания *Bifidobacterium* в кишечном биотопе, при этом уровни снижения напрямую коррелируют с более тяжелым течением заболевания [17].

В исследовании K. B. Fieten и соавт. было продемонстрировано, что фекальная микробиота детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией, в сравнении со здоровыми детьми, содержит повышенное количество *Bifidobacterium pseudocatenulatum* (*B. pseudocatenulatum*) и *E. coli* и сниженное – *Bifidobacterium adolescentis* (*B. adolescentis*), *Bifidobacterium breve* (*B. breve*), *F. prausnitzii*, и *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) [18].

Как уже упоминалось ранее, кишечная флора, формирующаяся в младенческом периоде, имеет важнейшее значение в развитии иммунной системы. Короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые бифидобактериями,

принимают участие в сохранении целостности эпителиального барьера слизистой кишечника и оказывают противовоспалительный эффект. Известно, что воспалительный процесс в коже индуцируется проникновением токсинов, фрагментов непереваренной пищи и микробов в системный кровоток. Когда они достигают кожи, инициируется выраженный Th2-клеточный ответ, приводящий к развитию воспаления [19].

Трансформация наивных Т-клеток в различные субтипы Т-клеточной популяции, такие как Th1, Th2 и Th17 или Foxp3 + Treg, в значительной мере зависит от биотопа кишечника. Treg-клетки предотвращают дифференцировку наивных Т-клеток в Th-клетки и контролируют воспалительные процессы, снижая активность тучных клеток, эозинофилов и базофилов, а также снижают продукцию IgE и увеличивают – IgG4. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides*, и *Streptococcus* и продукты их метаболизма – масляная и пропионовая кислоты – широко известны возможностью индуцировать Treg-клетки. Регуляторные Т-клетки дифференцируются в тимусе (tTreg), однако наивные Т-клетки могут дифференцироваться в регуляторные также и на перipherии (pTreg). Из них именно экстратимически генерированные популяции регуляторных Т-клеток контролируют Th2-опосредованное (атопическое) воспаление. Последние исследования подтверждают, что кишечная микрофлора и симбиотический фактор *Bacteroides fragilis* – полисахарид А способствуют развитию популяции pTreg-клеток [20].

Индуцируемая нормальной микрофлорой субпопуляция Th3-лимфоцитов продуцирует фактор некроза опухоли TNF- β (препятствующий развитию атопии) и противовоспалительный цитокин IL-10, который переключает дифференцировку с Th2- на Th1-иммунный ответ. При развитии дисбактериоза это соотношение сдвигается в обратную сторону [21].

Принимая во внимание доказанную тесную патогенетическую связь между нарушениями микроэкологии кишечника и развитием атопического дерматита (АтД), следует рассматривать нормализацию кишечной микробиоты как один из методов терапии. В то же время рациональные схемы лечения АтД должны включать методы детоксикации

(в частности, энтеросорбции), которые направлены на выведение из организма различных эндогенных и экзогенных аллергенов, токсинов, патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Известно, что на фоне проведения энтеросорбционных мероприятий происходит повышение функциональной активности клеточного и гуморального иммунитета, ускоряется регресс объективных и субъективных симптомов АтД [22]. Требования к современным энтеросорбентам следующие: высокие сорбционные свойства (емкость); отсутствие токсических свойств и системной фармакокинетики; атравматичность для слизистых оболочек ЖКТ; хорошая эвакуаторная способность. Одними из самых эффективных сорбентов являются природные органические на основе пищевых волокон, такие как лигнин, который не усваивается в пищеварительной системе человека и полностью ферментируется кишечными бактериями. Важнейшее свойство лигнина – высокая сорбционная активность. Вместе с тем большой интерес представляет развитие относительно нового направления в лечении атопического дерматита – включение в комплекс терапевтических мероприятий пребиотиков, выделенных из естественных источников и обладающих определенными регулирующими свойствами в отношении функционирования биотопа кишечника. В отличие от пробиотиков, которые поставляют необходимые бактерии извне, пребиотики выступают в качестве питательной среды для развития собственной нормальной микрофлоры организма, что способствует более быстрому и устойчивому восстановлению нормальной аутомикрофлоры кишечника [23]. Как правило, в качестве пребиотиков используют вещества, содержащие бифидогенные факторы, стимулирующие рост и развитие полезных бактерий. Таким веществом, в частности, является лактулоза – синтетический стереоизомер молочного сахара – лактозы. Таким образом, на сегодняшний день идеальным сочетанием можно считать комбинированные лекарственные средства, содержащие пребиотик и адсорбент. К таким препаратам относится Лактофильтрум®, который в качестве сорбента содержит растительный компонент лигнин, в качестве пребиотика – лактулозу. Продукты бактериального метаболизма лактулозы сдвигают pH среды

в толстой кишке в кислую сторону, что приводит к подавлению размножения патогенных микроорганизмов и угнетению процессов гниения. Помимо этого, являясь пищевым субстратом для бактерий, лактулоза стимулирует рост собственных бифидобактерий и лактобактерий в толстом кишечнике, а это, в свою очередь, восстанавливает нарушенные функции биотопа кишечника. Активные составляющие препарата не инактивируются в агрессивных средах желудка и двенадцатиперстной кишки, что обеспечивает 100 %-ную доставку непосредственно в толстый кишечник [24].

Материал и методы

В клинических условиях под нашим наблюдением находилось 36 пациентов (средний возраст $19,1 \pm 3,6$ года) с диагностированным по основным критериям атопическим дерматитом в стадии обострения. У большинства пациентов АтД носил распространенный характер – ДИШС (дерматологический индекс шкалы симптомов) составил $15,7 \pm 2,1$ балла, с преобладанием локализацией на коже лица, шеи, верхних конечностей, туловища. До лечения у 86,1% пациентов отмечались постоянные или периодически возникающие клинические симптомы дисбиоза (метеоризм, усиление перистальтики, нарушение стула, дискомфортные субъективные ощущения).

В зависимости от проводимого лечения пациенты были распределены на две сопоставимые по всем параметрам группы: первая группа ($n = 19$) получала наружный препарат с пиридионом цинка (Цинокап[®] крем и спрей в зависимости от преобладающей клинической картины) два раза в сутки до 4–6 недель, специализированную дерматокосметику. Пациенты второй группы ($n = 17$), помимо топической терапии, получали Лактофильтрум[®] по две таблетки три раза в сутки.

Оценка эффективности лечения проводилась с использованием индекса ДИШС, опросника BRS (Behavioral Rating Scores), индекса ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), а также включала оценку динамики клинических симптомов дисбиоза (выраженность каждого симптома индексировалась пациентов в баллах: 0 баллов – признак отсутствует, 5 баллов – признак выражен сильно).

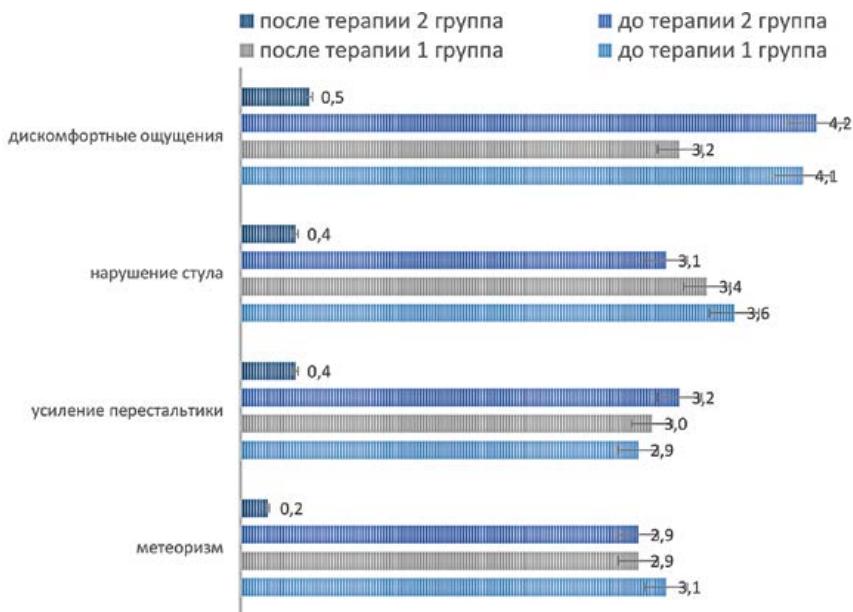


Рисунок 1. Сравнительные данные динамики клинических симптомов дисбиоза у пациентов с атопическим дерматитом до и после терапии, включающей прием Лактофильтрума[®].

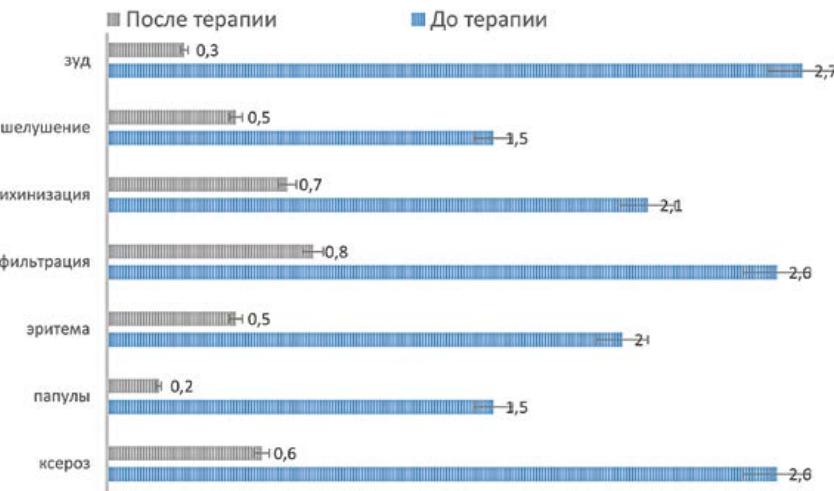


Рисунок 2. Данные динамики составляющих индекса ДИШС у пациентов с АтД после монотопической терапии на фоне диеты (первая группа).

Результаты исследования.

После комплексного лечения во второй группе у всех пациентов отмечалась нормализация в отношении клинических симптомов дисбиоза. В первой группе также отмечалась положительная динамика в отношении дискомфорта, что можно объяснить соблюдением диеты, в отношении остальных клинических симптомов дисбиоза достоверно значимых изменений не отмечалось.

В отношении клинических симптомов АтД положительная динамика отмечалась в обеих группах, с определенным преимуществом комбинированной терапии (вторая группа) (рис. 2, 3). Так, через 4 недели суммарный показатель индекса ДИШС с $15,7 \pm 2,1$ балла снизился в первой группе на 78,8%, в то время как во второй группе – на 85,8%.

Анализ степени выраженности зуда с использованием опросника BRS показал преимущества комбинированной терапии, включающей применение Лактофильтрума[®]: так, BRS снизился в первой группе на 89,2%, во второй – 97,1% (рис. 4).

В процессе лечения с улучшением клинической картины заболевания пропорционально улучшались и показатели качества жизни (рис. 4). В результате анализа полученных данных более выраженная положительная динамика дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), особенно в первые дни терапии, была отмечена у пациентов второй группы. К концу курса терапии ДИКЖ улучшился на 62,4 и 84,1% соответственно. Таким образом, по оценке самими пациентами эффективности и комфортности

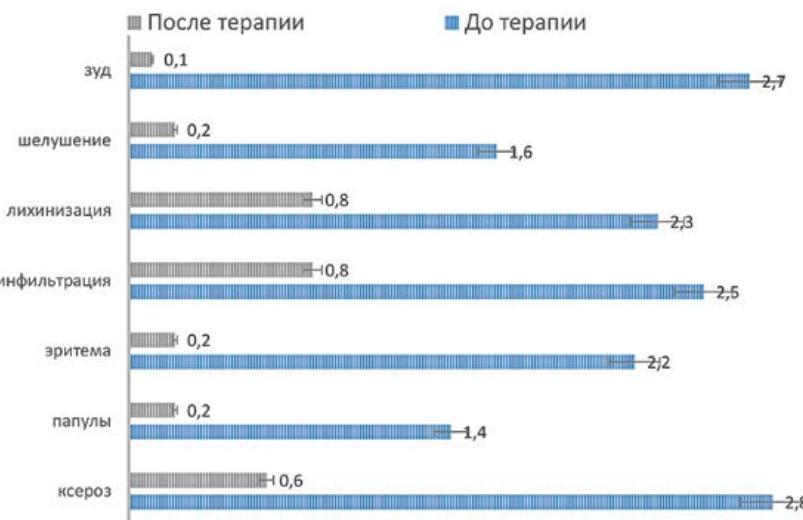


Рисунок 3. Данные динамики составляющих индекса ДИШС у пациентов с АтД после терапии, включающей Лактофильтрум® (вторая группа).

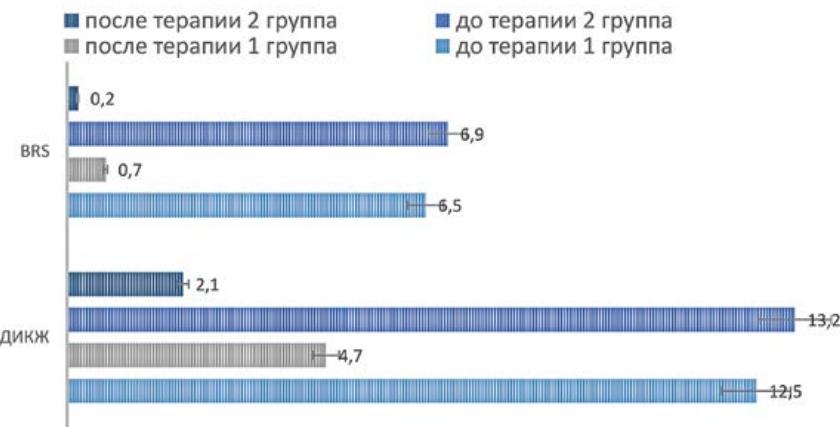


Рисунок 4. Сравнительные данные динамики показателей индекса ДИКЖ и BRS у пациентов с атопическим дерматитом до и после терапии, включающей прием Лактофильтрума®.

проводимого лечения, метод, включающий применение Лактофильтрума®, является наиболее эффективным.

Выводы

- Нарушение колониальной резистентности кишечника, приводящее к повышенной эндотоксикемии, аллергизации и нарушению гомеостаза, может отразиться на состоянии кожи и течении атопического дерматита.
- Представители нормальной микрофлоры биоты кишечника выполняют физиологически важную функцию поддержания постоянства внутренней среды организма, принимают участие в формировании иммунобиологической реактивности макроорганизма. Нарушение нормоценоза способствует хронизации патологических процессов (в частности, атопического дерматита).

Для цитирования: Круглова Л.С., Петрий М.Н., Генслер Е.М. Микробиота кишечника: роль в развитии атопического дерматита и методы терапии при ее нарушении. Медицинский алфавит. 2020; (6):22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-22-27>

- Включение препарата Лактофильтрума® в комплекс терапии приводит к более быстрому и выраженному регрессу кожных высыпаний и субъективных ощущений, нормализации функции ЖКТ, что способствует значительному улучшению качества жизни. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности, удобен в применении, разрешен детям с 1 года жизни.
- Топические средства линии Цинокап® (крем, аэрозоль) обладают хорошим профилем безопасности и высокой эффективностью в отношении купирования клинических симптомов АтД, в том числе зуда и могут рекомендоваться в виде монотерапии (на фоне использования специализированной дерматокосметики) при ограниченном АтД и в составе терапевтического ком-

плекса при среднетяжелых формах дерматоза. При этом длительность применения определяется в соответствии с регрессом клинических симптомов.

Список литературы

- Никонов Е.Л., Попова Е.Н. Микробиота. Монография.– Москва.– 2019.– 256 с.
- Стома И.О., Карпов И.А. Микробиом человека. Монография. Белорусский государственный медицинский университет.– Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии.– Минск.– 2018.– 122 с.
- Rosner J.L. Times More Microbial Cells than Body Cells in Humans? // Microbe Magazine.– 2014–02–01.– Vol. 9; Iss. 2.– p. 47–47.
- Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (3): 102–109.
- Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol 14 (8): August 19, 2016.
- Turbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome project. Nature. 2007; 449: 804–810.
- Hooper L.V., Gordon J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut. Science. 2001; 292: 1115–1118.
- Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Большева М.Н. Микробиом человека – Вестник Российского государственного медицинского университета.– 2017.– № 2.– С. 5–13.
- Круглова Л.С. Атопический дерматит и нарушения колониальной резистентности кишечника – взаимосвязь и методы коррекции.– РМЖ.– № 28.– 2011.– С. 1786–1789.
- Джордяева С.К., Гончаренко В.В., Щеголева Е.В., Шербакова Ю.В., Безрученко А.А. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений. Дерматология та венерология.– 2015.– № 2 (68).– С. 5–19.
- Cresci G.A., Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know. Nutr Clin Pract.– 2015; 30 (6): 734–746.
- Воробьев А.А., Быков А.С., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник под. ред. А. А. Воробьева – М.: МИА.– 2012.– 702 с.
- Овсянников Д.Ю. Дисбактериоз кишечника у детей: этиология, клиническое значение, диагностические критерии, современные методы коррекции.– Педиатрия.– 2011.– 2.– С. 10–19.
- Скворцов В.В., Пашченко И.М., Меднова Д.А., Актуальные вопросы диагностики и лечения дисбактериоза кишечника. Медицинский совет.– 2015.– № 11.– С. 46–48.
- Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р. Особенности микробиоценоза кишечника и его роль при атопическом дерматите у детей. Медицинский вестник Башкортостана.– Том 12.– № 4 (70).– 2017.– С. 109–115.
- Polkowska-Pruszyńska B., Gerkowicz A., Krasowska D. The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases—an update. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2019.
- Lunjani N., Satitsuksanoo P., Lukasik Z., Sokolowska M., Elweiger T., O'Mahony L. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. Allergy.– 2018; 73 (12): 2314–2327.
- Fieten K.B., Totte J.E.E., Levin E., Reymann M., Meijer Y., Knulst A., Schuren F., Pasmans S. Fecal Microbiome and Food Allergy in Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Pilot Study. Int. Arch. Allergy Immunol.– 2018, 175, 77–84.
- Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M., Bertuccelli F., Gigante G., Ianotti G., Ojetti V., Scarpellini E., Gasbarini A. The role of intestinal microbiota and the immune system. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013; 17, 323–333.
- Josefowicz S.Z., Niec R.E., Kirn H.Y., Treuting P., Chinen T., Zheng Y., Umetsu D.T., Rudensky A.Y. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. Nature 2012; 482, 395–399.
- Параонский А.П. Взаимосвязь дисбактериоза и аллергических заболеваний // «Живые и биокосные системы».– 2013.– № 4.– С. 12–17.
- Нагорная Н. В., Лимаренко М. П. Энтеросорбция в педиатрической практике: выбор оптимального сорбента // Медицина сегодня. 2010; 11–12.– С. 331–332.
- Galdaneo C.M., Perdigon G. The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. Clin. Vaccin. Immunol. 2006; 13: 219–226.
- Снарская Е.С. Коррекция эндотоксемии при атопическом дерматите у детей препаратом Лактофильтрум. // Педиатрия.– 2011.– 2.– С. 36–40.

For citation: Kruglova L.S., Petriy M.N., Gensler E.M. Role of intestinal microbiota in development of atopic dermatitis and methods of its treatment in case of its violation. Medical alphabet.2020; (6):22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-22-27>



ЦИНОКАП®

НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ*
АТОПИЧЕСКОГО И СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 1 ГОДА



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
регистр. №010496/08/ ру ЛСР-010497/08

OTC Pharm
отисифарм

* Инструкция по медицинскому применению препарата Цинокап (крем, аэрозоль)
Россия, 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, этаж 12. Тел.: +7 (495) 221-18-00, e-mail: info@otcpharm.ru

УНИКАЛЬНАЯ¹ КОМБИНАЦИЯ СОРБЕНТ + ПРЕБИОТИК ДЛЯ ДЕТЕЙ С 1 ГОДА



В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПОМОГАЕТ:



Повысить эффективность лечения АД у детей до 65%²

Улучшить параметры ДИКЖ* при АД до 2x раз эффективнее уже через неделю³

Уменьшить кожные проявления и зуд при крапивнице на 5ый день⁴

* дерматологический индекс качества жизни 1. <https://gryls.rosminzdrav.ru> на февраль 2020 г. 2. Сароян А.С., Силина Л.В. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ: СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ДО И ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье", 2010, № 4; 3. Л. С. Круглова. Симптомокомплекс дисбактериоза у больных атопическим дерматитом и методы его коррекции. Лечебный Врач 05/12. 4. М.В.Горячкина, Т.А. Белоусова. Новые возможности комплексной терапии аллергодерматозов. Эффективная фармакотерапия в дерматологии и дерматокосметологии. №3, 2010

Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза

А. А. Хотко, к.м.н., доцент, зам. главного врача¹

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой²

М. Ю. Помазанова, зав. дерматологическим отделением¹

Р. А. Хотко, студентка V курса стоматологического факультета

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

²Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

Effectiveness of netakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis

A. A. Hotko, L. S. Kruglova, M. Yu. Pomazanova, R. A. Hotko

Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar; Central State Medical Academy, Moscow; Kuban State Medical University, Krasnodar; Russia

Резюме

Псориаз относится к генетически детерминированным хроническим воспалительным дерматозам, для которого характерны системная иммуноопосредованная воспалительная реакция с преимущественной активацией оси ИЛ-23/-17, девиации роста и дифференцировки кератиноцитов. Наиболее привлекательной в плане блокады иммунопатогенеза псориаза мишенью является ИЛ-17, так как именно данный цитокин вызывает чрезмерный упреждающий воспалительный ответ в кератиноцитах. Материал и методы. Под наблюдением находились 21 пациент с диагнозом «псориаз бляшечный среднетяжелого и тяжелого течения». Из них 9 (42,8%) пациентов не получали ранее системную терапию, 3 (14,2%) пациента получали апремиласт в дозе 30 мг два раза в день в течение года, 4 (19,0%) пациента принимали метотрексат в дозе 15 мг подкожно еженедельно в течение не менее года, 5 (23,8%) пациентов получали секукинумаб в дозе 300 мг подкожно раз в 4 недели в течение года. У всех пациентов отмечалось ускользание терапевтического эффекта или развивались побочные реакции, что определило смену тактики ведения. Результаты. После терапии нетакимабом среди пациентов, ранее не получавших лечение, индекс PASI составил 3.5 ± 1.1 (снижение 94,4%); индекс PASI у пациентов, ранее получавших секукинумаб, составил 4.5 ± 1.1 (снижение 81,9%); среди пациентов, ранее получавших метотрексат, индекс PASI составил 8.5 ± 1.3 (снижение 89,9%); у пациентов, ранее получавших апремиласт, индекс PASI составил 9.5 ± 2.1 (снижение 86,3%). Выводы. Улучшение со стороны кожной симптоматики сопровождалось улучшением качества жизни пациентов. Так, индекс ДИКЖ снизился на 77,9% в группе пациентов, ранее не получавших системную терапию, на 77,4% и на 76,4% у пациентов, ранее получавших терапию секукинумабом и метотрексатом соответственно, на 85,2% – в группе пациентов, ранее получавших апремиласт.

Ключевые слова: псориаз, системное воспаление, нетакимаб, эффект ускользания, апремиласт, метотрексат, секукинумаб.

Summary

Psoriasis refers to genetically deterministic chronic inflammatory dermatoses, which are characterized by systemic immuno-mediated inflammatory response with preferential activation of the IL-23/-17 axis, growth deviation and keratinocyte differentiation. Material and methods. There were 21 patients under supervision with moderate to severe plaque psoriasis. Nine (42.8%) patients did not receive previous systemic therapy; 3 (14.2%) patients received apremilast at a dose of 30 mg twice a day during a year, 4 (19.0%) patients were prescribed methotrexate at a dose of 15 mg subcutaneously weekly, for at least a year; 5 (23.8%) patients received secukinumab at 300 mg subcutaneously once every 4 weeks for a year. All patients had a lost of effect or had developed side effects, which determined a change in therapeutic tactics. Results. Among the patients who were earlier not receiving treatment treatment after therapy with netakimab was started, the PASI index made 3.5 ± 1.1 (decrease by 94.4%), the PASI index at the patients who were earlier receiving sekukinumab was 4.5 ± 1.1 (decrease by 81.9%), among the patients who were earlier receiving the methotrexate the PASI index was 8.5 ± 1.3 (decrease by 89.9%), at the patients who were earlier receiving apremilast the PASI index was 9.5 ± 2.1 (decrease by 86.3%). Conclusions. Improvement in skin symptoms was accompanied by improvement of patients' quality of life. Thus, the DLQI decreased by 77.9% in the group of patients who had not previously received systemic therapy, by 77.4% and 76.4% in patients who had previously received sekukinumab and methotrexate therapy, respectively, and by 85.2% in the group of patients who had previously received apremilast.

Key words: psoriasis, systemic inflammation, netakimab, slipping effect, apremilast, methotrexate, sekukinumab.

Актуальность исследования

Псориаз относится к генетически детерминированным хроническим воспалительным дерматозам, для которых характерны системная иммуноопосредованная воспалительная реакция с преимущественной активацией оси ИЛ-23/-17, девиации роста и дифференцировки кератиноцитов. В Российской Федерации псориазом

болеет около 1–2% населения, почти 2/3 пациентов заболевают в возрасте до 30 лет. Распространенность псориаза варьирует в разных популяциях, и сегодня предпринимаются попытки выделить генотипы псориаза, связанные прежде всего с преимущественными путями этиопатогенеза, что, возможно, объяснит

и разнообразие клинических форм, и различную эффективность противовоспалительных препаратов с различным механизмом действия (наличие первичных неответчиков на терапию).

Медико-социальная значимость псориаза заключается в широкой распространенности среди различных

возрастных групп, выраженным снижением качества жизни пациентов, возможным тяжелым исходом, особенно при ассоциации с коморбидной патологией. Учитывая, что пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми формами psoriasis составляют около 30% от общего числа больных psoriasis и тот факт, что большинство пациентов данной категории получают недостаточно эффективную терапию, назначение лечения должно проводиться с позиции системности воспалительного процесса и в соответствии с концепцией T2T (treat-to-target, лечение до достижения цели), которая подразумевает своевременное назначение адекватного лечения, регулярную оценку эффективности проводимой терапии и незамедлительную смену препаратов или усиление лечения при недостижении цели терапии..

В свете современных данных о патогенезе psoriasis, его ассоциации с коморбидной патологией, дерматоз рассматривается как системное воспалительное заболевание, при этом наиболее часто отмечается поражение опорно-двигательного аппарата – psoriatic arthritis (PsA) – выявляется у 30–40 % пациентов со среднетяжелым и тяжелым psoriasis [1]. Клиническая картина psoriasis реализуется через взаимодействие между иммунной системой, связанными с развитием psoriasis локусами генов восприимчивости, эндогенными факторами и воздействием внешних агентов. Исследования последних лет подтвердили, что psoriasis представляет собой опосредованное Т-лимфоцитами заболевание, иммунопатогенез которого определяется активированными Т-лимфоцитами с повышенной продукцией преимущественно провоспалительных интерлейкинов, в частности ИЛ-17, в ответ на повышенную экспрессию ИЛ-23, что приводит к вовлечению в воспалительный ответ кератиноцитов с индукцией их гиперплазии [2]. На сегодняшний день именно активации оси ИЛ-23/17 отводится ведущая роль в патогенезе не только psoriasis, но и psoriaticского артрита, при этом отмечается, что

Таблица 1
Клинические ситуации, при которых следует рассматривать вопрос о раннем назначении ГИБП

Тяжелый psoriasis (PASI > 20, BSA > 20%)

Фенотипы psoriasis: бляшечный psoriasis (в т.ч. psoriasis волосистой части головы, ладонно-подошвенный), инверсный psoriasis, psoriaticкая ониходистрофия

*Умеренно выраженный активный PsA в сочетании с тяжелым psoriasis гладкой кожи

*Наличие дактилитов / энтеzитов и недостаточный ответ на лечение НПВП

*Ассоциация psoriasis со значимыми коморбидными заболеваниями (выбор ГИБП зависит от механизма действия самого ГИБП и нозологии)

*Субклиническое воспаление опорно-двигательного аппарата

Примечание: * – при наличии psoriasis кожи среднетяжелого течения, psoriasis «трудных» локализаций (волосистая часть головы, ладонно-подошвенный, инверсный), psoriaticкой ониходистрофии.

девиация в отношении экспрессии ИЛ-17 отмечается уже на доклинической стадии PsA [2, 3]. Эти данные в значительной степени поменяли представления о возможности достижения контроля над заболеванием, управления течением и даже возможной вторичной профилактики формирования системного воспалительного процесса и системных проявлений psoriasis.

Наиболее привлекательной в плане блокады иммунопатогенеза psoriasis мишенью является ИЛ-17, так как именно данный цитокин вызывает упреждающий воспалительный ответ в кератиноцитах. В РФ зарегистрировано несколько препаратов с данным механизмом действия (секукинумаб, нетакимаб, иксекизумаб) которые показывают схожую клиническую эффективность как в исследованиях, так и реальной клинической практике. Другим современным классом препаратов с направленным на данную ось механизмом действия являются блокаторы ИЛ-23 p19 (в РФ зарегистрирован препарат гуселькумаб), что также подтверждает ключевую роль этих цитокинов в качестве основных инициирующих факторов развития psoriasis.

С появлением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в значительной степени изменились наши возможности по контролю над psoriasis, появились возможности для управления системным воспалением, а при наличии предикторов тяжелого течения или развитии ко-

морбидной патологии может быть рассмотрена стратегия профилактической направленности ГИБП [3, 4].

Материал и методы

Согласно актуальным российским клиническим рекомендациям по лечению больных psoriasis ГИБП назначаются при неэффективности или развитии побочных эффектов системной базисной терапии (метотрексат, ацитретин, циклоспорин) или фототерапии (УФВ, ПУВА). Согласно рекомендациям экспертов GRAPPA заключения экспернского совета российских ученых ГИБП в ряде клинических случаев могут быть использованы в качестве фармакотерапии первой линии (табл. 1) [5].

Эфлейра® (МНН: нетакимаб) – оригинальное высокогуманизированное моноклональное антитело, ингибитор ИЛ-17. Препарат зарегистрирован на территории РФ и показан для лечения среднетяжелых и тяжелых форм psoriasis. Нетакимаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, в терапевтических концентрациях специфически связывающим интерлейкин-17А (ИЛ-17А). В 2019 году нетакимаб получил регистрационное удостоверение лекарственного препарата (ЛП-005439-04042019), став первым оригинальным биологическим российским препаратом для терапии psoriasis. Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило включение препарата в 2020 году в списки жизненно необ-

Таблица 2
Клинико-анамнестические данные пациентов, включенных в исследование

Количество пациентов	Возраст / длительность псориаза	Коморбидная патология	Последнее предшествующее системное лечение	Комментарии
9 (42,8%)	35,6 ± 3,7 / 12,1 ± 6,1	ССЗ – 44,4% МС – 33,3% ПГБС – 33,3% ДС – 33,3%	Системную терапию не получали	Тяжелое течение, противопоказания к назначению системной противовоспалительной терапии
5 (23,8%)	47,2 ± 4,4 / 15,1 ± 7,3	ССЗ – 40,0% МС – 40,0% ПГБС – 20,0% ДС – 0,0%	Секукинумаб	Эффект ускользания через 1,0–1,5 года терапии
4 (19,0%)	44,7 ± 3,9 / 10,4 ± 6,4	ССЗ – 25,0% МС – 50,0% ПГБС – 50,0% ДС – 25,0%	Метотрексат	Эффект ускользания после применения препарата в дозе не менее 15 мг в неделю через 1,0–1,5 года терапии
3 (14,2%)	42,8 ± 5,6 / 18,4 ± 5,2	ССЗ – 33,3% МС – 33,3% ПГБС – 33,3% ДС – 0,0%	Апремиласт	Эффект ускользания через 1,0–1,5 года терапии

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; МС – метаболический синдром; ПГБС – патология гепатобилиарной системы, ДС – депрессивные и тревожные состояния.

Таблица 3
Эффективность препарата нетакимаб (длительность наблюдений – год) у пациентов с различным анамнезом по предшествующей терапии

Количество пациентов	Последнее предшествующее системное лечение	ДИКЖ До терапии / после терапии (баллы)	PASI До терапии / после терапии (баллы)	BSA До терапии / после терапии (%)
9 (42,8%)	Без терапии	15,9 ± 2,7 / 3,5 ± 1,1	26,9 ± 1,8 / 1,5 ± 0,7	19,1 ± 2,4 / 3,1 ± 0,4
5 (23,8%)	Секукинумаб	16,4 ± 2,1 / 3,7 ± 2,0	19,4 ± 1,5 / 3,5 ± 1,1	16,2 ± 2,5 / 3,5 ± 0,1
4 (19,0%)	Метотрексат	16,5 ± 2,3 / 3,9 ± 2,5	24,7 ± 2,2 / 2,5 ± 1,3	19,0 ± 2,1 / 4,3 ± 0,6
3 (14,2%)	Апремиласт	17,6 ± 2,2 / 2,6 ± 1,6	25,6 ± 1,6 / 3,5 ± 2,1	20,3 ± 1,8 / 4,8 ± 0,7



Рисунок 1. Пациент Н., 44 года. До и после применения нетакимаба.

ходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ЖНВЛП и ОНЛС) [5–8].

На базе ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края под наблюдением находились 21 (100%) пациент с диагнозом «псориаз бляшечный, среднетяжелого и тяжелого течения». Из них 9 (42,8%) пациентов не получали ранее системную терапию; 3 (14,2%) пациента получали апремиласт в дозе 30 мг два раза в день в течение года, 4 (19,0%) пациента принимали метотрексат в дозе 15 мг подкожно еженедельно в течение не менее года; 5 (23,8%) пациентов получали секукинумаб в дозе 300 мг подкожно один раз в 4 недели в течение года. У всех пациентов отмечалось ускользание терапевтического эффекта или развивались нежелательные реакции, что определило смену тактики ведения (табл. 2).

Всем пациентам был назначен препарат нетакимаб по показаниям и в связи с ускользанием эффекта от проводимой ранее системной терапии. Доза препарата составляла 120 мг в виде двух инъекций по 1 мл (60 мг) препарата, каждая доза вводилась раз в неделю на 0-й, 1-й и 2-й неделях, затем один раз каждые 4 недели. Эффективность оценивалась с использованием высоковалидных индексов: распространенности и тяжести псориатического процесса (PASI), поражения ногтевых пластин (NAPSI), площади поражения (BSA) и качества жизни пациентов (ДИКЖ).

До лечения индекс PASI в среднем составил от $26,9 \pm 1,8$ (в группе пациентов без предшествующего системного лечения) до $19,4 \pm 1,5$ балла (группа пациентов после секукинумаба). После терапии нетакимабом среди пациентов, ранее не получавших лечения, индекс PASI составил $3,5 \pm 1,1$ (снижение 94,4%); индекс PASI у пациентов, ранее получавших секукинумаб, составил $4,5 \pm 1,1$ (снижение 81,9%); среди пациентов, ранее получавших метотрексат, индекс PASI составил $8,5 \pm 1,3$ (снижение 89,9%); у пациентов, ранее получавших апремиласт, индекс PASI составил $9,5 \pm 2,1$ балла (снижение 86,3%). До лечения индекс BSA у всех пациентов был больше 10%. Через год применения нетакимаба у большинства пациентов площадь поражения была менее 5%.

Улучшение со стороны кожных проявлений сопровождалось повышением качества жизни пациентов. Так, индекс ДИКЖ снизился на 77,9% в группе пациентов, ранее не получавших системную терапию, на 77,4% и 76,4% у пациентов, ранее получавших терапию секукинумабом и метотрексатом соответственно, на 85,2% в группе пациентов, ранее получавших апремиласт. Лечение переносилось всеми пациентами хорошо, тяжелых нежелательных явлений (требующих отмены препарата или корректировки дозы) в течение периода наблюдений не выявлено.

До начала лечения индекс NAPSI варьировал от 20 до 30 баллов, что соответствовало средней степени тя-



Рисунок 2. Пациентка Г., 51 год. До и после применения нетакимаба.

жести поражения ногтей. У пациентов с поражением ногтевых пластинок в течение года индекс NAPSI уменьшился на 52,5, 48,6 и 23,2, 32,1% соответственно по вышеупомянутым группам.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что нетакимаб является высокоэффективным препаратом в стартовой терапии тяжелых форм псориаза. Нетакимаб позволяет улучшить результаты лечения у пациентов с эффектом ускользания на фоне терапии секукинумабом, апремиластом. Препарат высокоэффективен у пациентов после курса терапии метотрексатом (недостаточный эффект или развитие побочных эффектов).

Можно сделать вывод, что нетакимаб позволяет полностью контролировать заболевание и улучшить качество жизни пациентов. Терапия нетакимабом способствует быстро-

му и значимому снижению всех основных проявлений псориаза, в том числе и у пациентов с неэффективностью предшествующей системной терапии. Частота нежелательных явлений при применении нетакимаба была крайне низкой (преимущественно назофарингиты, головная боль), побочные эффекты носили проходящий характер и не требовали отмены препарата.

Клинические примеры применения препарата нетакимаб в реальной клинической практике представлены на рис. 1–3

Список литературы

- Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Псориатическая болезнь. Москва. – 2014. – С. 7–34.
- Круглова Л. С., Львов А. Н., Каграманова А. В., Князев О. В. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2019; 47 (6): 568–578.



Рисунок 3. Пациент В., 37 лет. До и после применения нетакимаба.

3. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* – 2016; 75: 499–510.
4. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1060–71.
5. Абдулгалиева Д. И., Бакуев А. А., Белоусова Е. А., Знаменская Л. Ф. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммунновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология.* 2018; 12 (3): 4–18.
6. Круглова Л. С., Хотко А. А., Помазанова М. Ю. Инновационный отечественный препарат—новая эра терапии больных псориазом. *Клиническая дерматология и венерология.* – 2019; 18 (4): 468–473.
7. Бакуев А. А., Самцов А. В., Кубанов А. А., Хайруддинов В. Р., Кохан М. М., Артемьева А. В., Дербин С. И., Черняева Е. В., Иванов Р. А. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы. *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2019; № 3.-С. 54–64.
8. Насонов Е. А., Мазуров В. И. Разработка отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммунновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* – 2017; 55 (2): 201–210.

Для цитирования: Хотко А. А., Круглова Л. С., Помазанова М. Ю., Хотко Р. А. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза. *Медицинский алфавит.* 2020; (6):28–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-28-33>

For citation: Hotko A. A., Kruglova L. S., Pomazanova M. Yu., Hotko R. A. Effectiveness of natakimab in real clinical practice in patients with severe forms of psoriasis. *Medical alphabet.* 2020; (6):28–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-28-33>



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

- научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов
- специализированная профессиональная выставка

22-24 октября 2020

Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»

В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

Обсуждения актуальных вопросов дерматологии, венерологии, косметологии, трихологии

Конкурс на представление сложного или редкого клинического случая

Круглые столы по дерматоонкологии

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

ДО 8 АПРЕЛЯ - срок подачи заявок на доклады

ДО 8 ИЮНЯ - срок приема тезисов

ДО 29 ИЮНЯ - срок приема заявок на представление сложного или редкого клинического случая

Семинар по дерматоскопии
Специализированная выставка
Творческие площадки,
практические мастер-классы
...и многое другое!



Подробная информация и регистрация:
www.congress-ph.ru

(812)677-31-56
(812)677-31-16

welcome@congress-ph.ru



ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17
ДЛЯ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА®

СВОБОДА СНОВА БЫТЬ СОБОЙ

СПОСОБСТВУЕТ ОЧИЩЕНИЮ КОЖИ
И ВОССТАНОВЛЕНИЮ НОГТЕЙ, ЗНАЧИТЕЛЬНО
УЛУЧШАЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА

83%

пациентов достигли
PASI75 на 12 неделе
терапии

93%

пациентов достигли
PASI75 на 52-ой неделе
терапии

52%

относительное изменение
индекса NAPSI на неделе 12
в сравнении со скринингом

1. Кубанов А. А., Бакуев А. Л., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Соколовский Е. В., Кохан М. М., Артемьева А. В., Черняева Е. В., Иванов Р. А. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95(2):15–28, <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>

2. A. Bakulev, V. Khairutdinov, A. Samtsov et al., Abstract №FC01.05 Netakimab: a novel IL17-inhibitor for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis, 28th EADV CONGRESS 9-13 OCTOBER 2019, MADRID, SPAIN

*среднетяжелых и тяжелых форм вульгарного псориаза

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®. Краткое описание препарата Эфлейра®: нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439. Показания к применению: лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. Противопоказания: гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание. С осторожностью: следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом. Особые указания: наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба; при использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию; наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии; не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью. Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести, носяли транзиторный характер и не требовали дополнительной терапии. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, гипербилирубинемия, нейтропения, лейкопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ). Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработана связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,7% случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было. Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту. Для получения более подробной информации препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.

Гематидроз или артифициальный дерматит?

В.Н. Карпухина, врач-дерматолог¹

Н.С. Руднева, к.м.н., гл. внештатный специалист дерматовенеролог, косметолог Минздрава Тульской области, гл. врач¹, доцент курса дерматовенерологии кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского института²

С.Н. Драчев, зав. поликлиникой¹

¹ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Тульской области, г. Тула

²ФГУБО «Тульский государственный университет», г. Тула

Hematidrosis or artistic dermatitis?

V.N. Karpukhina, N.S. Rudneva, S.N. Drachyov

Tula Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Tula State University; Tula, Russia

Резюме

В статье представлен исторический очерк о «кровавом библейском» поте. Проведен анализ опубликованных данных в мировой научной литературе: количество зафиксированных случаев, география, возрастные группы. Нами описаны клинические случаи гематидроза – редкого патологического феномена и артифициального дерматита. В основе патогенеза гематидроза лежит диапедез эритроцитов в верхние слои кожи без повреждения кожного покрова. Патологическое состояние часто вызвано нервным перенапряжением. Проведена дифференциальная диагностика гематидроза и артифициального дерматита у девочек 10-летнего возраста. Артифициальный дерматит возник вследствие импрегнации кожи лица красками, имитировавшими кровоподтеки. Оба случая повреждения кожи были вызваны повышенной психоэмоциональной нагрузкой.

Ключевые слова: гематидроз, «библейский» кровавый пот, артифициальный дерматит, рецидивирующее кровотечение, патологический феномен.

Summary

The article presents a historical sketch of 'the bloody biblical' sweat. The data of world scientific literature were analyzed: the number of recorded cases, geography, age groups. We described clinical cases of hemohydrosis, i.e. a rare pathological phenomenon and dermatitis artificial. The base of the pathogenesis is diapedesis of erythrocyte in the skin without skin lesions. The pathologic condition is often caused by nervous tension. Differential diagnostics was carried out hematohydrosis and artistic dermatitis in girls of 10 years old. Artistic dermatitis was caused by makeup paints and imitated ecchymosis. Both cases of the skin lesion were the result of the high level of the psychoemotional stress.

Key words: hematidrosis, biblical blood sweat, artistic dermatitis, recurrent bleeding, pathological phenomenon.

Гематидроз (синонимы: гемидроз, гематогидроз, кровавый пот, библейский кровавый пот) – патологическое состояние, при котором кожа покрывается красной или розовой жидкостью без видимых нарушений целостности [1]. Жидкость изливается непрерывно. Отверстия, через которые она просачивается, не обнаруживаются. Патологический феномен может возникать при смешивании пота с кровью, или кровь может просачиваться через неповрежденные участки кожи без выделения пота. Длительность выделений – от нескольких минут до нескольких часов, часто они возникают повторно. Локализация может быть различной: лоб, веки, ушные раковины, крылья носа, кончики пальцев, грудь, подмыщечные впадины, бедра, иногда возникает кровотечение слизистых оболочек. Этиология неясна. В основе патогенеза отмечается нарушение проницаемости стенок капилляров с их разрывом.

Процесс наблюдается при неврозах, сильном эмоциональном напряжении, страхе, психических расстройствах [2, 3, 4].

Первые упоминания о гематидрозе встречаются в III веке до н.э. в трудах Аристотеля, в Евангелии от Луки (I век н.э.) описывается кровавый пот у Иисуса Христа в ночь перед распятием [5].

Однако патологический феномен – редкое явление, с XVII века до 1996 года в медицинской литературе было описано всего 76 случаев, еще 28 случаев было зафиксировано с 2004 по 2017 год [5]. География представлена на всех континентах, за исключением Австралии, чаще встречается в Индии. В 21 случае пациентами являлись дети, самому младшему из которых 6 месяцев. И еще три случая: лица, достигшие 18 лет. Последний феномен кровавого пота описан в октябре 2017 года у 21-летней итальянки [6].

Под нашим наблюдением находилась девочка 10 лет (рис. 1), направленная из района Тульской области в отоларингологическое отделение Тульской областной детской клинической больницы с диагнозом «рецидивирующее носовое кровотечение» для оперативного лечения. Дерматолог осматривал пациентку для исключения патологии кожи.

Из анамнеза: впервые носовое кровотечение возникло во второй декаде января после дополнительного занятия по английскому языку, разрешившись самостоятельно в течение нескольких минут. В последующем кровотечения возобновились. 29.01.19 консультирована отоларингологом по месту жительства. Получала менадиона натрия бисульфит, аскорбиновую кислоту + рутазид, гидроксид трехвалентного железа полимальтозад (в клиническом анализе крови от 25.01.19 отмечено снижение гемоглобина до 107 г/л), местно – метилурациловую мазь. С 04.02.19 присоединились кровотечения из слуховых проходов. Кровотечения повторялись 3–4 раза в сутки.

Пациентка госпитализирована 13.02.19 в отоларингологическое отделение. При поступлении: жалобы на сильные головные боли, «шум в ушах» за несколько минут до кровотечения. При риноскопии нарушения целостности слизистой оболочки не выявлено (рис. 2 а, б), на отоскопии повреждения барабанных перепонок не обнаружено. Из лабораторных исследований: коагулограмма и время свертывания от 14.02.19 без особенностей.

По назначению невролога проведены магнитно-резонансная томография головного мозга, дуплексное сканирование экстракраниальных отделов сосудов брахицефальной системы. Из нарушений незначительное снижение венозного оттока, больше справа.

После проведенных исследований повторился эпизод кровотечения из ушных раковин на фоне приема этамзилата натрия, витаминов, препаратов железа (рис. 3). Со слов девочки, напугал шум аппарата, пришлось прилагать много усилий для сохранения неподвижной позы. С целью исключения возможного нанесения на кожу жидкостей различного характера взят мазок отпечаток с очагов, в котором выявлено большое количество эритроцитов.

При осмотре гинекологом патологии не выявлено, невролог поставил сопутствующий диагноз «ночной энурез», дерматолог – «атопический дерматит». Ребенок проконсультирован гематологом: данных за заболевания крови нет. Предположительный диагноз: гематидроз. Рекомендован осмотр психолога, психиатра.

Из протокола психологического обследования пациентки: на момент обследования фон настроения сниженный. Эмоциональные реакции чаще отрицательного полюса, мимика недостаточно разнообразная, выражение лица грустное. Со слов девочки, часто бывает грустно, «жалею мамину маму, которая умерла в январе. Грустно, что папина мама может умереть, боюсь за маму, могу предчувствовать смерть». Рассказывает, что часто плачет, «еще с детства бывает грустно и приходят грустные мысли». Со слов девочки, когда у нее ночевала одноклассница, то ночью она «увидела, что подруга повесилась на сушилке для носков». После этого появились страхи: «в квартире боюсь одна находиться, по лестнице темной подниматься, темноты». Девочка говорит, что «закладывает уши и слышит голос, который зовет, приказывает, хочет дать конфету». Так было в школе на уроке, когда заложило уши и «вместо учительницы был призрак, и ребят не было видно, а потом снова появилась учительница».

Эмоционально-личностная сфера: признаки высокой тревожности, эмоциональной напряженности, депрессивное состояние, невротические страхи, сенситивная, мнительная. Имеются напряженности в детско-родительских отношениях.

Рекомендована консультация областного детского психиатра.

Областной детский психиатр: невротические реакции. Рекомендована аминофенилмасляная кислота 0,25 по полтаблетки два раза в день.

На фоне применения данного препарата в условиях стационара кровотечения не повторялись. От перевода в отделение психоневрологии для дальнейшего обследования и лечения мама отказалась.

Проведена дистанционная консультация областным дерматологом. Диагноз «гематидроз» подтвержден.

После выписки из стационара известно, что «кровавый пот» в области носогубного треугольника проявлялся дважды, в области ушных раковин не повторялся. Со слов матери ребенка, прием ноотропных препаратов и транквилизаторов прекратили самостоятельно, замен значительного снизили требования к успеваемости девочки, уменьшили количество дополнительных занятий. В настоящий момент эпизодов спонтанных кровотечений не отмечается, что подтверждает роль психоэмоционального перенапряжения в развитии гематогидроза.

Для цитирования: Карпухина В.Н., Руднева Н.С., Драчев С.Н. Гематидроз или артифициальный дерматит. Медицинский алфавит.2020; (6):34–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-34-35>



Рисунок 1.
Гематидроз.

Рисунок 2.
Гематидроз.

Рисунок 3.
Гематидроз.



Рисунок 4.
Артифициальный
дерматит.



Рисунок 5.
Артифициальный
дерматит, дерма-
тоскопия.



Рисунок 6.
Артифициальный дер-
матит, после снятия
аквагрима.

Интенсивный темп жизни, внедрение новых методик в образовательный процесс заставляет детей школьного возраста быть максимально собранными и сконцентрированными. Высокий уровень требований пугает ребенка, значительные психоэмоциональные нагрузки вызывают стресс и заставляют ребенка защищаться от окружающего «враждебного» мира любыми способами.

В феврале 2019 года в Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер обратилась мама с 10-летней дочерью с «кровоподтеками», симметрично расположеннымными в области нижних век (рис. 4). Со слов мамы, «кровотечения» появились в течение 2 недель после перенесенной пневмонии. Девочка отмечала резкую болезненность при прикосновении, осмотру препятствовала.

При осмотре было обращено внимание на необычный охряно-красный цвет выделений на коже. При проведении дерматоскопии обнаружено искусственное окрашивание кожных покровов параорбитальной области (рис. 5). При беседе с ребенком удалось выяснить, что она имитировала данные проявления с помощью красок для аквагрима. Девочка объяснила, что учится хорошо и теперь боится вернуться в школу после длительного отсутствия и отставания от учебной программы из-за болезни.

Внимательное и чуткое отношение к ребенку, своевременное обращение за помощью помогли избавиться от чувства тревоги и вернуться к учебному процессу, эпизоды артифициального дерматита не повторялись (рис. 6).

Список литературы

1. Петровский Б.В. Большая медицинская энциклопедия. // Изд 3-е. М.–1977.– Т. 5. Советская энциклопедия.–XVI.–С. 568.
2. Давиленков С.Н. // Неврозы.–Л.–1963.–С. 138.
3. Роговер А.Б, Вейн А.М. Синдром «кровавого пота» и его патогенез. // № 7–1957. Т. 57. (Журнал невропатологии и психиатрии)–С. 849–851.
4. Каламкарова А.А., Мордовцев В.Н. Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология, редкие и атипичные дерматозы. // 1989.–С. 405–406.
5. Duffin J. Sweating blood: history and review // CMAJ.–2017.–T. 189.–N 42.–C. E 1315–E 1317.
6. Maglie R., Caproni M. A case of blood sweating: hematohidrosis syndrome // CMAJ.–2017.–T. 189.–N 42.–C. E 1314–E 1314.

For citation: Карпухина В.Н., Руднева Н.С., Драчев С.Н. Гематидроз или артифициальный дерматит. Медицинский алфавит.2020; (6):34–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-34-35>

Сотрет: эффективность монотерапии системным изотретиноином при лечении тяжелых форм акне

А. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии
Н. В. Грязева, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Effectiveness of isotretinoin monotherapy in treatment of severe acne

L.S. Kruglova, N.V. Gryazeva

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow

Резюме

Основной целью исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости терапии при лечении тяжелых форм акне препаратом Сотрет (изотретиноин) в виде монотерапии. В рамках настоящего исследования было обследовано и пролечено 115 пациентов с тяжелыми формами акне: 107 (94,69%) с папуло-пустулезными формами акне, 7 (6,19%) с конглобатными акне, 1 (0,88%) с келоидными акне. Оценка частоты исходов при лечении тяжелых форм акне препаратом Сотрет (изотретиноин) изучалась на основании данных, полученных при врачебном осмотре, на котором оценивалась динамика изменения степени тяжести акне по классификации, принятой согласительной комиссией Американской академии дерматовенерологии по лечению акне (AAD, 1990) и на основании данных опросника для оценки психологического и социального эффекта акне (APSEA).

Ключевые слова: тяжелые формы акне, монотерапия системным изотретиноином.

Summary

The main goal of this study was to assess the frequency of effectiveness and the tolerability of therapy in the treatment of severe acne with isotretinoin (Sotret) as monotherapy. In this study, 115 patients with severe acne were examined and treated: 107 (94.69%) with papulo-pustular acne, 7 (6.19%) with conglobate acne, and 1 (0.88%) with keloid acne. Evaluation of the frequency of outcomes in the treatment of severe acne with isotretinoin Sotret was studied based on data obtained during a medical examination, which evaluated the dynamics of changes in the severity of acne according to the classification adopted by the American Academy of Dermatology (AAD, 1990) and based on data from the Assessment of Psychological and Social Effect of Acne (APSEA) Questionnaire.

Key words: severe acne, monotherapy with systemic isotretinoin.

Актуальность

В подростковом возрасте с проблемой акне сталкиваются 80–95 % населения [1, 2]. Несмотря на то что наиболее часто акне встречается в возрастной группе 14–18 лет, заболевание может возникнуть в любом возрасте. Проблема акне затрагивает не только медицинские аспекты, но и социальные, так как локализация патологического процесса в эстетически значимой локализации значительно снижает качество жизни, самооценку и может приводить к депрессии [3, 4]. Для пациентов с акне характерны неуверенность в себе, чувство беспокойства и раздражительности, ощущение собственной неполноты. Очень часто пациенты находятся в состоянии хронического стресса, социальной дезадаптации и имеют разнообразные психологические проблемы [5].

Акне относится к хроническим дерматозам и характеризуется образованием открытых или закрытых комедонов, а также воспалительных элементов в виде папул, пустул, узлов [6]. Активная фаза процесса в большинстве случаев характеризуется появлением преклинических стигм, таких как гипер себорея и микрокомедоны. В дальнейшем формируются открытые и закрытые комедоны, а также воспалительные элементы. Общепризнанно, что в основе патогенеза акне лежат четыре фактора: гипертрофия сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, гиперколонизация *C. acnes* и воспаление. Как правило,

фоном для развития акне является нарушение качественного и количественного состава кожного сала (снижение концентрации незаменимой α -лиノolenовой кислоты). Триггерным фактором в возникновении акне чаще становится повышенная чувствительность рецепторов клеток сальных желез к производным тестостерона, так называемая относительная гиперандрогения, реже встречается гиперандрогения в виде абсолютного увеличения количества андрогенов яичникового или надпочечникового происхождения [3, 5]. Конвертация андрогенов в активные производные происходит в сеобцитах под действием 5- α -редуктазы и 17- β -дегидроксистероиддегидрогеназы и приводит к клеточной гиперпролиферации сеобцитов и гиперсекреции / гиперплазии сальных желез (продукция кожного сала увеличивается в 1,3–1,9 раза) и увеличению экспрессии фермента трансглутаминазы. Это способствует нарушению пролиферации и десквамацией эпителия и вызывает фолликулярный гиперкератоз с обтурацией протока сально-волосяного фолликула. Повышенная секреция липидов на фоне нарушенного оттока создает благоприятные условия для гиперколонизации *C. acnes*, которые продуцируют хемоаттрактивные субстанции, стимулирующие направленную миграцию лимфоцитов и локальную гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (преимущественно ИЛ-1 α , -1 β и -8; ФНО- α).

На выбор метода лечения акне влияют два основных момента: степень тяжести патологического процесса, в том числе локализация высыпаний, и данные анамнеза с учетом психосоциальной дезадаптации пациента. При тяжелых формах акне назначают препараты системного действия. Применение антибактериальных препаратов, таких как тетрациклин, доксициклин, эритромицин, в настоящее время ограничено в связи с формированием резистентных штаммов *C. acnes* [7, 8] и более низкой эффективностью в сравнении с системными изотретиноинами [9]. Эффективным методом лечения акне у женщин также считается назначение гормональных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) эстрогена и прогестогена, особенно у пациенток с нарушением менструального цикла на фоне гиперандрогенеза. Однако данный метод терапии требует для поддержания клинического эффекта длительного, почти постоянного применения и имеет ограниченные показания к назначению, а также ряд серьезных нежелательных эффектов: артериальная и венозная тромбоэмболия, повышенный риск развития рака молочной железы и фокальная нодулярная гиперплазия печени [10].

В настоящее время разрабатываются новые таргетные методы терапии акне, включающие генно-инженерную биологическую терапию, изучаются возможности использования фагов и элиминирующих бактерии [11].

По данным отечественных и зарубежных рекомендаций, наиболее эффективным для системной терапии акне остается изотретиноин [10, 12, 13]. Так, согласно рекомендациям Американской академии дерматовенерологии по лечению акне (American Academy of Dermatology, AAD) и клиническим рекомендациям РОДВК изотретиноин показан в терапии тяжелых папуло-пустулезных, узловых форм акне, для лечения среднетяжелых форм акне, а также при акне, ассоциированных с высоким риском образования рубцовых изменений кожи, и акне, сопровождающихся психоэмоциональным дистрессом [10, 14]. Аналогичных принципов в подходах лечения акне придерживается в рекомендациях и Европейская академия дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV) [15].

Существенно, что число рецидивов, длительность курса терапии и рост числа больных со средними и тяжелыми формами акне напрямую зависят от приверженности больных к терапии [14, 15].

Отечественные специалисты также обращают внимание на то, что выбор оптимальной дозы по-прежнему остается актуальной проблемой. По рекомендациям AAD в первый месяц терапии, вне зависимости от формы выпуска изотретиноина, следует назначать дозу 0,5 мг/кг, далее увеличить до 1 мг/кг два раза в сутки. Использование более низких суточных дозировок препарата (до 0,5 мг/кг) сопряжено с высоким риском последующего рецидива акне и сокращением межрецидивных интервалов. При этом курсовая доза должна быть не менее 120 мг/кг. Рекомендованная длительность терапии – 15–20 недель. Согласно отечественным федеральным клиническим

рекомендациям по ведению больных с акне (РОДВК, 2015) системные ретиноиды назначают в дозе 0,5 мг/кг массы тела *per os*, кумулятивная доза – в диапазоне 120–150 мг/кг массы тела при длительности лечения в зависимости от тяжести процесса и переносимости от 16–24 недель и до года. Достижение кумулятивной дозы 120–150 мг/кг способствует длительной ремиссии и снижает риск формирования рубцов, что повышает качество жизни пациента [10, 15].

В нашей стране накоплен большой опыт практического применения ретиноидов [1, 16]. Одним из системных пероральных препаратов изотретиноина, представленных на отечественном фармакологическом рынке, является Сотрет – препарат для лечения тяжелых узелково-кистозных, конглобатных форм акне или акне с риском образования рубцов, а также акне, не поддающихся другим видам терапии, клиническая эффективность которого хорошо изучена [16–18].

Цель исследования

Оценка динамики показателей психоэмоционального состояния и клинических симптомов пациентов с тяжелой степенью тяжести акне, на фоне монотерапии препаратом Сотрет.

Материалы и методы исследования

В рамках настоящего исследования было обследовано и пролечено 115 пациентов с тяжелыми формами акне: 107 (94,69 %) с папуло-пустулезными формами акне, 7 (6,19 %) с конглобатными акне, 1 (0,88 %) с келоидными акне.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 45 лет включительно; тяжелая форма акне (согласно критериям федеральных клинических рекомендаций по ведению больных с акне, РОДВК, 2015); пациенты, которым по показаниям в соответствии с инструкцией был назначен препарат Сотрет, и которые подписали форму добровольного информированного согласия на участие в программе и обработку деперсонифицированных медицинских данных; согласие соблюдать двойной метод контрацепции и проводить мониторинг наступления беременности согласно инструкции к препарату для женщин с репродуктивным потенциалом за месяц до, во время и в течение месяца после завершения лечения.

Данных о наступлении беременностей у участниц наблюдения во время лечения препаратом Сотрет не получено.

Критерии невключения: возраст менее 18 или более 45 лет; беременность, лактация или планирование беременности в течение года от момента начала лечения; состояние, препятствующее применению системного изотретиноина в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата Сотрет; известные аллергические реакции на группу витамина А и производные или метаболиты; психические заболевания или другие состояния, которые, по мнению исследователей, могут

Таблица 1
Характеристика пациентов

Параметр	Значение
Пол (женщины/мужчины), %	34,50 / 65,50
Возраст, лет; $M \pm \sigma$	$24,03 \pm 4,98$
ИМТ, кг/м ² ; $M \pm \sigma$	$22,55 \pm 2,88$

Таблица 2
Дизайн исследования

Данные	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	
	День 0	4-я неделя (28 ± 3 дня)	12-я неделя (84 ± 3 дня)	24-я неделя (168 ± 3 дня)	
Оценка переносимости		+	+	+	
Оценка динамики изменений показателей печеночной функции (АЛТ, АСТ, ГГТ, АДГ)	+	+	+	+	
Тест на беременность (по моче)	+	+	+	+	
Биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, триглицериды, холестерин)	+	+	+	+	
Оценка нежелательных явлений	+	+	+	+	
Оценка уровня приверженности монотерапии изотретиноином				+	

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартата-минотрансфераза.

помешать пациентам участвовать в исследовании; предшествовавшая терапия системным изотретиноином; заболевания печени любой этиологии и в любой фазе; подозрение на онкологический процесс или установленная онкологическая патология; почечная или печеночная недостаточность.

Способ применения и дозы

Препарат назначали внутрь в капсулах по 10 и 20 мг во время еды два раза в сутки. Начальная доза Сотрета – 0,5–1,0 мг/кг в сутки (в 1 случае – до 2,0 мг/кг в сутки). Оптимальная курсовая кумулятивная доза – 120–150 мг/кг.

Данные клинических исследований

Средний возраст пациентов составил $24,03 \pm 4,98$ года. Средний показатель ИМТ – $22,55 \pm 2,88$, что соответствует нормальным показателям веса и роста в изучаемой популяции (табл. 1).

Оценка частоты исходов при лечении тяжелых форм акне препаратом Сотрет (изотретиноин) в виде монотерапии изучалась на основании данных, полученных

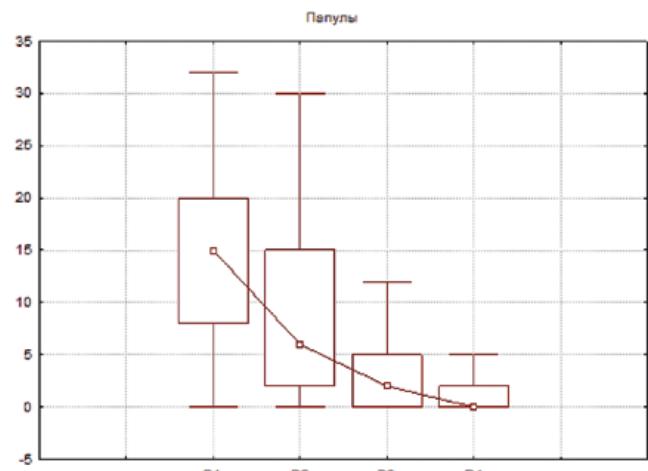


Рисунок 1. Динамика изменения количества папул на фоне применения препарата Сотрет; $p < 0,05$.

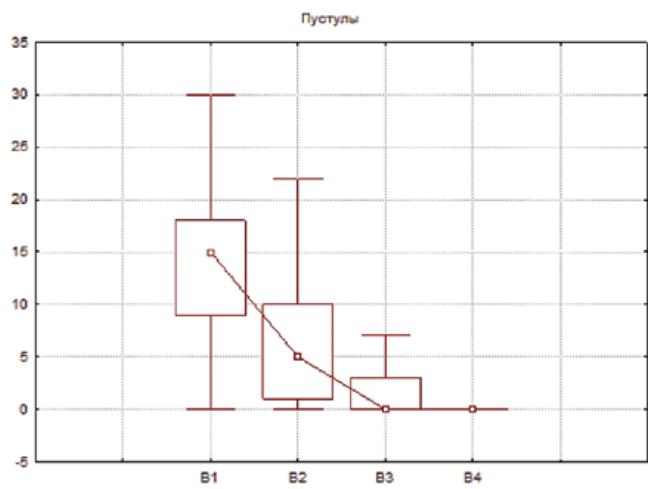


Рисунок 2. Динамика изменения количества пустул на фоне применения препарата Сотрет; $p < 0,05$.

при врачебном осмотре, на котором оценивалась динамика изменения степени тяжести акне по классификации, принятой согласительной комиссией AAD (1990), и на основании данных опросника Assessment of Psychological and Social Effect of Acne (APSEA), также проводился мониторинг безопасности по данным биохимического исследования и учета нежелательных явлений (табл. 2).

Оценка уровня приверженности монотерапии изотретиноином при лечении тяжелых форм акне проводилась по количеству пациентов, завершивших полностью 24-недельную терапию изотретиноином по отношению к общему числу включенных в программу пациентов. В анамнезе у пациентов была отмечена неэффективность проводимой ранее традиционной терапии (системными антибиотиками, топическими препаратами), возникновение рецидивов заболевания. Предшествовавшую терапию системным изотретиноином пациенты не получали. При включении в исследование из 115 пациентов у 74 (64%) показатели уровня АЛТ и АСТ были в пределах нормы. У этих же пациентов данные показатели на про-

Таблица 3
Доля пациентов с другими проявлениями акне в динамике

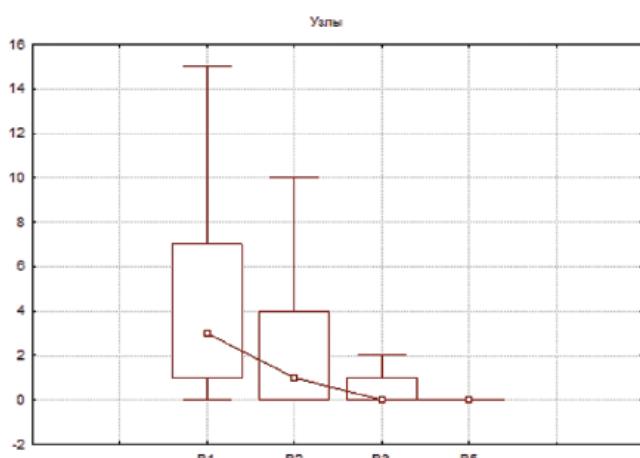


Рисунок 3. Динамика изменения количества узлов на фоне применения препарата Сотрет; $p < 0,05$.

тяжении всего периода терапии оставались в пределах нормальных значений. У 41 (3 %) ввиду предшествующей терапии антибиотиками и сопутствующими печеночными патологиями уровни АЛТ и АСТ изначально превышали нормальные значения.

Результаты исследования

На всех визитах проводилась клиническая оценка степени тяжести сыпи на 1/2 лица по наличию и количеству основных элементов акне – папул, пустул, узлов. На фоне лечения препаратом Сотрет выявлена статистически значимая положительная динамика в отношении всех клинических признаков ($p < 0,05$) (рис. 1–3).

Количество пациентов с другими проявлениями акне (жирность кожи, рубцы и расширенные поры) также уменьшалось на фоне терапии Сотретом (табл. 3). Так, к визиту 4 по сравнению с визитом 1 только у 1,77% (2) из 51,58% (108) пациентов кожа оставалась жирной, расширенные поры выявлялись у 26,55% (30) из 92,92% (105) пациентов.

Минимальное уменьшение дозировки у пациентов составляло до 0,5 мг/кг в сутки. Причины уменьшения дозировок были НР (нежелательные реакции). Динамика изменения дозировок Сотрета по визитам представлена в табл. 4.

Таблица 4
Динамика изменения дозировок Сотрета по визитам

		Жирность кожи	Рубцы постакне	Расширенные поры
Визит 1	Количество	108	86	105
	Процент	95,58	76,11	92,92
Визит 2	Количество	45	85	93
	Процент	39,82	75,22	82,30
Визит 3	Количество	6	72	48
	Процент	5,31	63,72	42,48
Визит 4	Количество	2	70	30
	Процент	1,77	61,95	26,55

Примечание: чаще назначалась дозировка 0,5 мг/кг в 75,89% (85) случаев.

Таблица 4
Динамика изменения дозировок Сотрета по визитам

	Визит 2		Визит 3	
	Количество	Процент	Количество	Процент
Увеличение дозы	20	17,70	24	21,24
Уменьшение дозы	3	2,65	6	5,31

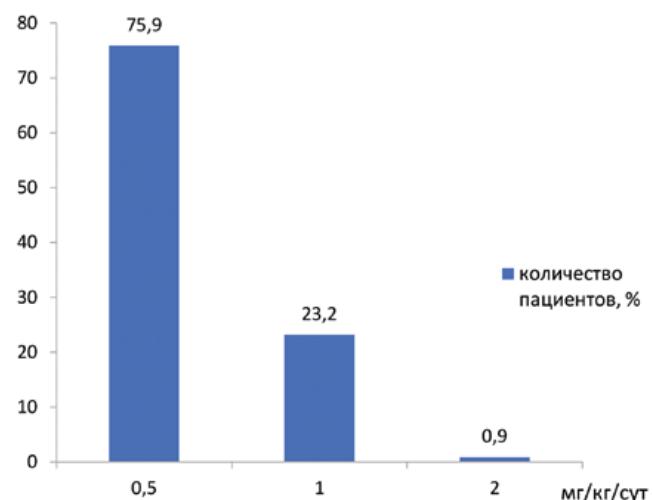


Рисунок 4. Структура назначенных суточных дозировок препарата Сотрет (мг/кг).

Таблица 5
Динамика основных НР по визитам

	Через 4 недели лечения		Через 12 недель лечения		Через 24 недели лечения	
	Количество	Процент	Количество	Процент	Количество	Процент
Хейлит	115	100	68	51,52	54	52,43
Сухость кожи	59	40,97	56	42,42	47	45,63
Носовые кровотечения	5	3,47	0	0,00	0	0,00
Скованность в мелких суставах	1	0,69	0	0,00	0	0,00
Боли в суставах	0	0,00	1	0,76	0	0,00
Аллергический контактный дерматит	0	0,00	1	0,76	0	0,00
Всего	144	100,00	132	100,00	103	100,00

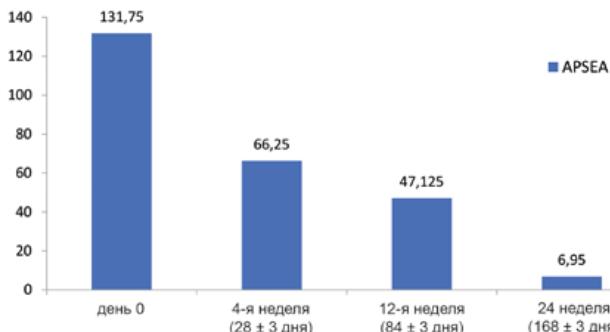


Рисунок 5. Динамика индекса APSEA у пациентов на фоне терапии препаратом Сотрет; $p < 0,05$.

Средние показатели ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза), ЛДГ (лактатдегидрогеназа), ОХ (общий холестерин) на протяжении лечения и наблюдения оставались в пределах нормальных значений, но при этом наблюдалось незначительное статистически значимое с первого к третьему визиту увеличение показателей ОХ в пределах нормальных значений.

Результаты динамики показателей индекса APSEA до и после окончания исследования представлены на рис. 5. До лечения было отмечено значительное снижение качества жизни пациентов с тяжелой степенью акне, что выражалось в высоких значениях индекса APSEA. Среднее значение шкалы APSEA составило 132 балла (максимальное 144), что расценивается как сильное влияние акне на повседневную жизнь. На 12-й неделе терапии значение шкалы APSEA снизилось до 47 баллов, после терапии составило 6,9 балла.

Нежелательные явления

Самыми распространенными нежелательными реакциями (НР), выявленными в ходе клинических исследований на фоне лечения препаратом Сотрет, были хейлит (100%) и сухость кожи (37%) (табл. 5). Все выявленные НР не были серьезными и не требовали отмены терапии.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод об эффективности и безопасности применения препарата Сотрет® у пациентов с тяжелыми формами акне. В результате 24-недельного курса лечения все пациенты отметили уменьшение или исчезновение высыпаний и жирности кожи. На фоне выраженной положительной динамики со стороны кожной симптоматики отмечалось улучшение качества жизни.

Нежелательные явления носили дозозависимый характер и преимущественно зарегистрированы в первые 12 недель терапии. Клинически они выражались хейлитом у всех (100%) больных, ретиноевым дерматитом – у 59 (37%). Нежелательные явления легко купировались (на-значение специализированной дерматокосметики) и не являлись серьезными. В ходе исследования была отмечена высокая приверженность пациентов проводимой терапии, ни один пациент не выбыл из исследования.

Для цитирования: Круглова А.С., Грязева Н.В. Сотрет: эффективность монотерапии системным изотретиноином при лечении тяжелых форм акне. Медицинский алфавит.2020; (6):36-40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-36-40>

Значения показателей печеночных ферментов на всем протяжении лечения и наблюдения у 100 % больных не являлись значимыми оставались в пределах нормальных значений.

Для получения стойкого эффекта (снижение риска рецидива) Сотрет назначался в соответствии с международными рекомендациями в суточной дозировке от 0,5 до 1,0 мг/кг и суммарной курсовой дозы не менее 120 мг/кг (до 150 мг/кг). Эффективность лечения достоверно не отличалась среди пациентов, принимающих Сотрет в разных дозировках. Каждый миллиграмм изотретиноина, попадающий в системный кровоток, улучшает прогноз и увеличивает длительность ремиссии, поэтому очень важно рекомендовать принимать системный изотретиноин (СИ) вместе с пищей, содержащей достаточное количество жиров.

Таким образом, Сотрет полностью соответствует целям терапии среднетяжелой и тяжелой степени акне, снижая риск психоэмоциональных расстройств. Ранняя и адекватная монотерапия акне препаратом Сотрет может позволить предупредить развитие рубцов, значимо улучшив психоэмоциональное состояние пациентов и, таким образом, повысить качество их жизни.

Список литературы

- Самцов А. В., Аравийская Е. Р. Клинические рекомендации по введению больных акне. М. 2013: 20.
- Schafer T., Nienhaus A., Vieluf D. et al Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking // Br. J. Dermatol. 2001. Vol. 145 (1). P. 100–104.
- Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. Н. Новгород: Изд-во НГМА 2005; 160.
- Walker N., Lewis-Jones M. S. Quality of life and acne in Scottish adolescent schoolchildren: use of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) and the Cardiff Acne DisabilityIndex (CADI). J Eur Acad Dermatol and Venereol. 2006; 20: 1: 45–50.
- Рябова О. А. и соавт. Современные аспекты фармакотерапии акне. Редакция на колёсах 2013; 264.
- Gollnick H. P., Bettoli V., Lambert J., et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30 (9): 1480–90. DOI: 10.1111/jdv.13675.
- Del Rosso J. Q. Management of truncal acne vulgaris: current perspectives on treatment. Cutis. 2006; 77: 285–89.
- Tan J., Kang S., Leyden J. Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the United States. J Drugs Dermatol. 2017; 16: 97–102.
- Oprića C. et al. Clinical and Microbiological Comparisons of Isotretinoin vs. Tetracycline in Acne Vulgaris. Acta Derm Venereol 2007; 87: 246–254.
- Федеральные клинические рекомендации (рабочая группа по ведению больных с акне: Аравийская Е. А., Самцов А. В.). Дерматовенерология. 2015. Деловой экспресс, М., 2016.
- Oprića C. et al. Clinical and Microbiological Comparisons of Isotretinoin vs. Tetracycline in Acne Vulgaris. Acta Derm Venereol 2007; 87: 246–254.
- Zaeglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016; 74: 945–73. e33. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
- World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance – options for action. Geneva: WHO, 2012. URL: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/978929?sequence=1.
- Bikowski J. B. Subantimicrobial dose doxycycline for acne and rosacea. Skinmed. 2003; 2: 234–45. DOI: 10.1111/j.1540-9740.2003.03014.x.
- Nast A., Dreno B., Bettoli V., et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. JEADV. 2016; 30 (8): 1261–68. DOI: 10.1111/jdv.13776.
- С. А. Монахов и соавт. Системный изотретиноин: 35 лет на страже борьбы с акне. 4. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 4. С. 54–58.
- Кохан М. М. и соавт. Опыт терапии больных различными формами акне препаратом системного изотретиноина. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 2.
- Хайрутдинов В. Р., Шестопалов Н. Е., Антонова О. В., Волкова С. В., Горбунов Ю. Г. Место изотретиноина в терапии акне. РМЖ. 2015. Т. 23. № 9. С. 504–507.

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V. Effectiveness of isotretinoin monotherapy in treatment of severe acne. Medical alphabet.2020; (6):36-40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-36-40>



Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в терапии генитальных форм склероатрофического лихена

А. В. Игнатовский, к.м.н., доцент

А. О. Желонкина, клинический ординатор

А. Р. Желонкин, клинический ординатор

Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Use of autologous platelet-rich plasma in treatment of genital forms of scleroatrophic lichen

A. V. Ignatovsky, A. O. Zhelonkina, A. R. Zhelonkin

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлена обзорная информация по использованию плазмы, обогащенной тромбоцитами для лечения склероатрофического лихена вульвы. Приведены определение и принцип действия плазмы, обогащенной тромбоцитами. Проанализированы исследования, в которых показана эффективность метода плазмы, обогащенной тромбоцитами. Основываясь на наших исследованиях, полагаем, что плазма, обогащенная тромбоцитами, может быть альтернативой лечению топическими кортикоステроидами. Метод является новым способом лечения склероатрофического лихена вульвы, который требует дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: склероатрофический лихен вульвы; плазма, обогащенная тромбоцитами; топические кортикостероиды; лечение склероатрофического лихена вульвы; терапия аутологичной плазмой.

Summary

The article provides an overview of the use of platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of lichen sclerosis (LS). The definition, principle of operation and main characteristics of this method are given. Studies showing the effectiveness of PRP method were analyzed. Based on our research, we believe that PRP may be an alternative to treatment with topical corticosteroids. The method is a new treatment method for LS, which requires further randomized controlled trials.

Key words: vulvar lichen sclerosus, PRP, topical corticosteroids, treatment of the vulvar lichen sclerosus, treatment of autologous blood plasma.

Склероатрофический лихен с поражением генитальной области в последние годы стал привлекать все большее внимание специалистов, что обусловлено как увеличением числа пациентов, так и появлением новых подходов к лечению. Подобный интерес к альтернативным методам обусловлен поиском методик, которые позволяют сократить сроки применения топических кортикостероидов или топических ингибиторов кальцинеурина, длительное назначение которых чревато рисками малигнизации. Среди альтернативных методов, продемонстрировавших эффективность, следует отметить терапию аутологичной плазмой.

Открытие плазмы и роли тромбоцитов, как естественного резервуара факторов роста, позволило не только расширить представления о функциональной роли тромбоцитов и установить опосредованную ими тесную взаимосвязь процессов гемостаза и репарации в поврежденных тканях, но и сформировало предпосылки для научно-обоснованного применения компонентов аутологичной крови пациента

в лечебной практике и положило начало разработке терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP) [1, 2, 3].

Идея использования собственной крови больного в лечебных целях возникла задолго до формирования современных представлений о ее терапевтических свойствах, и берет начало в глубокой древности, о чем свидетельствует анализ литературных источников. Однако длительное время подобное лечение носило исключительно эмпирический характер, вплоть до середины XX века, когда были представлены первые убедительные доказательства, оправдывающие использование крови в медицине [4]. Научные достижения в области физиологии, биохимии и иммунологии позволили не только выявить специфические морфофункциональные свойства отдельных компонентов крови, но и описать протекающие с их участием сложные механизмы гуморальной регуляции межклеточных и межтканевых взаимодействий на молекулярно-генетическом уровне.

В середине 60-х годов прошлого столетия была окончательно установ-

лена роль тромбоцитов в процессе гемокоагуляции, и подробно изложены этапы реализации их гемостатической функции [5, 6]. А 20 лет спустя свершилось уникальное открытие, удостоенное в 1986 году Нобелевской премии «в знак признания открытий, имеющих важнейшее значение для раскрытия механизмов регуляции роста клеток и органов». Стэнли Коэн и Рита Леви-Монтальчини идентифицировали ранее неизвестные молекулы, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку клеток в культуре – факторы роста. Первыми представителями данной группы сигнальных белков стали фактор роста нервов (NGF) и эпидермальный фактор роста (EGF), а вследствие были описаны десятки других [7, 8].

Применение аутологичной плазмы в наши дни нашло широкое применение в косметологии, однако вслед за врачами-косметологами по мере расширения знаний о терапевтических эффектах аутоплазмы этот метод лечения внедрили в практику дерматологи, травматологи, стоматологи, гинекологи, трихологи, неврологи.

Проведенные исследования позволили авторам этих работ сформулировать концепцию мультиструктурного воздействия аутологичной плазмы на ткани человека, объединяющего нутриентное влияние компонентов плазмы (цитокинов, факторов роста, макро- и микроэлементов, витаминов, белков) и комплексного воздействия тромбоцитов и выделяемых ими цитокинов. По мнению некоторых авторов, введение плазмы стимулирует развитие естественных патофизиологических реакций, характерных для процесса образования тканевой гематомы. В результате регенераторно-восстановительных реакций организма развиваются основные терапевтические эффекты, наблюдаемые после введения аутологичной плазмы. Таким образом, аутологичная плазма может выступать как поставщик биологически активных веществ в ткани и как катализатор разнообразных тканевых реакций, активатор регенераторных и восстановительных процессов.

Широкие перспективы в терапии возрастных изменений кожи открывают фундаментальные исследования в области регенеративной медицины [9, 3]. Особое внимание привлекают методы, ориентированные на восстановление кожи за счет реализации ее собственного биологического регенераторного потенциала [10]. В наши дни в дерматокосметологии, ставшей авангардом применения клеточных технологий, на первый план выходят технологии, основанные на двух принципиально различных подходах [11]. Первый направлен на обновление стареющего фиброластического дифферона путем внутрикожной трансплантации культивированных *in vitro* жизнеспособных аутологичных дермальных фибробластов, которые активно включаются в reparативный процесс. Вторая стратегия предусматривает стимуляцию пролиферативной и синтетической активности резидентных клеточных популяций факторами роста и цитокинами [12, 13, 14].

Одним из наиболее физиологичных источников данных биологически активных соединений в настоящее время является аутологичная плазма крови человека с тромбоцитами (БоТП; в англоязычной литературе используется аббревиатура PRP от platelet rich plasma) [3, 15]. По данным клиничес-

ких исследований, обе технологии продемонстрировали высокую эффективность в коррекции инволютивных изменений кожи [16, 17, 18].

Интересно, что при сопоставимой результативности терапии трансплантация аутологичных фибробластов (SPRS®-терапия, Россия; LaViv®-терапия, США) сопряжена с большими сложностями в приготовлении препарата, которые заключаются в необходимости проведения биопсии кожи для забора материала, компетентной оценки его свойств и культивировании фибробластов в строго регламентированных условиях. На этом фоне процесс получения препарата PRP является преимущественно менее травматичным, трудоемким и дорогостоящим, поскольку он ограничивается проведением сравнительно простой и общедоступной процедурой центрифугирования цельной крови пациента, получаемой в присутствии антикоагуланта в ходе классической венопункции, и последующей активацией дегрануляции тромбоцитов непосредственно перед введением в ткань [19, 20].

Терапевтические эффекты аутологичной плазмы обусловлены эффектами активированных тромбоцитов на ткани как непосредственно в зоне введения, так и на близлежащие участки. Следует отметить одну из значимых работ 2005 года, когда была опубликована статья «Применение обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы для лечения фотодерматоза» в журнале «Регенеративная хирургия» [21]. Авторы – д. м. н. Ренат Рашитович Ахмеров и к. м. н. Роман Феликсович Зарудий описывают применение аутологичной плазмы в инъекционной форме. Ими также был проведен ряд исследований эффективности и безопасности применения технологии «Плазмолифтинг» (Plasmolifting™) в стоматологии и косметологии.

Следует также отметить, что интерес к применению плазмы как терапевтического метода или метода реабилитации был не только в России. В настоящее время в мире существует несколько производителей, предлагающих оборудование для приготовления аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами.

Согласно исследованиям, уровень тромбоцитов в плазме крови колеблется от 150 до 300 тыс. клеток на 1 мкл.

Относительно содержания тромбоцитов и факторов роста в аутологичной плазме крови человека в литературе пока существуют противоречивые данные, среди которых преобладают две основные концепции. Ряд авторов полагают, что клинические эффекты от применения терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) имеют прямой дозозависимый характер – наиболее выраженные эффекты достигаются при использовании препаратов с высоким (превышающим физиологический показатель) содержанием тромбоцитов благодаря пропорциональному росту концентрации факторов роста. В связи с распространением такой точки зрения большая доля разработчиков PRP длительное время стремилась к созданию технологий, позволяющих эффективно выделять максимально возможное количество тромбоцитов [22, 23]. Эффективность выделения тромбоцитов для многих исследователей остается по-прежнему актуальной проблемой, хотя интерес к ней в свете современных тенденций в развитии данных технологий существенно снизился.

Сегодня в разработке технологии получения препаратов терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами на первый план выходит альтернативный взгляд на количественную составляющую тромбоцитов в аутологичной плазме крови человека. Выявленная в ранних работах прямая зависимость между выраженностю клинических эффектов терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) и дозой тромбоцитов в конечной аутологичной плазме с тромбоцитами проявляется в ограниченном диапазоне концентрации тромбоцитов [24]. Реализация их биологических свойств становится возможной при содержании не менее 1×10^6 мл. При низких концентрациях тромбоцитов в PRP стимулирующий эффект препарата не проявляется [25, 26]. Аналогичный вывод был получен при изучении высококонцентрированных препаратов [3]. Избыточные концентрации оказываются негативный цитотоксический эффект и вызывают ингибирование факторов роста тромбоцитов [25]. Ингибирующее влияние аутологичной плазмы с тромбоцитами с высоким содержанием последних было установлено при изучении влияния препаратов

с различной концентрацией тромбоцитов на заживление кишечных анастомозов у крыс [24]. Согласно данным L. M. Rappi и соавт. (2011), PRP с физиологической концентрацией тромбоцитов показывает лучшие терапевтические результаты по сравнению с высоконконцентрированными препаратаами [27]. А оптимальной для проведения терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) является концентрация тромбоцитов, в 2,5 раза превышающая исходный уровень в цельной крови [25]. Таким образом, содержание тромбоцитов в аутологичной плазме играет ключевую роль в проблеме эффективности терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) [24].

Как отмечалось ранее, терапевтический эффект можно получить при концентрации тромбоцитов 1 млн клеток на 1 мкл. Эффекторами в плазме выступают тромбоциты как источник целого ряда факторов роста. Именно факторы роста обеспечивают эффекты восстановления и регенерации тканей. Основные факторы роста расположены в альфа-гранулах тромбоцитов. Известно около 30 факторов роста, среди которых наибольшее значение придают тромбоцитарному фактору роста (PDGF), фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальному фактору роста (EGF), фактору роста фибробластов (β -FGF), трансформирующему фактору роста β (TGF- β 1), инсулиноподобному фактору роста (IGF) и ряду других [3, 23]. При этом особое значение приобретает жизнеспособность и функциональная активность тромбоцитов. Большинство факторов роста, заключенных в альфа-гранулах кровяных пластинок, пребывают в неактивной форме и реализуют биологическое действие только при переходе в активное состояние на стадии дегрануляции [28]. Повреждение или разрушение тромбоцита препятствует активации ростовых факторов и полноценной реализации их регенераторного потенциала, поэтому в процессе приготовления аутологичной плазмы с тромбоцитами необходимо максимально минимизировать возможные риски механического и химического разрушения тромбоцитов [26]. Критериями их жизнеспособности и функциональности являются положительные результаты тестов ELISA на T0 и T4, устойчивость

к гипотоническому стрессу, агрегацию к коллагену и экспрессию белка CD62Р на мемbrane тромбоцитов [29, 30].

Эффективность терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) тесно коррелирует не только с физиологической концентрацией жизнеспособных тромбоцитов, но и существенно зависит от способа их активации. В качестве активаторов каскада коагуляции сейчас применяются химические (хлорид кальция, глюконат кальция, бакситромбин, бовин тромбин), физические (колебания температуры, вибрация) и биологические (аутологичный тромбин) факторы [31]. Химические активаторы являются мощными стимуляторами свертывания крови, но аллогенность их компонентов человеческому организму может способствовать развитию нежелательных реакций у пациентов при проведении терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) [32].

Физические способы не вызывают подобных реакций, но под их непосредственным влиянием тромбоциты в препарате частично разрушаются, что негативно отражается на функциональной активности препарата и качественно снижает результаты терапии [33].

Биологические факторы, такие как аутологичный тромбин, позволяют *in vitro* максимально естественно воспроизвести процесс активации коагуляционного каскада, а также исключают развитие аллергических реакций и повреждений тромбоцитов, что делает их наиболее предпочтительными с точки зрения практического использования [34, 35].

Исследования зависимости результатов терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) от различных характеристик препаратов аутологичной богатой тромбоцитами плазмы продолжаются в направлении поиска новых технологий получения аутологичной плазмы с тромбоцитами с максимально эффективными и безопасными терапевтическими свойствами [36]. Несмотря на отсутствие единого стандартизированного протокола получения и значительное разнообразие препаратов аутологичной плазмы с тромбоцитами (PRP), данные систематических обзоров, суммирующие мировой клинический опыт их применения, отражают положительные и многообещающие результаты

терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) [17, 20, 37].

По мнению некоторых исследователей, эффекты аутоплазмы следует рассматривать через призму концепции мультиструктурного воздействия аутологичной плазмы на ткани человека, объединяющей нутриентное влияние компонентов плазмы (цитокинов, факторов роста, макро- и микроэлементов, витаминов, белков) и комплексного воздействия тромбоцитов и выделяемых ними цитокинов [38].

Согласно последней международной классификации, существует четыре основных семейства препаратов для терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP), которые отличаются по способу приготовления, составу и области практического применения.

1. Чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови (англ. pure platelet-rich plasma, P-PRP).
2. Обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (англ. leucocyte and platelet-rich plasma, L-PRP).
3. Чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (англ. pure platelet-rich fibrin, P-PRF).
4. Обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (англ. leucocyte and platelet-rich fibrin, L-PRF) [39].

В последних литературных источниках сообщается о разработке новых комплексных форм препаратов, которые сочетают один из вышеперечисленных базовых вариантов терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP) и дополнительную фармацевтическую субстанцию, например L-PRP + гиалуроновая кислота [40].

Определенные перспективы связываются именно с такими методами – препараты P-PRP и L-PRP в неактивированном состоянии являются суспензиями, которые представляют собой тромбоцитарный или тромбоцитарно-лейкоцитарный (в зависимости от способа получения) концентрат соответственно в небольшом объеме плазмы крови человека. При активации данных препаратов путем добавления к ним агента, запускающего коагуляционный каскад, происходит дегрануляция тромбоцитов и полимеризация молекул растворимого фибриногена в плотные, но слабо сшитые нити фибрина, что

сопровождается трансформацией суспензии в обогащенный тромбоцитами фибриновый гель. При этом гели P-PRP и L-PRP в сравнении с их суспензиями обеспечивают оптимальные условия для полноценной реализации биологического потенциала факторов роста, а также позволяют достичь более локализованного и пролонгированного воздействия на ткани. И неактивированная (суспензия), и активированная (гель) формы P-PRP и L-PRP являются жидкими, благодаря чему доставка препарата в поврежденную ткань может осуществляться как аппликационным, так и инъекционным способами [3].

Препараты P-PRF и L-PRF существенно отличаются по биохимической структуре от вышеописанных. Они представляют собой сильно полимеризованный фибриновый сгусток, который состоит из более прочно сшитых молекул фибрлина, организованных в трехмерную сеть, и содержит тромбоцитарный или тромбоцитарно-лейкоцитарный концентрат соответственно [41]. Этот фибриновый сгусток может рассматриваться как оптимизированный сгусток естественной крови, полученный в клинически пригодной форме и использоваться на практике в таком виде или в виде мембранны [42]. Высокая плотность P-PRF и L-PRF, по сравнению с жидкими формами PRP, ограничивает возможность инъекционного введения этих препаратов и позволяет только апплицировать или имплантировать их в ткань [43].

Способы получения, состав и агрегатное состояние препарата для терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP) определяют возможности применения и результаты PRP-терапии [27]. Доказано, что технологические различия в протоколах получения PRP наиболее существенно отражаются на таких параметрах препарата, как степень выделения тромбоцитов, их жизнеспособность, конечная концентрация тромбоцитов и уровень биологически доступных факторов роста, а следовательно, влияют на эффективность терапии аутологичной плазмой с тромбоцитами (PRP-терапии) [26, 31].

Рассматривая эффекты на ткани, отмечают стимуляцию пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток, усиление синтеза коллагена

и неоангиогенез. Указанные эффекты аутоплазмы представляют особенный интерес, когда речь идет о таком заболевании, как склероатрофический лихен.

Мы проанализировали данные научных публикаций об эффективности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), в лечении склероатрофического лихена в генитальной локализации. Результаты представлены в таблице.

Нам также встретилась публикация об эффективности применения PRP при склероатрофическом лихене у мужчин [44]. В исследовании приняли участие 45 мужчин, у всех пациентов был получен положительный эффект, длительность наблюдения составила $17,60 \pm 5,63$ месяцев. Методика PRP отмечается авторами как перспективная в терапии мужчин и улучшения кожных симптомов склероатрофического лихена, а также качества жизни пациентов.

Как видно из анализа публикаций, в ряде случаев терапия аутологичной плазмой применялась как альтернативный метод в связи с низкой эффективностью топических кортикостероидов, и в ряде исследований применение этого метода лечения позволило получить хороший эффект. Вместе с тем нельзя не согласиться с мнением A. T. Goldstein, L. Mitchell, и соавт. (2019) [45], что терапию аутологичной плазмой нельзя рассматривать как метод монотерапии и конечно необходимость проведения дополнительных хорошо спланированных сравнительных исследований для оценки терапевтических эффектов этого метода. Нам представляется, что PRP должна являться одним из этапов терапии склерозирующего лихена на этапе окончания лечения препаратами первой линии, которыми являются топические ГКС или топическими ингибиторами кальциневрина, а в случае отсутствия эффекта от топической терапии – после курса лечения системными препаратами. Частота введения аутологичной плазмы и количество процедур в настоящее время не определены, что также требует дальнейших исследований.

Вместе с тем следует обратить внимание на публикации, авторы которых демонстрируют положительные результаты применения PRP в терапии

склероатрофического лихена вульвы, подтвержденные результатами гистологического исследования. Так, Franic D., Iternička Z., Franić-Ivanisević M., (2018) [46] опубликовали наблюдение, где авторы на основании гистологического исследования отметили как полное восстановление структурных компонентов кожи, так и значительное улучшение качества жизни пациентки, что, в свою очередь, позволило сократить количество аппликаций топического кортикостероида, а авторам сделать вывод о высокой эффективности метода, впрочем, требующего проведения дополнительных масштабных сравнительных исследований.

Выходы

Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют сравнительные исследования эффективности разных способов получения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, следует отметить, что данная методика является весьма привлекательной в силу простоты выполнения, безопасной и эффективной, что демонстрируют публикации в проанализированной научной литературе.

Список литературы

1. Abate M. Efficacy and safety profile of a compound composed of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in the treatment for knee osteoarthritis (preliminary results). // European journal of orthopaedic surgery & traumatology: orthopédie traumatologie.-2015.-Vol. 25 (8).-P. 1321-1326.
2. Frechette J.P. Platelet-rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. / J. Frechette, I. Martineau, G. Gagnon. // J. Dent Res.- 2005.- Vol. 84.-P. 434-439.
3. Аленин А.Ю. Комбинированное применение фракционной радиочастотной терапии и аутологичной плазмы с тромбоцитами в коррекции инволютивных изменений кожи. // автореф. дисс. канд. мед. наук.-Москва, 2017.
4. Горелова Л.Е. Из истории переливания крови человеку с лечебной целью. / Л. Е. Горелова // РМЖ.- 2002 - № 25.- С. 1163.
5. Кудряшов Б.А. Проблемы физиологической регуляции гемостаза. / Б. А. Кудряшов // Успехи современной биологии. 1967.- № 64 (2) - С. 268.
6. Raymond L. Mechanisms of haemostasis. // Microvascular Research.- 1968.- Vol. 1 (1).- P. 81-88.
7. Cohen S. Epidermal growth factor. // Bioscience Reports.-1968.- Vol. 16 (12) - P. 1017-1028.
8. Levi-Montalcini R. Nerve growth factor. // Physiological Reviews.- 2968 - Vol. 48 (3).- P. 534-569.
9. Beeson W. Tissue engineering, regenerative medicine, and rejuvenation. 2010: the role of adipose-derived stem cells. / W. Beeson, E. Woods, R. Agha. // Facial Plast Surg.- 2011. - Vol. 27 (4).- P. 378-387.
10. Dieckmann C. Regenerative medicine in dermatology: Biomaterials, tissue engineering, stem cells, gene transfer and beyond. / C. Dieckmann, R. Renner, L. Milkova, J. Simon. // Exp. Dermatol.- 2010.- Vol. 19.- P. 697-706.
11. Wang K. H. An ideal preparation for dermal regeneration: skin renewal growth factors, the growth factor composites from porcine platelets. / K.H. Wang, Y.P. Wu, W.C. Lo. // Rejuvenation Res.- 2012.- Vol. 15 (6).- P. 613-623.
12. Eça L. P. Autologous fibroblast culture in the repair of aging skin. / D. G. Pinto, A.M. de Pinho, M. P. Mazzett, M.E. Odo. // Dermatol Surg.-2012.- Vol. 38 (2).-P. 180-184.

Таблица
Анализ публикаций по применению PRP в терапии склеродистрофического лихена вульвы

Статья	Тип исследо-вания	Материал	Методы	Метод PRP	Результат
Casabona F., Pirano V., Vallerino V. (2012). New regenerative approach to lichen sclerosus of the vulva with adipose derived stem cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration. Plastic and Reconstructive Surgery, 129 (4), 210e-211e	Серия случаев без контроля	15женщин с гистологически подтвержденным LS. Возраст: 27–62 года. Все прошли лечение топическими ГКС без значимого эффекта	Оценка эффефкта: со слов субъективно: клинический осмотр. Объективных методов оценки не проводили	1. Забор 50 мл крови пациента. 2. Центрифугирование на 1000 об. 6 минут убирает белую тромбоцитами плазму. 3. Центрифугирование на 3000 об. 12 минут – заборы PRP – около 0,5 мл.	У всех пациентов умеренная боль в онагах в течение [0недели] после введения через 15 дней симптомы исчезли через 1 месяц. Кожа вульвы приобрела нормальный цвет, казалось более эластичной, ощущение счастья и полного исцеления было. Через 4 месяца все пациенты сообщили о полном исчезновении боли и других симптомов, анатомия казалась [шовально] нормальной. Все пациенты возобновили сексуальную активность пациентки с выраженным фброзом и открытыей простирами еще 1–2 процеудурой в онагах. Удовлетворительный результат. Наблюдение длилось от 6 до 24 месяцев
Casabona F., Pirano V., Vallerino V. (2012). New regenerative approach to lichen sclerosus of the vulva with adipose derived stem cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration. Plastic and Reconstructive Surgery, 129 (4), 210e-211e	Серия случаев без контроля	Серия случаев без контроля	Оценка эффефкта: со слов субъективно: клинический осмотр. Объективных методов оценки не проводили	Заборами крови, выполними алпосакции под анестезией, липосакцией постиницио. Жир вколот в вульву итогой 14G – 15 Vк. PRP вводили 30G иглой	Осложнений нет Через 6 часов пациенты сообщают о снижении жажды, зуда и боли Клинической кожи выглядит более эластичной, исследование влагалища было "менее болезненным". С пошедшим процеудрами положительный эффект нарастал. Часть пациентов отказалась от терапии ГКС, часть уменьшила частоту аппликаций ГКС
Behnia-Willison F., Pour N.R., Monnadi B., Willison N., Rock M., Holten I.W., Miller J. (2016). Use of platelet-rich plasma for vulvovaginal autoimmunity conditions like lichen sclerosus, Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open, 4 (1), e1124	Кортическое исследование без контроля	28 женщин. Возраст: 22–88 (средн. – 60), 26 – гистологически подтвержденный LS, 1 – сомнительный LS, 1 – LS нет. Однако у всех 28 пациентов, по данным колпоскопии, был LS. Симптомные отеки на топические ГКС. На периода исследования все, кто использовал, отказались от применения ГКС	Опрос по симптомам (зуд, дискомфорт, дискомфорт). Шкала боли – 0–10 (0 – отсутствует; 10 – максимальная). Аналитика: пациенты оценивали симптомы 27G иглой, иглой длиной 3 см. Вводили синтетический фброз. 4–5 так, чтобы разорвать рубцы и фброз. 4–5 вводили PRP, повторяя. Всего пациенты прошли 3 процедуры синтетическим фброзом 4–6 мес. Статистика: Вилкоксон-тест, сравнивали разницы симптомов: «раньше боли – больше симптомов», оценивалось наличие симптомов; «раньше боли – меньше симптомов». Проводили опросы, секундичную функцию; колпоскопия онагов. После каждой процедуры	1. 10мл крови. 2. Центрифугированием (метод не описан). 3. Анестезия алпосакцией. Проводили онаги 27G иглой, иглой длиной 3 см. Вводили синтетический фброз. 4–5 так, чтобы разорвать рубцы и фброз. 4–5 вводили PRP, повторяя. Всего пациенты прошли 3 процедуры синтетическим фброзом 4–6 мес. Изменение по опроснику статистически значимы, но тенденция к уменьшению боли	2 пациента исключили из исследования – подтверждился VIN у всех уменьшение размазов онага: у 8 из 28 полно исчезновение. Конечно пациенты с онагами меньше после лечения ($p<0,005$) Количество пациентов с симптомами меньшие после лечения ($p<0,001$) 82% перестали использовать стероиды и фброз. 4–5 вводили PRP, повторяя. Всего пациенты прошли 3 процедуры синтетическим фброзом 4–6 мес. Изменение по опроснику статистически значимы, но тенденция к уменьшению боли Болезненность после процедуры в течение 24 часов у 90% (2–3 балла из 10); у остальных – 5–7 баллов
Goldstein A.I., King M., Runels C., Gholi M., Ptau R. (2017). Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosus. Journal of the American Academy of Dermatology, 76 (1), 58–60	Кортическое исследование без контроля	15женщин с гистологически подтвержденным LS	Вторичные точки: визуальная школа жажды (VAS); школа тяжести (GA)	Контрольная биопсия через 6 недель после второй процедуры. Первая точка: 2 заселленные дерматолого-лога оценены в воспаление до и после лечения по биопсии. Вторичные точки: визуальная школа жажды (VAS); школа тяжести (GA)	Потерины в ходе наблюдения: = 2 перестали контактировать после 1й процедуры; = 1 отказалась от биопсии после лечения; 12 женщин завершили исследование; = у 7 – уменьшение воспаления по биопсии; = у 3 – без изменений; = у 2 – слабое усиление воспаления; Шкала тяжести GA – улучшение; Шкала субъективных симптомов VAS – без изменений; Побочных эффектов нет
Goldstein A.I., Mitchell L., Govind V., & Heller D. (2019). A randomized, double-blind placebo controlled trial of autologous platelet-rich plasma for intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosus. Journal of the American Academy of Dermatology, 76 (1), 58–60	RKI двойное слепое (зарегистрировано на clinicaltrials.gov)	29 пациентов с гистологически подтвержденным LS. Рандомизированы на 2 группы: A) placebo (фibrозатор) – 10 пациентов; B) 2 процедуры PRP – 19 пациентов. Выборки были однородны по возрасту, длительности LS	Заселленный дерматолого-лог-эксперт по вульве оценивал первичную конечную точку – воспаление в препараторе. Вторичная конечная точка – изменение балла по шкале CS3 тяжести LS	5 мл PRP в онаг. PRP готовили: 60 мл крови заборами, лазерной центральной Megella Autologous Platelet Separation System для отделения PRP. PRP наносился в лимфный шприц, чтобы ни в PRP, ни пациент не знали, что там находится. Дальнейший зарегистрированный побочный эффект – кровопотеря; Вызов: в данном RKI эффект PRP сравним с эффектом плацебо, требует проведения дальнейших RКИ с хорошим дизайном	Из 19 в группе PRP: = 5 – улучшение воспаления по данным гистопатологии; = у 10 – без изменений; = у 4 – усиление воспаления; Из 10 в группе плацебо: = у 5 – улучшение воспаления; = у 4 – без изменений; = у 1 – усиление воспаления; Единственный зарегистрированный побочный эффект – кровопотеря;

Продолжение таблицы на следующей странице.

Женщина 67 в постменопаузе с жалобами на зуд и жжение, уменьшение объема больших половых губ на протяжении 5 лет – диагнозом ЛС на основании биопсий склер – гистологическое исследование не проводилось	Описание слухов Короткое ис- следование Без контроля	31 пациент с ЛС: 13 мужчин, 18 женщин. Во всех случаях диагноз подтвержден гистологически. Коморбидности: 1 – спараноз; 1 – зевофагия; КПА: 1 – магнитная гравитерапия. Хашимото, атрофический гастрит. Все пациенты на временных истинах ГКС. Эффект от ГКС был нейтральным	Наблюдение 12 месяцев. До и после лечения симптомами: кинкну (фимоз, воспаление, синехии, стеноз влагалища, сращения половых губ и т.д.); симптомами (боль, жжение, зуд, диспареуния); функциональные нарушения	После 12 месяцев наблюдения: у 62% (12 человек) улучшение симптомов: (76% из них женщины), 47,5% – не наблюдалось Через 1 месяц исчезли субъективные симптомы зуда и жжения Бесценные очаги ЛС разрешились и не рецидивировали	После 2 месяцев от второй процедуры: патогенерализация – = экспандимис внешне нормальный, = восстановилась нормальная клеточность, субъективно – = отмечается исчезновение симптомов, = сексуальное желание вернулось. Улучшение подтверждается результатами опросников Вывод: многообещающий метод лечения ЛС, но ждем РКИ с хорошей методологией
Kim S.H., Park E.S. & Kim T.H. (2017). Rejuvenation using platelet-rich plasma and lipofilling for vaginal dryness and lichen sclerosus. Journal of Menopausal Medicine. 23 (1), 63	Описаные слухи Короткое ис- следование Без контроля	Короткое ис- следование Без контроля	Применено 10 пациентам с ЛС: 6 мужчин, 4 женщины. Уменьшение объема больших половых губ на протяжении 5 лет – диагнозом ЛС на основании биопсий склер – гистологическое исследование не проводилось	Использовали коммерческое устройство для приготовления PRP (SELENYL Cascade). После подготовки 4 мл PRP вводили в очаг поражения в течение 27G иглой	PRP приготовлен коммерческим набором RegenJet. Перед введением гель анестетик на 10 минут 4 мл PRP вводили в очаг поражения повторными через 2 месяца. Второй PRP готовили при помоши Cellulair Matrix Regent и получили 8 мл PRP
Franic D., Iternička Z. & Franč-Ivanšević M. (2018). Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulva lichen sclerosus in a premenopausal woman: a case report. Case Reports in Women's Health, 18, e00062	Описаные слухи	Краткосрочные осложнения (кропотодеки, комки, инфекции) не наблюдались	После 12 месяцев наблюдения: у 62% (12 человек) улучшение симптомов: (76% из них женщины), 47,5% – не наблюдалось Через 1 месяц исчезли субъективные симптомы зуда и жжения Бесценные очаги ЛС разрешились и не рецидивировали	После 2 месяцев от второй процедуры: патогенерализация – = экспандимис внешне нормальный, = восстановилась нормальная клеточность, субъективно – = отмечается исчезновение симптомов, = сексуальное желание вернулось. Улучшение подтверждается результатами опросников Вывод: многообещающий метод лечения ЛС, но ждем РКИ с хорошей методологией	Для цитирования: Игнатовский А.В., Желонкина А.О., Желонкин А.Р. Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в терапии генитальных форм склеротрофического лichen. Медицинский алфавит.2020; (6):41–46. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-41-46 For citation: Ignatovsky A.V., Zhelonkina A.O., Zhelonkin A.R. Use of autologous platelet-rich plasma in treatment of genital forms of sclerotrophic lichen. Medical alphabet.2020; (6):41–46. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-41-46

Для цитирования: Игнатьевский А.В., Желонкина А.О., Желонкин А.Р. Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в терапии генитальных форм склероатрофического лichena. Медицинский алфавит.2020; (6):41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-41-46>

For citation: Ignatovsky A. V., Zhelonkina A.O., Zhelonkin A.R. Use of autologous platelet-rich plasma in treatment of genital forms of sclerodystrophic lichen. Medical alphabet.2020; (6):41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-41-46>

Инновационные методы в лечении пациентов с атрофическими рубцами постакне

П. С. Колчева, к.м.н., соискатель кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики¹

А. М. Талыбова, к.м.н., врач-косметолог²

А. Г. Стенько, д.м.н., зав. косметологическим отделением²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

²ОАО «Институт пластической хирургии и косметологии», г. Москва

Innovative methods in treatment of patients with atrophic post-acne scars

P.S. Kolcheva, A.M. Talybova, A.G. A Stenko

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Institute of Plastic Surgery and Cosmetology; Moscow, Russia

Резюме

Атрофические рубцы после акне на лице являются широко распространенным состоянием, которое может оказать негативное влияние на качество жизни пациента. Методы коррекции рубцов после акне включают химический пилинг, дермабразию, абляционную или неабляционную лазерную шлифовку, введение филлеров и хирургические методы. В зависимости от типа и степени тяжести рубца необходим индивидуальный подход для получения удовлетворительных результатов. В статье кратко рассматривается эволюция индивидуального подхода к лечению атрофических рубцов постакне. Материал и методы. Под наблюдением находились 61 пациент с различными проявлениями постакне. Среди них 21 (34,44%) мужчины и 40 (65,57%) женщины. В зависимости от терапии пациенты были распределены на две группы и две подгруппы в зависимости от вида рубца. Эффективность оценивалась с помощью ультразвукового сканирования. Результаты. Метод RF-микроигл и фракционный фототермолиз оказывают положительное влияние на эпидермо-дермальную структуру кожи, что выражается в приближении показателей акустической плотности и толщины эпидермиса и дермы к нормальным значениям. Наиболее выраженный положительный эффект у обоих методов отмечен при коррекции гипертрофических рубцов постакне. При анализе результатов коррекции атрофических рубцов более выраженная положительная динамика наблюдалась после применения RF-микроигл.

Ключевые слова: рубцы постакне, фракционная RF-микроигольчатая терапия, лазерная терапия, фракционный фототермолиз, ультразвуковое исследование.

Summary

Atrophic scars after acne are a widespread condition that can have a negative impact on the patient's quality of life. Correction methods for acne scars include chemical peeling, dermabrasion, ablative or non-ablative laser resurfacing, filler insertion and surgical techniques. Depending on the type and severity of the scar, an individual approach is required to obtain satisfactory results. Material and methods. Under observation were 61 patients with various manifestations of post-acne. Among them 21 (34.44%) men and 40 (65.57%) women. Depending on the therapy, the patients were divided into two groups and two subgroups depending on the type of scar. Efficiency was evaluated using ultrasound scanning. Results. The RF microneedle method and fractional photothermolysis have a positive effect on the epidermo-dermal structure of the skin, which is expressed in the approximation of the acoustic density and thickness of the epidermis and dermis to normal values. The most pronounced positive effect in both methods was noted in the correction of post-acne hypertrophic scars. When analyzing the results of correction of atrophic scars, more pronounced positive dynamics was observed after the use of RF microneedles.

Key words: post-acne scars, fractional RF-microneedle therapy, laser therapy, fractional photothermolysis, ultrasound procedure.

Актуальность проблемы

Акне относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям кожи. Распространенность в популяции в подростковом возрасте варьирует от 35 до 90% [1]. Среди лиц в возрасте до 20 лет общие показатели распространенности составляют от 50,9% у женщин и 42,5% у мужчин, в возрасте 20–29 лет – до 15,3 и 7,3% в возрасте старше 50 лет [2]. Данные по распространенности симптомокомплекса постакне в значительной степени варьируют и, по данным различных авторов, составляют от 20 до 95% случаев [3, 4].

Различают следующие типы рубцов постакне: келоидные, гипертрофические и атрофические.

Атрофическое рубцевание является наиболее распространенной формой, особенно на лице [5]. Существуют различные формы атрофических рубцов постакне: V-образные (Icepick), M-образные (Rolling), U-образные (Boxcar). Но так как в клинической практике, как правило, встречается сочетание перечисленных типов рубцов, дифференциальная диагностика между ними становится весьма затруднительной [6]. Гистологически атрофические рубцы постакне представляют собой атрофию кожи и потерю коллагена, эластина и глубокой жировой клетчатки, что приводит к нисходящему натяжению эпидермиса [7].

Лечение рубцов постакне включает лазерную терапию, дермабразию, пилинг, дермальные филлеры для восполнения потерянного объема для больших очагов, хирургические процедуры. Исторически для коррекции рубцов постакне используют химический пилинг для поверхностных рубцов и дермабразию для более глубоких рубцов [8]. Нанесение трихлорусской кислоты (TCA) на кожу вызывает эпидермальный клеточный некроз и некроз коллагена в сосочковом слое до верхней сетчатой дермы в зависимости от концентрации TCA. После пилинга TCA кожа реэпителизируется, и происходит ремоделирование кожного коллагена в т-

Таблица 1
Классификация рубцов постакне

Степень тяжести	Уровень поражения	Клинические проявления	Баллы
1	Макулярный	Эритематозные, гипер- или гипопигментные плоские рубцы, не меняющие рельеф кожи, но влияющие на ее цвет	1
2	Слабый	Слабовыраженные атрофические или гипертрофические рубцы, не различимые на расстоянии 50 см и более, легко маскируемые косметикой, на подбородке у мужчин – тенью отрастающих после бритья волос, при экстрафациальной локализации – естественно растущими волосами	2
3	Средний	Умеренные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии 50 см и более, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы слаживаются	3
4	Выраженный	Выраженные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии более 50 см, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы не слаживаются	4

чение нескольких месяцев [9]. Эта методика была усовершенствована для лечения атрофических рубцов постакне с использованием метода химической реконструкции кожных рубцов (CROSS), при котором используется очаговое применение высококонцентрированного TCA (65 или 100 %) [10]. Сообщается, что метод CROSS дает высокие клинические результаты с более быстрым временем заживления и меньшей частотой осложнений [9]. Методы дермабразии также были усовершенствованы в отношении абразивного материала, однако они остаются очень зависимыми от техники проведения процедуры.

Современные методы включают абляционные или неабляционные лазерные методы. Для абляционной лазерной шлифовки кожи используют CO₂-лазер или эрбий: иттрий-алюминий-гранат. Эти лазеры избирательно воздействуют на водосодержащие ткани эпидермиса и дермы, стимулируя ремоделирование с образованием нового коллагена и эластина [11]. Лазерная шлифовка очень эффективна при лечении рубцов постакне, но длительный период реабилитации и риски потенциальных осложнений значительно ограничивают ее применение, поэтому в настоящее время эти методы уступают место неабляционной или фракционной абляционной лазерной терапии, которая стимулирует ремоделирование коллагена при минимальном разрушении эпидермиса. Фракционный фототермолиз – одна из самых вос требованных процедур в коррекции

рубцов постакне. Метод отличается тем, что поврежденные эпидермальные компоненты вытесняются кератиноцитами на боковых полях микроскопических термальных зон и отслаиваются через несколько дней, при этом эпидермальная ткань, сохраняясь между тепловыми зонами, содержит жизнеспособные клетки, способные к быстрой репликации, а роговой слой остается неповрежденным.

Первым методом, который показал, что дермальные фибробласты производят новый коллаген без повреждения эпидермиса, был импульсный лазер на красителе (PDL) длиной волны 585 нм, который воздействует на оксигемоглобин для создания термического повреждения микрососудистой системы кожи [12]. Новые неабляционные системы включают неодимовый (Nd) лазер длиной волны 1064 и 1320 нм: YAG, 1450 нм-диоды, эрбиевый лазеры длиной волны 1540 нм и системы с интенсивным импульсным светом. Эти методы сочетают эпидермальное охлаждение с более длинными волнами, которые проникают в дермальный слой, чтобы создать контролируемое тепловое повреждение. В исследованиях Nd: YAG-лазера длиной волны 1064 нм для лечения атрофических рубцов у большинства пациентов наблюдалось легкое или умеренное клиническое улучшение со значительным увеличением количества и плотности коллагеновых волокон; побочные эффекты были ограничены легкой преходящей эритемой и повышенной чувствительностью

кожи [13]. В аналогичном исследовании, сравнивающем Nd: YAG длиной волны 1320 нм и диодные лазеры длиной волны 1450 нм, было обнаружено, что оба метода были одинаково эффективными и ассоциировались с легкими или умеренными клиническими улучшениями атрофических рубцов постакне [12].

Целью использования дермальных филлеров в лечении атрофических рубцов постакне является восполнение объема. Как правило, используются коллаген или препараты гиалуроновой кислоты, однако эффект от процедуры сохраняется около 3–6 месяцев, что обуславливает необходимость повторных курсов [14]. Дермальные филлеры (гидроксиапатит кальция и инъекционная PLLA) пролонгированного действия обладают преимуществом из-за стойкости эффекта.

Трансплантация аутологичного жира доказала свою эффективность при лечении рубцов постакне и обладает преимуществом полной биосовместимости [15]. Данный метод имеет потенциал для долгосрочной коррекции, однако эффективность зависит от техники проведения процедуры.

Таким образом, на сегодняшний день коррекция рубцов постакне остается достаточно сложной задачей, в решении которой наибольшую перспективу имеют комбинированные методы.

Материал и методы

Под наблюдением находились 61 пациент с различными проявлениями

Таблица 2
Основные предикторы симптомокомплекса «постакне» (n = 61)

Предрасполагающие факторы	Абс. число	Процент
Неадекватная степень тяжести акне терапия	10	16,39
Поздно начатая терапия	21	34,43
Экскориация элементов акне	16	26,23
Конглобатные, кистозные и узловатые элементы акне	29	47,54
Симптомы постакне у ближайших родственников	33	54,10
Сочетание нескольких факторов	10	16,39

ми постакне. Среди них 21 (34,44%) мужчины и 40 (65,57%) женщин. Возраст варьировал от 18 до 26 лет. Медиана возраста составила 22,21 ± 2,55 года. При исследовании семейного анамнеза было выявлено, что у 39 (63,92%) пациентов отмечали наличие поствоспалительных явлений постакне различной степени выраженности у ближайших родственников, 14 (23%) пациентов отметили склонность к формированию гипертрофических или келоидных рубцов у родных, 34 (55,71%) пациента указали на наличие тяжелых форм акне в семейном анамнезе (табл. 1).

Были сформированы две группы, каждая из которых подразделялась на две подгруппы.

Группа 1 – пациенты с атрофическими рубцами постакне (32 человека):

- группа 1А (сравнения) – 16 пациентов, которым проводилась коррекция рубцовых деформаций методом фракционного фототермолиза;
- группа 1Б (основная) – 16 пациентов, которым проводилась терапия методом RF-микроигл.

Группа 2 – пациенты с гипертрофическими рубцами постакне (29 человек):

- группа 2А (сравнения) – 14 пациентов, которым проводилась коррекция рубцовых деформаций методом фракционного фототермолиза;
- группа 2Б (основная) – 15 пациентов, которым проводилась терапия методом RF-микроигл.

В подгруппах В проводилась фракционная радиочастотная микроигольчатая терапия (аппарат ScarLet RF; рег. уд. № РЗН 2013/269). Метод основан на механическом повреждении тканей путем введения микроигл на заданную глубину от 1,8 до 3,5 мм и дальнейшем прохождении радиочастотной волны с плотностью энергии до 185 Дж/см². Средняя температура прогрева тканей – 55–60 °C. Средняя мощность излучения – 40 Вт. Частота – 2 МГц. В зависимости от заданного режима уровень энергии варьируется от 2 до 20 Дж.

Пациенты групп 1А и 2А получали терапию методом фракционного фототермолиза с помощью аппарата Palomar Icon 1540 (Palomar Medical Technologies, США; рег. уд. № ФСЗ 2008/02106) при следующих параметрах: диаметр пятна – 10 мм, длительность импульса – 1,5 мс, плотность энергии – 6,5 Дж/см². Выполнялся один проход с 50%-ным перекрытием импульсов. В последующие сеансы плотность энергии увеличивали на 0,5 Дж/см² длительность импульса повышали до 3–6 мс. Курс лечения составлял шесть процедур раз в 4 недели. Длительность курса – 6 месяцев.

Оценку изменений в эпидермо-дермальных слоях кожи проводили на ультразвуковом сканере IU 22 фирмы Philips, работающем в режиме реального времени и оснащенным мультичастотным линейным электронным преобразователем (датчиком) с частотой колебания до 17 МГц (Германия).

Результаты исследования

Для оценки изменений эпидермо-дермальной структуры кожи под

воздействием различных физиотерапевтических методик был применен метод ультразвуковой сонографии при помощи УЗ-сканера JU-22 (Philips, Германия).

При обследовании пациентов с атрофическими рубцами (группа 1) до начала лечения было выявлено уменьшение толщины эпидермиса и дермы. Эхогенность дермы повышенна (соединительная ткань), в глубоких слоях визуализирован гиперэхогенный тяж, дифференциация на слои отсутствовала. Граница эпидермиса и дермы четкая. Эхогенность эпидермиса не изменена. Контур поверхности эпидермиса неровный, прерывистый (рис. 1, 2).

При обследовании пациентов с гипертрофическими рубцами (группа 2) отмечено выраженное увеличение толщины дермы и незначительное уменьшение толщины эпидермиса. Граница эпидермиса и дермы четкая. Дерма пониженной эхогенности, гетерогенной структуры, с большим количеством включений сниженной эхогенности с четкими контурами. Отмечено увеличение эхогенности эпидермиса (рис. 3, 4).

Как видно из табл. 2, у пациентов группы 1Б по результатам шести процедур коррекции атрофических рубцовых деформаций методом RF-микроигл было выявлено значительное снижение показателя акустической плотности эпидермиса на 53,35% (с 158,86 ± 4,25 до 74,11 ± 4,14 Дж/м³) и дермы – на 43,38% (с 15,40 ± 0,33 до 8,72 ± 0,60 Дж/м³). Положительная динамика по результатам ультразвукового сканирования наблюдалась и в группе 1А, пациенты которой получали терапию

Таблица 3

Влияние различных физиотерапевтических методов на эпидермодермальную структуру кожи у пациентов с атрофическими рубцами по результатам ультразвукового сканирования

Группа	Уровень	Параметр	До лечения (р1)	После лечения (р2)	Динамика (%)
1А	Эпидермис	Толщина (мкм)	74,62 ± 1,41**	95,32 ± 1,32**	27,74
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	156,36 ± 3,21**	122,42 ± 3,19**	-21,71
	Дерма	Толщина (мкм)	3118,62 ± 15,25*	3203,85 ± 16,46*	2,73
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	15,76 ± 0,94**	12,92 ± 0,56**	-18,02
1Б	Эпидермис	Толщина (мкм)	75,36 ± 1,61**	103,01 ± 1,10**	36,69
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	158,86 ± 4,25**	74,11 ± 4,14**	-53,35
	Дерма	Толщина (мкм)	3110,87 ± 11,35*	3615,52 ± 14,75*	16,22
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	15,40 ± 0,33**	8,72 ± 0,60**	-43,38

Примечание: р₁ – сравнение с нормой; р₂ – сравнение с показателями до лечения; * – р < 0,050; ** – р < 0,010; *** – р < 0,001.

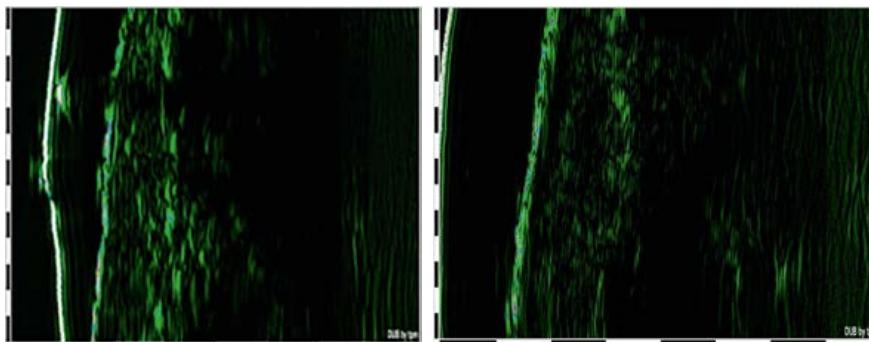


Рисунок 1. Сканограмма атрофического рубца до и после коррекции RF-микроиглами.

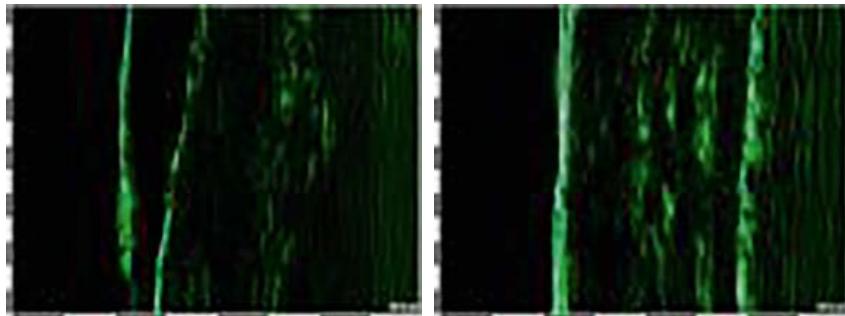


Рисунок 2. Сканограмма атрофического рубца до и после применения метода неабляционного фракционного фототермолиза.

методом фракционного фототермолиза, однако была менее выражена. Снижение акустической плотности эпидермиса и дермы в этой группе составило 21,71 и 18,02 % соответственно.

При исследовании изменения толщины эпидермиса и дермы под воздействием различных физиотерапевтических методик было выявлено, что в группе 3Б толщина эпидермиса увеличилась на 36,69 % (с 75,36 ± 1,61 до 103,01 ± 1,10 мкм), а дермы – на 16,22 % (с 3110,87 ±

11,35 до 3615,52 ± 14,75 мкм). Изменения тех же показателей в группе 1Б составило 27,74 и 2,73 % соответственно.

В результате применения методики RF-микроигл на сканограмме было выявлено выравнивание контура поверхности эпидермиса, граница эпидермиса и дермы оставалась четкой. В дерме отмечено снижение эхосигналов при нормальном их расположении, отсутствовала дифференциация на слои, гиперэхогенный тяж не определялся. Приведенные

изменения ультразвуковой картины, вероятно, свидетельствуют о частичном рассасывании рубца.

У пациентов группы 1А, получавших терапию методом неабляционного фракционного фототермолиза, была выявлена тенденция к улучшению ультрасонографической картины.

При обследовании пациентов с гипертрофическими рубцами, получавших терапию методом RF-микроигл, было выявлено увеличение толщины эпидермиса на 47,70 % (с 79,14 ± 1,13 до 116,89 ± 2,81 мкм) и уменьшение толщины дермы на 13,85 % (с 4198,83 ± 12,61 до 3617,23 ± 12,38 мкм). Изменения параметров линейных размеров ткани гипертрофического рубца у пациентов группы 2А достигли 26,22 % (с 81,32 ± 2,19 до 102,64 ± 2,33 мкм) в эпидермисе и 4,83 % (с 4150,74 ± 11,45 до 3950,39 ± 12,72) – в дерме. У пациентов группы 2Б было отмечено выраженное снижение акустической плотности. Изменение данного параметра в эпидермисе составило 40,23 % (с 97,10 ± 2,86 до 58,04 ± 2,21 Дж м³), а в дерме – 34,79 % (с 17,59 ± 1,66 до 11,47 ± 1,71 Дж м³). У пациентов, получавших терапию методом неабляционного фракционного фототермолиза, изменение данного параметра составило 16,30 % (с 99,67 ± 2,67 до 83,42 ± 2,41 Дж м³) в эпидермисе и 29,14 % (с 18,36 ± 1,55 до 13,01 ± 1,21 Дж м³) – в дерме, что также можно считать достоверно значимым результатом (табл. 3).

Таблица 4

Влияние различных физиотерапевтических методов на эпидермодермальную структуру кожи у пациентов с гипертрофическими рубцами постакне (группа 2) по результатам ультразвукового сканирования

Группа	Уровень	Параметр	До лечения (р1)	После лечения (р2)	Динамика (%)
2A	Эпидермис	Толщина (мкм)	81,32 ± 2,19**	102,64 ± 2,33**	26,22
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	99,67 ± 2,67**	83,42 ± 2,41**	-16,30
	Дерма	Толщина (мкм)	4150,74 ± 11,45*	3950,39 ± 12,72*	-4,83
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	18,36 ± 1,55**	13,01 ± 1,21**	-29,14
2Б	Эпидермис	Толщина (мкм)	79,14 ± 1,13**	116,89 ± 2,81**	47,70
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	97,10 ± 2,86**	58,04 ± 2,21**	-40,23
	Дерма	Толщина (мкм)	4198,83 ± 12,61*	3617,23 ± 12,38*	-13,85
		Акустическая плотность (Дж/м ³)	17,59 ± 1,66**	11,47 ± 1,71**	-34,79

Примечание: р₁ – сравнение с нормой; р₂ – сравнение с показателями до лечения; * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

При анализе сканограмм, полученных от пациентов обеих групп, выявлено значительное уменьшение эхогенности эпидермиса и увеличение эхогенности дермы (рис. 3, 4).

Выводы

Таким образом, по результатам ультразвукового исследования было выявлено, что и метод применения RF-микроигл, и фракционный фототермолиз оказывают положительное влияние на эпидермодермальную структуру кожи, что выражается в приближении показателей акустической плотности и толщины эпидермиса и дермы к нормальным значениям. Наиболее выраженный положительный эффект у обоих методов отмечен при коррекции гипертрофических рубцов постакне. При анализе результатов коррекции атрофических рубцов более выраженная положительная динамика наблюдалась после применения RF-микроигл.

Список литературы

1. Stathakis V., Kilkenny M., Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol.* – 1997. – 38: 115–123.
2. Collier CN, Harper JC, Cantrill WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* – 2008. – 58: 56–59.
3. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol.* – 1994. – 19: 303–308.
4. Sadick NS, Palmisano L. Case study involving use of injectable poly-L-lactic acid (PLLA) for acne scars. *J Dermatolog Treat.* – 2009. – 20: 302–307.
5. Goodman G. Post acne scarring: a review. *J Cosmet Laser Ther.* – 2003. – 5: 77–95.
6. Alam M, Dover JS. Treatment of acne scarring. *Skin Therapy Lett.* – 2006. – 11: 7–9.
7. Yug A, Lane JE, Howard MS, Kent DE. Histologic study of depressed acne scars treated with serial high-concentration (95%) trichloroacetic acid. *Dermatol Surg.* – 2006. – 32: 985–990.
8. Gentile RD. Multimodality aesthetic skin rejuvenation. *Facial Plast Surg.* – 2005. – 21: 120–130.
9. Cho SB, Park CO, Chung WG, Lee KH, Lee JB, Chung KY. Histometric and histochemical analysis of the effect of trichloroacetic acid concentration in the chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg.* – 2006. – 32: 1231–1236.
10. Lee JB, Chung WG, Kwahck H, Lee KH. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg.* – 2002. – 28: 1017–1021.
11. Chapas AM, Brightman L, Sukal S, Hale E, Daniel D, Bernstein LJ, Geronomus RG. Successful treatment of acneiform scarring with CO2 ablative fractional resurfacing. *Lasers Surg Med.* – 2008. – 40: 381–386.
12. Tanzi EL, Alster TS. Comparison of a 1450-nm diode laser and a 1320-nm Nd: YAG laser in the treatment of atrophic facial scars: a prospective clinical and histologic study. *Dermatol Surg.* – 2004. – 30: 152–157.
13. Keller R, Belda JW, Valente NY, Rodrigues CJ. Nonablative 1,064-nm Nd: YAG laser for treating atrophic facial acne scars: histologic and clinical analysis. *Dermatol Surg.* – 2007. – 33: 1470–1476.
14. Narurkar VA. Nonablative fractional laser resurfacing. *Dermatol Clin.* – 2009. – 27: 473–478.
15. Cooper JS, Lee BT. Treatment of facial scarring: lasers, filler, and nonoperative techniques. *Facial Plast Surg.* – 2009. – 25: 311–315.

Для цитирования: Колчева П.С., Талыбова А.М., Стенько А.Г. Инновационные методы в лечении пациентов с атрофическими рубцами постакне. Медицинский алфавит.2020; (6):47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-47-51>

For citation: Kolcheva P.S., Talybova A.M., Stenko A.G. Innovative methods in treatment of patients with atrophic post-acne scars. Medical alphabet.2020; (6):47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-47-51>

Лазерные и клеточные технологии в лечении больных очаговой алопецией

З.К. Бучаева, врач-дерматовенеролог, косметолог¹

П.М. Алиева, д.м.н., проф. кафедры кожных и венерических болезней²

¹ГАУ «Республиканский лечебно-консультативный центр косметологии» Минздрава Республики Дагестан, г. Махачкала

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Laser and cellular technologies in treatment of patients with focal alopecia

Z.K. Buchaeva, P.M. Alieva

Dagestan State Medical University, Republican Medical Advisory Center of Cosmetology; Makhachkala, Russia

Резюме

Очаговая алопеция (OA) является самой частой причиной потери волос, встречается приблизительно у 4,5 миллиона человек. Заболеваемость OA в структуре дерматологических заболеваний составляет приблизительно 2,1%. Перспективными в плане терапии алопеции являются низкоинтенсивная лазеротерапия и клеточные технологии. Материал и методы. В клиническом исследовании участвовало 98 пациентов с верифицированным диагнозом «очаговая алопеция» (OA). Среди них 53 (53,9%) женщины и 45 (46,1%) мужчин в возрасте от 18 до 52 лет. Пациенты получали комбинированную терапию, включающую лазероплазмолазерацию на очаги поражения и чрескожное лазерное облучение крови. Результаты исследования. Применение комбинированной лазерной терапии у пациентов с очаговой алопецией способствует купированию воспаления в очагах, росту стержневых волос и восстановлению микроэлементного состава, по данным дерматоскопии, фототрихограммы и биохимического исследования состава волос.

Ключевые слова: очаговая алопеция, низкоинтенсивное лазерное излучение, PRP-терапия.

Summary

Alopecia areata (OA) is the most common cause of hair loss, occurring in approximately 4.5 million people. The incidence of OA in the structure of dermatological diseases is approximately 2.1%. Promising in terms of the treatment of alopecia is low-intensity laser therapy and cell technology. Material and methods. The clinical study involved 98 patients with a verified diagnosis of focal alopecia (OA). Among them, 53 (53.9%) women and 45 (46.1%) men aged 18 to 52 years. Patients received combination therapy, including laser plasma therapy for lesions and percutaneous laser irradiation of blood. Results. The use of combined laser therapy in patients with focal alopecia promotes the relief of inflammation in the foci, the growth of core hair and the restoration of trace elements, according to dermatoscopy, phototrichogram and biochemical studies of hair composition.

Key words: *focal alopecia, low-intensity laser radiation, PRP therapy.*

Актуальность исследования

Очаговая алопеция (OA) является самой частой причиной потери волос, встречается приблизительно у 4,5 миллиона человек. Заболеваемость OA в структуре дерматологических заболеваний составляет приблизительно 2,1% [1, 2]. Заболевание встречается в любом возрасте и у лиц любой национальности. Хотя OA крайне редко встречается у детей до 3 лет, большинство пациентов относительно молоды: до 60% младше 30 лет, и только 20% – старше 40. Обычно гендерных различий не отмечается, однако в ряде исследований преобладали лица мужского пола в соотношении 1,4 : 1,0, при этом отмечалось более тяжелое течение OA у мужчин [3]. На сегодняшний день существование наследственности при OA подтверждается наблюдениями семейных случаев очаговой алопеции и наличием высокой конкордантности у близнецов [4]. Семейное накопление, по данным различных авторов, весьма варьирует и составляет в среднем от 4 до 24% пробандов [5]. Частота забо-

леваемости OA в семьях пациентов составляет от 10 до 20%, в сравнении с популяционными данными – в среднем 1,7%. При тяжелых клинических формах OA риск составляет 16–18%, в сравнении с легкими – 7–13%, что также подтверждает важность генетической составляющей при очаговой алопеции. Таким образом, на сегодняшний день OA рассматривается как аутосомно-доминантное заболевание с вариабельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью, варьирующей в разных семьях. Считается, что OA связана с увеличенным риском возникновения других аутоиммунных нарушений – 16% [6]. Например, красная волчанка диагностируется у 0,6% пациентов, витилиго – в 3–4%, аутоиммунные заболевания щитовидной железы в 8–28%, ревматоидный артрит – в 4,5%, атопический дерматит – в 23,3% случаев [6].

В практической медицине болезни, не угрожающие жизни пациента, недооценивают и зачастую просто считают косметическими проблемами. Потеря волос – классический пример,

однако влияние данного заболевания на качество жизни весьма существенно. Таким образом, хотя очаговая алопеция и не представляет опасности для жизни, косметические аспекты, связанные с потерей волос, оказывают отрицательное влияние на психологический статус и повседневную жизнь пациентов, в значительной степени снижая качество жизни [7, 8]. Поэтому разработка новых методов лечения пациентов с OA является актуальной.

Перспективы применения имеет низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛИ), которая обеспечивает иммунорегулирующее, противовоспалительное, вегетокорригирующее действие, улучшает микроциркуляцию и трофические процессы в тканях [9]. В то же время, благодаря тесному взаимодействию регуляторных систем организма (нервной, иммунной), НИЛИ запускает процессы адаптации в организме и положительно влияет на неспецифическую резистентность, что способствует развитию общего терапевтического эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения [9].

Таблица

Микроэлементарный состав стержневых волос у больных ОА до лечения

Материал и методы

Под наблюдением находилось 98 пациентов с верифицированным диагнозом «очаговая алопеция» (ОА). Среди них 53 (53,9%) женщины и 45 (46,1%) мужчин в возрасте от 18 до 52 лет, средний возраст составил $32,4 \pm 8,6$ года. Длительность патологического процесса варьировала от месяца до 3,5 года. Наибольшее количество пациентов было с длительностью от 1 до 2 лет – 51 (52,1%) пациент, продолжительность до года отмечалась у 24 (24,5%), более 2 лет – у 19 (19,4%) пациентов. Продолжительность заболевания менее 3 месяцев отмечалась у 4 (4,0%) пациентов. Среди триггерных факторов, которые, по мнению пациентов, стали причиной выпадения волос, наиболее часто (42,9%) отмечались стрессы или психоэмоциональные факторы, в том числе переутомление. На втором (10,2%) месте были перенесенные инфекционные заболевания. Отсутствие триггерного фактора отмечали 32,0% больных. Отягощенность по коморбидной патологии (атопический дерматит, витилиго, аутоиммунные заболевания) наблюдалась у 40,6% больных ОА ($p < 0,01$).

Пациенты получали комбинированную терапию, включающую лазероплазмотерапию на очаги поражения и чрескожное лазерное облучение крови (ЧЛОК). Протокол процедуры лазероплазмотерапии: осуществлялось лазерное воздействие без нарушения целостности кожного покрова с помощью аппарата «Узор-А-2-К» (сертификат соответствия № 4087993, 2000), длиной волны $0,86 \pm 0,05$ мкм, мощностью импульса до 30 Вт. В работе использовался режим фиксированной частоты 800 Гц, длительностью импульса 110–160 нс при импульсной мощности 4–6 Вт. Плотность потока мощности составила приблизительно 5 мВт/см². Суммарное время воздействия – 20 минут. Суммарная плотность энергии при лазероплазмотерапии не превышала 2 Дж/см². После каждого воздействия лазером проводилась PRP-терапия. Процедуры проводились два раза в неделю, на курс восемь процедур. Параметры для чрескожного лазерного облучения крови: частота ЛИ – 600 Гц, длительность импульса – 110–160 нс, импульсная мощность – 6 Вт. Плотность потока мощности – до 20 мВт/см².

Дефицит микроэлементов		Повышенное содержание микроэлементов	
Элемент	Количество пациентов, %	Элемент	Количество пациентов, %
Cu	70	Na	34
Co	41	K	28
I	36	Mn	54
Si	54	Sr	50
Ca	77	Ag	34
Fe	52	Hg	34
Zn	72	Li	28
Mg	72	Zr	23
Se	31	Cr	58
		P	58

Методика – контактная стабильная. Время воздействия – 20 минут. Сеансы ЧЛОК проводились через день, курс состоял из 10 процедур.

Эффективность проводимого лечения оценивалась с использованием специальных методов: фототрихограммы, которую проводили с помощью видеокамеры серии ARAMO SG с компьютерной программой для профессиональной диагностики в трихологии Trichoscience 1.6, Россия); биохимического исследования на микроэлементарный состав волос с помощью атомной эмиссионной и масс-спектрометрии с индукционно связанный аргоновой плазмой (АЭС-ИСП, МС-ИСП, Россия).

Весь полученный цифровой материал был проанализирован с помощью программ STATGRAF и BMDP.

Результаты исследования

Исследование патологических очагов ОА при дерматоскопии после применения лазерных и клеточных технологий подтвердило высокую эффективность комбинированной методики, что сопровождалось появлением фолликулярного рисунка в очагах выпадения волос, ростом волос – как веллусных, так и пигментированных стержневых.

Для очаговой алопеции характерными особенностями трихоскопической картины являются наличие желтых и черных точек, которые при ОА отражают тяжесть процесса, в то время как обломанные волосы и волосы в виде восклициательного знака отражают его активность (S. Inui, T. Nakajima, K. Nakagawa; 2008). Характерно повышение процента телогеновых волос, уменьшение количества аногеновых волос, большое количество миниатю-

ризованных волосяных фолликулов. Незначительный или умеренный лимфогистиоцитарный инфильтрат вокруг «наногеновых» фолликулов.

После курса комбинированной лазеротерапии на фототрихограмме отмечался рост стержневых волос в фолликулярных юнитах с диаметром волос от 55 до 67 мкм, единичные остроконечные волосы, множественные тонкие депигментированные волосы (веллусные) до 34 мкм в диаметре. Процент веллусных волос – около 20%. Одиночные волосы в пределах фолликулярных юнитов – около 10%. Признаков анизотрихоза не наблюдалось. Признаки перипиллярного воспаления отсутствовали. Также отмечалось увеличение процента волос в анагене и снижение процента телогеновых волос.

Неспецифичным, но характерным для ОА является изменение микроэлементного состава волос, при этом литературные данные носят противоречивый характер. В работе было проведено исследование состава стержневых волос из приочаговой зоны на микро- и макроэлементы (см. табл.). Для статистической обработки данных химического состава волос использовался тест χ^2 , при анализе полученных параметров достоверно значимыми были изменения, касающиеся кальция ($p < 0,05$), меди ($p < 0,05$), кобальта ($p < 0,05$), цинка ($p < 0,01$), кремния ($p < 0,05$), железа ($p < 0,01$), фосфора ($p < 0,01$), марганца ($p < 0,05$).

Приведенные в таблице данные свидетельствуют об определенном дисбалансе микро- и макроэлементарного состава волос, расположенных в при очаговой зоне. Нами

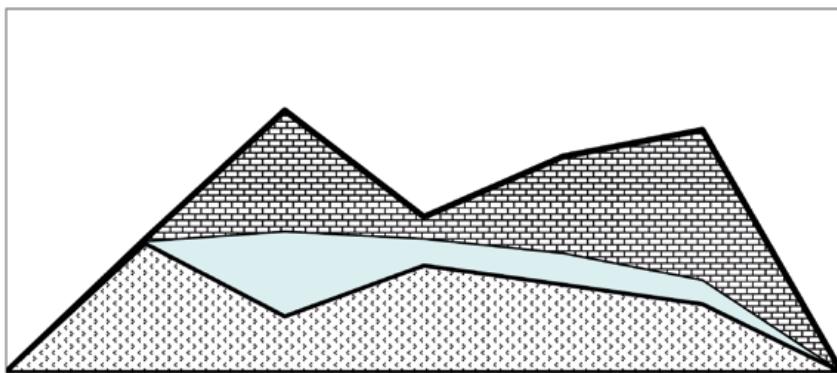


Рисунок. Влияние лазеротерапии на исходно измененные показатели химического состава волос.

была выявлена корреляционная связь между длительностью заболевания и уровнем меди и цинка, содержание которых было снижено в 2,8 и 2,6 раза у пациентов с длительностью патологического процесса более года. Активность процесса напрямую коррелировала с содержанием кремния и фосфора, количество которых было повышенено в 2,9 и 2,1 раза у пациентов в прогрессирующей стадии ОА.

После применения лазероплазмолитерапии и ЧЛОК отмечалась положительная динамика в отношении дисбаланса микроэлементов (см. рис.).

Выводы

Применение комбинированной лазерной терапии и клеточных технологий у пациентов с очаговой алопецией способствует купированию воспаления в очагах, росту стерж-

Для цитирования: Бучаева З.К., Алиева П.М. Лазерные и клеточные технологии в лечении больных очаговой алопецией. Медицинский алфавит.2020; (6):52–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-52-54>

For citation: Buchaeva Z.K., Alieva P.M. Laser and cellular technologies in treatment of patients with focal alopecia. Medical alphabet.2020; (6):52–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-52-54>

DOI: 10.33667/2078-5631-2020-6-54-60

Микротоковая терапия и ботулинотерапия у пациентов с эритематозно-телеангиэкстатическим подтипов розацеа

О. А. Егорова, врач-косметолог

ЛРКЦ «Юдино» – ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, с. Юдино, Московская область

Effectiveness of microcurrent therapy and botulinum therapy in patients with erythematous-telangiectatic subtype of rosacea

O. A. Egorova, Yudino – Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology, Yudino, Moscow Region, Russia

Резюме

В статье представлены актуальные данные по этиологии и патогенезу розацеа, перечислены эндогенные и экзогенные провоцирующие факторы. Дано патогенетическое обоснование целесообразности применения ботулотинического токсина типа А при эритематозно-телеангиэкстатическом подтипе розацеа. Проведено исследование с участием 32 пациентов с ЭТР, в ходе которого применялось комбинированное лечение – курс микротоковой терапии с последующей ботулинотерапией в мезотехнике (в двух различных разведениях). По итогам исследования был установлен выраженный клинический эффект у пациентов. Оценка результатов проводилась с помощью аналоговой шкалы VAS, а также ДИКЖ. Пришли к выводам об эффективности комбинированного применения микротоковой терапии и ботулинотерапии при эритематозно-телеангиэкстатическом подтипе розацеа и целесообразности дальнейшего изучения данного вопроса.

Ключевые слова: розацеа, эритема, телеангиэкстазия, этиология, патогенез, исследование, микротоковая терапия, ботулотинический токсин типа А, онаботулотоксин, триггерный фактор, терапия.

Summary

The article presents current data on etiology and pathogenesis rosacea, listed endogenous and exogenous provoking factors. The pathogenetic justification given of the use of botulinum toxin type A in erythematous-telangiectatic subtype rosacea. A study involving 32 patients with ETP was carried out, during which a combination treatment was used – a course of microcurrent therapy followed by botulinum therapy by mesotechnics (in two different breedings). According to the results of the study, a pronounced clinical effect was established in patients. The results were evaluated using an analog VAS scale as well as DIQL. We came to conclusions about the effectiveness of combined use of microcurrent therapy and botulinum therapy in erythematous-telangiectatic subtype rosacea and the feasibility of further study of this issue.

Key words: rosacea, erythema, teleangiectasia, etiology, pathogenesis, research, microcurrent therapy, botulinum toxin type A, onabotulotoxin, trigger factor, therapy.

невых волос и восстановлению микроэлементного состава, по данным дерматоскопии, фототрихограммы и биохимического исследования состава волос.

Список литературы

1. Dawe RS. Alopecia Areata. N Engl J Med. 2012; 367: 279–80.
2. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MD, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990–2009. J Invest Dermatol. 2013; 134: 1141–2.
3. Van der Steen P, Traupe H, Happel R. et al. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. Acta Dermatol Venereol (Stockh) 1992; 72: 373–375.
4. Стивенсон А., Дэвисон Б. Медико-генетическое консультирование. Пер. с англ. М.: Мир.– 1972.–387 с.
5. Scerri L, Pace I.L. Identical twins with identical alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 766–767.
6. Shelow W.V., Edwards Y.E., Koo J.I. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patients and family. Br J Dermatol 1992; 31: 186–188.
7. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol. 1998; 139: 846–50.
8. Alfani S, Antinone V, Mozzetta A, Di Pietro C, Mazzanti C, Stella P, et al. Psychological status of patients with alopecia areata. Acta Derm Venereol. 2012; 92: 304–6.
9. Москвин С. В. Эффективность лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2.– М.– Тверь, 2014.– 896 с.



Таблица 1
Эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на развитие и течение розацеа

Факторы			
Эндогенные			Экзогенные
Болезни желудочно-кишечного тракта	Физические		Высокие и низкие температуры, ветер, солнечное излучение, сырость
Заболевания эндокринной системы	Эмоциональные		Злость, нервозность, стресс, смущение
Заболевания ЛОР-органов	Алиментарные		Алкоголь, горячие напитки, шоколад, уксус, овощи (баклажаны, томаты), фрукты (цитрусовые, авокадо, красные сливы, изюм, бананы), некоторые морепродукты
Демодекоз			
Болезни органов дыхания	Лекарственные препараты		Наружные фторированные кортикоステроиды; вазодилататоры; никотиновая кислота; антипротекторы; препараты, снижающие уровень холестерина, и др.
Гипертоническая болезнь I-II стадии			
Заболевания мочеполовой системы	Косметические средства		Средства по уходу за кожей, содержащие алкоголь, ацетон, парфюмированные добавки, вяжущие средства, ароматические масла
Варикозное расширение вен нижних конечностей			
Заболевания опорно-двигательного аппарата			

Многочисленные дискуссии в отношении этиопатогенетических аспектов розацеа до сих пор не прояснили истинных причин возникновения дерматоза. Это обстоятельство объясняет многообразие способов лечения заболевания. Стандартная терапия зачастую не дает стойкого клинического эффекта. Из этого следует необходимость дальнейшего исследования данной патологии, а также поиска новых методов лечения и их комбинаций. Актуальной становится целесообразность применения ботулинического токсина типа A, оказывающего благоприятное воздействие не только на симптомы розацеа, но и на состояние кожи в целом. Вопрос об эффективности терапии дерматоза актуален ввиду лицевой локализации. Многие пациенты в эмоциональном плане гораздо легче переносят более тяжелые соматические патологии, связанные с внутренними системами органов, нежели розацеа. Дерматоз виден окружающим, больные комплексуют, как следствие, это может приводить к нарушениям в социальной сфере, повышенной тревожности, депрессии.

Розацеа (розовые угри, *acne rosacea*, *gutta rosacea*, *teleangiectasias faciei*, *cuperose*) – хроническое рецидивирующее заболевание, как правило, фациальной локализации, для него характерны полигенетичность и стадийное течение [1]. По различным данным, розацеа представляет собой широко распространенное забо-

левание и среди всех дерматологических диагнозов составляет от 0,5 до 5,0 % [2, 3]. Реальное число больных данной патологией значительно выше, чем указывается в официальных источниках. Несоответствие данных о частоте встречаемости дерматоза обусловлено отсутствием четких диагностических критериев, что приводит к ошибкам при проведении дифференциальной диагностики розацеа [3]. Эпидемиологической особенностью заболевания является его начало в период 30–40 лет с расцветом клинической картины к 40–50 годам. Розацеа встречается у всех рас, но преимущественно регистрируется у светлокожих женщин (60 %), а фиматозные проявления – в основном у мужчин [1, 4]. Клиническими проявлениями розацеа является центрофациальная эритема (в начале заболевания преходящая, позднее персистирующая), телеангиэкзазии, узелки, гнойнички, узлы, очаги гиперплазии сальных желез и соединительной ткани [2, 5].

Этиология розацеа весьма и весьма обширна. Исходя из литературных данных, практически любое сопутствующее заболевание какой бы то ни было системы органов может являться причиной развития дерматоза или утяжелять его течение, не говоря уже об экзогенных триггерах, которых в повседневной жизни, особенно в крупных городах, предостаточно. Эндогенные факторы сопутствуют экзогенным. В табл. 1

отражены основные провоцирующие агенты, а также фоновые заболевания, которые зачастую отмечаются у пациентов с розацеа [1, 2, 6–9]. При выборе терапии в первую очередь необходимо компенсировать сопутствующие патологии и минимизировать воздействие экзогенных факторов.

Стоит отметить связь розацеа с другими патологическими состояниями, такими как мигрени, пременопаузы у женщин, депрессия, аллергия в анамнезе, болезнь Паркинсона и др. [10, 11].

В патогенезе розацеа можно выделить изменение тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи. Причиной ангионевроза как проявления вегетососудистой дистонии являются действия как экзогенных, так и эндогенных факторов. Под их влиянием проницаемость сосудистой стенки увеличивается, барьерные функции эпидермиса ухудшаются, что приводит к появлению хорошей среды для развития и поддержания воспаления. Происходит расширение поверхностных сосудов и застой в них крови, приводящее к изменению эндотелия, далее через поврежденную сосудистую стенку в переваскулярное пространство проникают медиаторы воспаления, провоцируя образование папул и пустул [12]. При несвоевременном лечении процесс усугубляется разрастанием соединительной ткани, что приводит к грубым дефектам лица, при котором показаны радикальные методы лечения. Очень часто в па-

тологический процесс вовлекают-
ся глаза, что важно учитывать при
проведении дифференциальной ди-
агностики. Выделяют четыре подтипа
розацеа: эритематозно-телеангиэкта-
тический, папуло-пустулезный, фи-
матозный, офтальморозацеа. Важно
отметить, что в клинической практи-
ке у пациентов с розацеа отмечается
сочетание клинических проявлений,
характерное для разных подтипов,
отмечается так называемое перекры-
вание симптомов [13].

На сегодняшний день тради-
ционная терапия розацеа обладает
весьма обширным выбором препа-
ратов и методик, но универсального
и высокоэффективного метода те-
рапии нет. С каждым годом арсенал
пополняется новыми препаратами
и способами, активно ведется поиск
эффективных методов лечения ро-
зацеа. Еще несколько десятилетий
назад для борьбы с недугом дерма-
тологи назначали антималярийные
препараты, ингибиторы протеоли-
тических ферментов (ε -аминокапроновая
и мефенаминовая кислоты),
левамизол, дапсон, спиронолакто-
ном, аутогемотерапию, но все они
остались в прошлом, в настоящее
время практически не используются [14]. Для лечения применяются
медикаментозные средства общего
и местного действия, физиотерапия,
хирургическая коррекция. Сроки
и методы терапии должны подбира-
ться индивидуально в зависимости
от фонового состояния и клиничес-
ких проявлений у конкретного па-
циента, современные способы на-
ружного лечения могут эффективно
сочетаться с системной терапией
и современными косметологиче-
скими процедурами.

Основные направления терапии включают устранение провоцирую-
щих факторов, обеспечение адек-
ватного ежедневного ухода за кожей,
фотозащиту, медикаментозную те-
рапию, аппаратные методы лечения.
Приоритетными способами в выборе
стандартной терапии являются те,
которые имеют высокую доказатель-
ную базу эффективности [15]. Для
лечения ЭТПР это использование
фотозащиты, специализированной
косметики, применение бримони-

дина тартрата, лазеротерапии, IPL-
терапии, микротоковой терапии,
криотерапии.

Среди всех подтипов роза-
цеа наиболее часто встречается
I-эритеатозно-телеангиэктический
(ЭТПР), характеризующийся прили-
вами и постоянным покраснением
центральной части лица, наличием
телеангиектазий разной степени выра-
женности. ЭТПР выявляется в четыре
раза чаще, чем папуло-пустулезный.
Возможно, это связано с большей ча-
стотой обращений именно при первом
подтипе, при котором пациенты отме-
чают существенный дискомфорт [16].

Как уже говорилось выше, приме-
нение ботулинического токсина типа
А (БТА) существенно улучшает кли-
ническую картину при розацеа [17].
Его применение на фоне стандартной
терапии, имеющей высокую дока-
зательную базу эффективности, та-
кой как микротоковая терапия и ис-
пользование лечебной косметики,
может занять достойное место при
выборе методики лечения розацеа.
В общей мировой медицинской практике
применение БТА насчитывает
десятки лет, официально более чем
по 16 показаниям, еще около 100
нозологий, в том числе дерматоло-
гических, находятся в разработке для
внедрения ботулинетерапии для их
коррекции [18].

БТА способен прерывать пе-
редачу нервного импульса в аце-
тилхолиновых синапсах, а также
влиять и на другие механизмы
межклеточного взаимодействия.
Установлено, что белковая молекула
угнетает высвобождение медиаторов
нейрогенного воспаления, а также
положительно влияет на процессы
заживления ран как за счет про-
тивовоспалительного действия, так
и за счет влияния на активность
фибробластов и стимуляцию анги-
огенеза. Отмечено, что ботулиничес-
кий токсин типа А способен влиять
на экзокринные железы, что широко
применяется в дерматологической
практике [18, 19]. Стоит отметить,
что масштабных исследований
о влиянии БТА на симптоматику
розацеа не проводилось. Исходя
из отдельных литературных данных,
а также собственных исследований,

можно говорить о благоприятном
воздействии ботулинетерапии
на клиническую картину розацеа.
Данный факт подтверждает целесо-
образность дальнейшего исследо-
вания применения БТА при дерма-
тозе как отдельной процедуры, так
и совместно с другими методами,
имеющими подтвержденную дока-
зательную базу.

Использование ботулинического
токсина типа А имеет патогенети-
ческое обоснование. Установлено,
что вегетативные нарушения при
розацеа способствуют повышению
чувствительности холинерги-
ческих рецепторов, приводящих
к высвобождению медиаторов
воспаления, провоцирующих раз-
витие розацеа [20]. Ацетилхолин,
вырабатываемый нервными окон-
чаниями парасимпатических воло-
кон, влияет на органы, стимулируя
м- и н-холинорецепторы, расположенные
в протоках сальных желез
и эндотелии сосудов. Их избыточная
стимуляция приводит к следующим
последствиям: усилинию миграции
кератиноцитов, приводящей к фол-
ликулярной окклюзии; повышению
активности сальных желез; выделе-
нию нейропептида (субстанции Р),
вызывающего эндотелий зависимую
вазодилатацию; выделению важных
медиаторов воспаления; выделению
оксида азота (эндотелиальный фак-
тор релаксации, участвующий в рас-
ширении сосудов). Ботулинический
токсин типа А способен блокировать
пресинаптический выброс ацетилхо-
лина из нервной терминали перифе-
рического холинергического синапса.
Этот момент и послужил основанием
для его использования в дермато-
логии, в том числе и для лечения
розацеа. БТА способен воздействи-
вать на парасимпатическую нервную
систему, ингибировать секреторную
активность потовых и сальных желез,
стимулировать обновление керати-
ноцитов, способствовать высвобож-
ждению ацетилхолина, что в даль-
нейшем уменьшает выраженность
фолликулярной окклюзии, а также
ингибирует высвобождение эндоте-
лием оксида азота – эндотелиаль-
ного фактора релаксации, влияю-
щего на расширение сосудов кожи.

Противовоспалительное действие (уменьшение эритемы) БТА обусловлено блокировкой негативных эффектов медиаторов воспаления [19, 21].

Что касается микротоковой терапии (МТ), в лечении дерматологических нозологий, в том числе и розацеа, данный метод давно зарекомендовал себя с хорошей стороны. Эффекты, получаемые от его применения: активизация внутриклеточных метаболических процессов, лимфодренирующий, улучшение микроциркуляции, регенерирующий. МТ способна восстанавливать барьерную функцию эпидермиса при розацеа. Микротоковая терапия – метод физиотерапевтического воздействия, в основе которого лежит направленное действие на организм слабым модулированным импульсным электрическим током силой 10–600 мА, частотой 0,1–1000 Гц и напряжением 11–14 В. Отличительной особенностью аппаратов для МТ является наличие двух независимых генераторов тока различной частоты, обеспечивающих частотную интерференцию и инверсию полярности импульсов, что исключает эффект привыкания тканей к воздействию тока и увеличивает эффективность электрического импульса на 40–60% (увеличивается способность более глубокого проникновения импульса в ткани, усиливается его воздействие на мембрану клеток) [22].

Цель исследования

Разработать комбинированный метод применения микротоковой терапии и ботулинического токсина типа А у пациентов с ЭТПР на фоне стандартной наружной терапии, дать оценку эффективности, изменения качества жизни и переносимости комбинированного применения БТА и микротоковой терапии в лечении пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипов розацеа на фоне стандартной наружной терапии.

Материалы и методы

Под нашим амбулаторным наблюдением в лечебно-реабилитационном клиническом центре «Юдино» – филиале ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава

России находилось 32 пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипов розацеа.

Критерии отбора пациентов для исследования: возраст старше 18 лет; женский пол; установленный диагноз «розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтипы».

Возраст пациенток от 21 до 65 лет. Давность заболевания от 1 до 14 лет (в среднем 6 лет). Отбор пациентов женского пола был направленным в связи с преимуществом распространения данного недуга у слабого пола (4 : 1) по сравнению с сильным. Также можно отметить социальную значимость вопроса. Испокон веков проблемы, связанные с внешностью, больше затрагивают женщин – они ответственнее выполняют рекомендации и назначения доктора, реже пропускают повторные приемы, а следовательно, специалистам легче проследить динамику заболевания на фоне назначенного и проведенного лечения.

Из анамнеза пациентов, участвующих в исследовании, были установлены следующие триггерные факторы, способствующие дебюту розацеа и поддерживающие кожные проявления дерматоза: тепловые воздействия (сауна, солярий, избыточная инсоляция), нарушения диеты, стрессовые факторы. Как правило, в провоцировании розацеа участвуют несколько факторов. Кроме этого, у больных были отмечены следующие сопутствующие патологии: заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушения менструального цикла (в том числе менопауза), неврологические расстройства (микроинсульты в анамнезе, депрессии), заболевания эндокринной и сердечно-сосудистой систем, комбинация нескольких вышеупомянутых патологий.

Исходя из вышесказанного, стоит отметить, что для благоприятного прогноза любой назначенней терапии или методики необходимо соблюдать стандартные рекомендации по минимизированию или устранению провоцирующих факторов с обязательной компенсацией сопутствующих патологий.

Всем пациентам, участвующим в исследовании, был поставлен диагноз «розацеа, эритематозно-те-

леангиэктатический подтипы» на основании клинических проявлений и анамнестических данных, с учетом основных и второстепенных диагностических критериев [13, 23]. Для определения степени тяжести эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа мы использовали модифицированную визуальную аналоговую шкалу VAS [24]. По 5-балльной системе оценивали степень выраженности эритемы и телеангиэктазий, каждый симптом по отдельности, где 0 – отсутствие поражений, 1 – практическое отсутствие поражений, 2 – легкая степень поражений, 3 – умеренная степень поражений, 4 – тяжелые поражения, и 5 – очень тяжелые поражения.

Для того чтобы оценить выраженность негативного влияния розацеа на качество жизни, была использована анкета-опросник «Дermatologический индекс качества жизни» (ДИКЖ) по методу проф. Н. Г. Кочергина (2001). Исследуемым предлагалось ответить на 10 вопросов, касающихся внутреннего эмоционального фона и социальной сферы. На каждый из вопросов пациентка давала один из четырех возможных ответов, отражающих степень выраженности негативного влияния определенного фактора (очень сильно, сильно, не сильно, нет воздействия) что соответствующим образом отражалось в баллах: 3, 2, 1 и 0 соответственно. Индекс рассчитывался суммированием баллов по каждому из вопросов: от 0 до 30. Чем выше ДИКЖ, тем больше негативного влияния оказывает симптоматика розацеа на качество жизни пациента, и наоборот, снижение индекса в процессе или после лечения означает улучшение качества жизни больного. Взяя за 100% исходное количество баллов конкретного пациента, по результатам лечения можно оценить падение индекса в процентах.

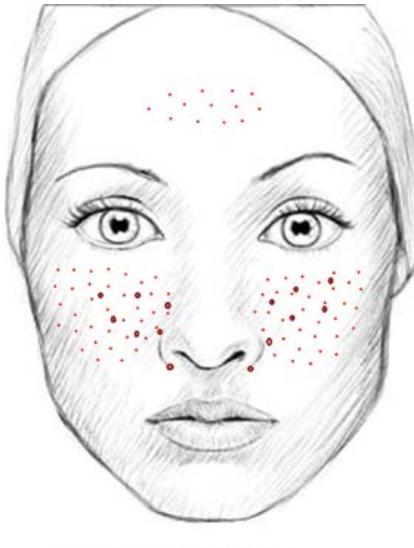
До исследования пациенты получали различную терапию – как местную, так и системную. Результаты лечения не всегда означали хорошие результаты, а после окончания курса терапии отмечали быстрое возвращение исходной клинической картины, в отдельных случаях – даже обострение процесса.

Таблица 2
Схема разведения и дозы онаботулотоксина (100 ЕД) для лечения ЭТПР

Разведение онаботулотоксина (100 ЕД)	Шприцы	
	U 100, 1 мл, 50 делений	U 100, 0,5 мл, 100 делений
8 мл 0,9% NaCl (разведение 1 : 4)	2 деления (0,5 ЕД препарата) на вкол, шаг 0,5–1,0 см ² , папульно. Диффузное инъектирование в зоне эритемы, общая доза токсина 30,0–37,5 ЕД	
2 мл 0,9% NaCl, стандартное разведение		1 деление (0,5 ЕД препарата) на вкол, папульно. Локальное инъектирование в зону телеангиэкзазии, общая доза токсина 10–20 ЕД

Во время нашего исследования испытуемым были назначены устранение или минимизация провоцирующих факторов, диета (ограничение острого, соленого, жирного, жареного, алкоголя), ежедневный уход за лицом с использованием специализированных средств для чувствительной кожи, способных восстанавливать барьерные функции (Сетафил, зарегистрированный на территории РФ), а также защита от солнца с SPF-фактором. Всем исследуемым были назначены комбинированное применение микротоковой терапии на аппарате Biolift 8806 (BH-8806) Gezatone в режиме нормализации и восстановления тканей, 10 процедур три раза в неделю с последующим инъектированием онаботулотоксина типа А в мезотехнике дозой 30–50 ЕД, подобранный с учетом выраженности клинических проявлений.

Мезотехника представляет собой внутрикожное (поверхностное) введение ботулинического токсина типа А малыми дозами, малым шагом (каждые 0,5–1,0 см²), часто (в большое количество точек). На основании предыдущих исследований, а также опираясь на опыт применения БТА для лечения розацеа зарубежными коллегами, была разработана схема применения онаботулотоксина типа А для коррекции эритематозно-телеангиэкзатического подтипа дерматоза в текущем исследовании [17, 25, 26]. При стандартном разведении в 1 мл готового препарата содержится 50 ЕД токсина, для методики в рамках нашего исследования препарат онаботулотоксина типа А (флакон 100 ЕД, сухое вещество) восстанавливается 8 мл 0,9% NaCl, в 1 мл готового препарата находится 12,5 ЕД токсина. Для удобства выполнения и расчета



- точка вкола, обработка эритемы, 0,5ЕД БТА -2 деления шприца U100, 1мл, разведение 1:4
- точка вкола, обработка телеангиэкзазии, 0,5ЕД БТА -1 деление шприца U100, 0,5мл, стандартное разведение

Рисунок 1. Примерная схема инъекций БТА при ЭТПР, доза – 42 ЕД.

единиц препарата мы использовали инсулиновые шприцы с несъемными иглами объемом 1 мл (U 100, 1 мл, 50 делений), в одном делении которого содержится 0,25 ЕД препарата, на вкол необходимо 0,5 ЕД токсина (два деления).

Техника ботулинетерапии при ЭТПР в рамках данного исследования: после проведенной аппликационной анестезии для коррекции эритематозно-телеангиэкзатических очагов мы применяли в среднем 30–50 ЕД ботулотоксина типа А, из них 30,0–37,5 единиц (три шприца U 100, 1 мл) – диффузная обработка эритематозного очага по 0,5 ЕД (два деления шприца U 100, 1 мл) на вкол папульной техникой с шагом 0,5–1,0 см² так, чтобы проработать все пораженные участки лица. Игла – под

углом 30–45 градусов к поверхности кожи. На обработку телеангиэкзазий (особенно крупнокалиберных) мы использовали дополнительную технику – помимо вышеописанной, применяли от 10 до 20 ЕД токсина в стандартном разведении (на 100 ЕД препарата 2 мл 0,9% NaCl), по 0,5 ЕД на вкол в область телеангиэкзазии (одно деление инсулинового шприца с несъемной иглой U 100, 0,5 мл), количество инъекций при дополнительной технике зависело от количества и калибра сосудистых образований. В табл. 2 описаны схема разведения и дозы онаботулотоксина (флакон 100 ЕД), применяемые для лечения эритематозно-телеангиэкзатического подтипа розацеа. Важно отметить особенность техники введения препарата: она должна быть максимально поверхностной, до побеления тканей и просачивания микродоз препарата через поры, чтобы минимизировать риск затрагивания мимической мускулатуры. На рис. 1 отражена примерная схема микроинъекций ботулинического токсина типа А, общая доза – 42 ЕД, двумя техниками (различное разведение токсина).

Течение эритематозно-телеангиэкзатического подтипа розацеа может носить генерализованный характер, когда зона поражения не ограничивается центральной частью лица, а затрагивает большие поверхности, отмечаются множественные, крупные телеангиэкзазии. В этом случае дозы БТА могут быть увеличены, главным остается тщательная проработка всей зоны поражения.

Эффективность комбинированного метода применения микротоковой терапии с последующей ботулинетерапией оценивалась до лечения, после курса микротоковой терапии, через 2 недели после применения БТА, через 1, 3, 5

Таблица 3

Оценка выраженности и эффективности клинических проявлений ЭТПР после комбинированного применения микротоковой терапии и ботулиноптерапии во временному интервале

	До лечения (баллы)	После курса микротоковой терапии	Через 2 недели после БТА (баллы)	Через месяц после БТА (баллы)	Через 3 месяца БТА (баллы)	Через 5 месяцев после БТА (баллы)
Эритема	4,5	3,9	2,1	1,7	2,6	3,9
Телеангиэктазии	3,3	3,1	1,9	1,8	2,0	2,9
Эффективность, %		Э – 13% Т – 6%	Э – 53% Т – 42%	Э – 62% Т – 45%	Э – 42% Т – 39%	Э – 13% Т – 12%

месяцев после инъектирования токсина при помощи шкалы VAS, как указано выше. Оценка выраженности негативного влияния розацеа на качество жизни при помощи ДИКЖ фиксировалась до лечения, после курса микротоковой терапии, через 2 недели после применения БТА, через 1, 3, 5 месяцев после процедуры ботулиноптерапии. Учитывая хорошую переносимость микротоковой терапии пациентами [22], возникновение побочных явлений и реакций учитывали только после инъектирования онаботулотоксина, оценивали по 4-балльной шкале: 1 – отсутствие побочных реакций; 2 – побочные реакции, не требующие медицинского вмешательства; 3 – побочные реакции, требующие назначения препаратов для их устранения; 4 – сильные побочные реакции, исключающие повторное использование метода.

Результаты и обсуждение

В результате исследования нами была отмечена выраженная положительная динамика на симптоматику розацеа после комбинированного применения микротоковой терапии и ботулиноптерапии у 30 из 32 пациентов (93,75%). Выраженность эритемы и телеангиэктазий после курса микротоковой терапии снизилась на 13 и 6 % соответственно, дальнейшие улучшения фиксировались через 2 недели и месяц после инъектирования БТА. Средний балл при оценке эритемы у исследуемых пациентов до проведенного комбинированного метода составил 4,5 балла, средний балл при оценке телеангиэктазий – 3,3 по шкале VAS. Дальнейшая оценка эффективности лечения описана в табл. 3.

На рис. 2 отражена визуальная картина динамики симптоматики у пациентов с ЭТПР (баллы по шкале VAS) после применения комбинированного метода лечения, описанного выше.

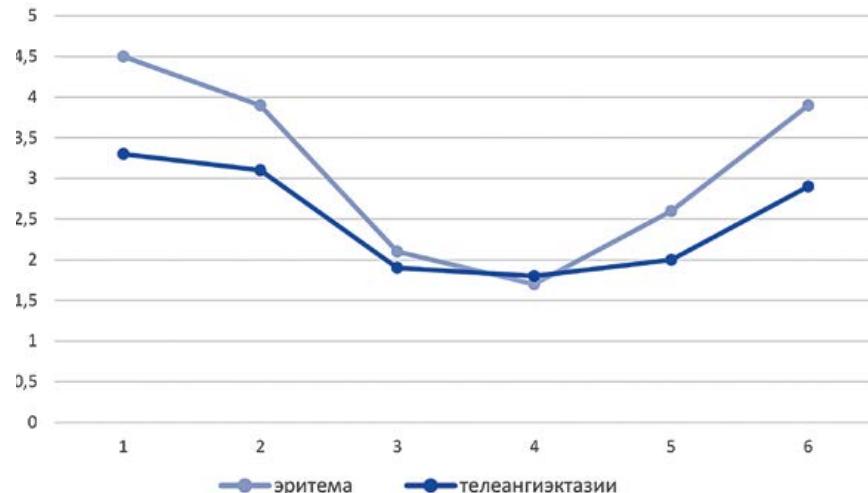


Рисунок 2. Динамика симптомов при ЭТПР после комбинированного метода лечения.

Исходя из данных можно судить о благоприятном воздействии испытуемого комбинированного метода на симптоматику ЭТПР – клинический эффект начал проявляться уже после курса микротоковой терапии, а после инъектирования проблемных зон ботулотоксином пик улучшения приходился на месяц после инвазивной процедуры (7 недель от начала исследования). Стоит отметить постепенно нарастающий положительный эффект терапии. Период до 3–4 месяцев с момента начала лечения является клинически компенсированным, испытуемые были удовлетворены проведенным лечением, далее происходило постепенное возвращение кожной симптоматики. На момент последнего осмотра (5 месяцев после ботулиноптерапии, в среднем 6 месяцев после применения комбинированного метода) отмечалось небольшое улучшение по сравнению с показателями баллов по шкале VAS до начала испытуемого метода.

Оценка выраженности негативного влияния розацеа на качество жизни при помощи ДИКЖ фиксировалась в том же временном интервале, что и VAS: до лечения, после

курса микротоковой терапии, через 2 недели после применения БТА, через 1, 3, 5 месяцев после процедуры ботулиноптерапии. Ниже, на рис. 3, отражена динамика изменения индекса ДИКЖ (в процентах) по результатам лечения во времени интервале, среднее исходное количество баллов для всех испытуемых принято за 100 %. Согласно опросу среднее значение суммы баллов для всех испытуемых составляло 24 (100 %), после курса микротоковой терапии – 21, через 2 недели после ботулиноптерапии – 13, через месяц – 10, через 3 месяца – 12, через 5 месяцев – 17.

Из данной информации следует вывод о благоприятном влиянии терапии на качество жизни пациентов: на последнем визите (около 6 месяцев от начала исследования) эффективность влияния на качество жизни составила 29 % от исходного показателя, через месяц после инъекций ботулотоксином этот показатель достигал максимума – 58 %. Мы высоко оценили влияние терапии на качество жизни пациентов.

По поводу развития побочных реакций, следует отметить, что в ос-

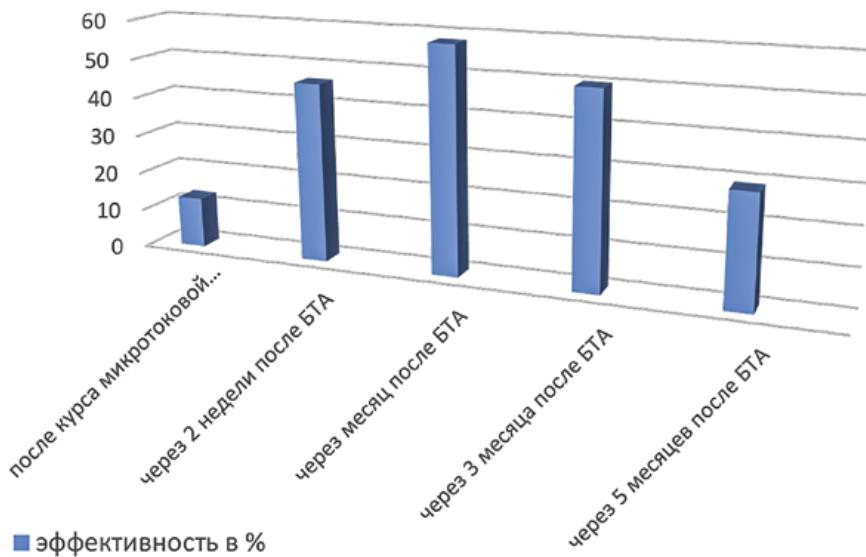


Рисунок 3. Эффективность (в процентах) влияния исследуемого комбинированного метода для лечения пациентов с ЭТПР на качество жизни.

новном инъекции БТА переносятся хорошо, с небольшим риском развития побочных действий. Среди нежелательных явлений были зарегистрированы болезненность во время проведения процедуры, головная боль, парестезии в зоне инъектирования, временное обострение заболевания (усиление эритемы в ответ на механическое раздражение). Оценка производилась по 4-балльной шкале, как описано выше. Два балла (побочные реакции, не требующие медицинского вмешательства) были отмечены у 11 пациентов, остальные испытуемые жалоб не предъявили, у них было отмечено по одному баллу (отсутствие побочных реакций). Следовательно, можно говорить о безопасности и хорошей переносимости метода ботулинотерапии, а также выбранной дозе препарата при лечении розацеа. По итогам наблюдения, от начала применения комбинированного метода лечения до последней оценки результатов, все пациенты отметили хороший результат терапии, наблюдалось сокращение числа приливов, уменьшение выраженности эритемы, в отдельных случаях вплоть до ее регресса – сокращение площади и количества телеангиэктазий. Помимо всего, пациенты также отметили улучшение качества кожи, сокращение морщин,

выравнивание рельефа кожи лица, что, безусловно, повышает качество жизни пациентов.

Из вышесказанного следует, что комбинированное применение микротоковой терапии и ботулинического токсина типа А является безопасным и эффективным методом для лечения эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа и может быть рекомендовано для терапии данной патологии. Из недостатков метода можно отметить непродолжительный эффект от терапии, отсюда следуют выводы о необходимости дальнейшего изучения применения онаботулотоксина для лечения пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипов розацеа как отдельной методики, так и в комбинации с другими способами лечения, для достижения стойкого клинического эффекта.

Список литературы

- Потекаев Н. Н. Розацеа / Н. Н. Потекаев. – М.: БИНОМ, 2000. – 144 с.
- Левончук Е. А. Розацеа, клиника, диагностика, лечение: учебно-методическое пособие / Е. А. Левончук. – Минск: БелМАПО, 2006. – 26 с.
- Перламутров Ю. Н. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии розацеа / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, В. Ш. Сайдамиева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 73–79.
- Адаскевич В. П. Акне вульгарные и розовые / В. П. Адаскевич. – М.: Медицинская книга, 2005. – 160 с.
- Перламутров Ю. Н. Дифференциальная диагностика и принципы терапии розацеа / Ю. Н. Перламутров, К. Ольховская // Эстетическая медицина. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 189–197.
- Иконникова Н. А. Представление о воспалительной патофизиологии розацеа / Н. А. Иконникова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2005. – № 2. – С. 29–31.
- Millikan L. The proposed Inflammatory Pathophysiology of Rosacea: Implications for Treatment // J. SKINmed. – 2003; 2 (1): 43–37.
- Акилов О. Е. Особенности иммунного ответа у больных дерматозами, осложненными тяжелой инвазией антропофильных клещей рода Demodex / О. Е. Акилов // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 1. – С. 43–47.
- Тарасенко Г. Н. Роль патологии пищеварительного тракта и печени в патогенезе розацеа / Г. Н. Тарасенко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 1. – С. 52–54.
- Spoendlin J., Schneider C., Jick S. S. et al. Migraine in patients with rosacea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 199–200.
- Alexander Egeberg, Peter Riis Hansen, Gunnar H. Gislason, Jacob P. Thyssen. Exploring the Association Between Rosacea and Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, 2016.
- Steinbock M., Schmelz M., Schauber J. Facial erythema of rosacea—aetiology, different pathophysologies and Treatment Options. *Acta Derm Venereol*. 2015. Dec 30.
- Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinstein A., Odom R. (2002) Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 46 (4): 584–7.
- Курдина М. И. Розацеа (часть 2. Лечение) / М. И. Курдина // Эстетическая медицина. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 62–66.
- Круглова Л. С., Мурашкин Н. Н., Стенько А. Г., Агафонова Е. В. Рекомендации по применению ивермектина и бримонидина тартрата при различных подтипах розацеа. Москва, 2018.
- Del Rosso J. Q., Gallo R. L., Tanghefti E. et al. An evaluation of potential correlation between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis* 2013; 91 (Suppl 3): 1–8.
- Yuraitis M., Jacob C. I. Botulinum toxin for the treatment of facial flushing. *Dermatol Surg* 2004; 30 (1): 102–104.
- Durham P. L., Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: Implications for migraine therapy. *Headache* 2004; 44: 35–42.
- Bansal C., Omlin K. J., Hayes C. M., et al. Novel cutaneous uses for botulinum toxin type A. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 268–272.
- Мимов А. В. Комбинированное применение импульсного лазерного излучения и ультразвукового воздействия в лечении больных розацеа. Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. 2013.
- Yosipovitch G., Reis J., Tur E., et al. Sweat secretion, stratum corneum hydration, small nerve function and pruritus in patients with advanced chronic renal failure. *Br J Dermatol* 1995; 133: 561.
- Потекаев Н. Н., Демидова А. М., Шугинина Е. А. Вестник эстетической медицины. 2010. – Т. 9 – № 3. – С. 6–12.
- Schwab V. D., Sulk M., Seeliger S. (2011) Neuropathological and Neuroimmune Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc*, Vol. 15, No 1, pp. 53–62.
- Scott J., Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2 (2): 175–184.
- Егорова О. А. Применение ботулинического токсина типа А у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипов розацеа. Медицинский алфавит. 2019; 2 (26): 100–104.
- Bharti J., Sonthalia S., Jakhar D. Mesotherapy with botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *May* 19, 2018.

Для цитирования: Егорова О. А. Микротоковая терапия и ботулинотерапия у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипов розацеа. Медицинский алфавит. 2020; (6):54–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-54-60>

For citation: Egorova O.A. Effectiveness of microcurrent therapy and botulinum therapy in patients with erythematous-telangiectatic subtype of rosacea. Medical alphabet.2020; (6):54–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-54-60>



Комбинированный метод консервативного лечения трофических язв венозного генеза

Т.И. Стрелкович, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Combined method of conservative treatment of trophic venous ulcers

T.I. Strelkovich

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Статья содержит сведения о комбинированном методе консервативного лечения трофических язв венозного генеза с использованием в дополнение к стандартному лечению фототерапии полихроматическим поляризованным излучением и импульсной индукционной магнитотерапии. В статье представлено клиническое исследование эффективности данной методики на группе из 14 пациентов с венозными трофическими язвами.

Ключевые слова: венозные трофические язвы, полихроматическое поляризованное излучение, магнитотерапия.

Summary

This article provides information about the combined method of conservative treatment of venous trophic ulcers, using phototherapy with polychromatic polarized radiation and pulsed induction magnetotherapy in addition to the standard treatment. The article presents a clinical study of the effectiveness of this method in a group of 14 patients with venous trophic ulcers.

Key words: venous trophic ulcers, polychromatic polarized radiation, magnetotherapy.

Трофические язвы представляют собой длительно не заживающие раневые дефекты кожи, резистентные к проводимому лечению, возникшие в результате внешних или внутренних причин, или их сочетания. Венозные трофические язвы возникают вследствие хронического прогрессирующего нарушения венозного оттока из нижних конечностей. По статистике, трофические язвы осложняют течение хронической венозной недостаточности в 15–18% случаев и наблюдаются у 1–2% трудоспособного населения, у пациентов старше 65 лет частота встречаемости достигает 4–5% [1, 2].

В настоящее время существует большое количество методов консервативного лечения трофических язв, которые используются как в сочетании с хирургическими методами, так и при невозможности использования последних (например, у пациентов пожилого и старческого возраста). Однако, по данным зарубежных авторов, большинство язв рецидивирует в течение 2 месяцев после выписки из стационара, причем вне зависимости от метода лечения и первоначальной причины изъязвления [3].

Широкая распространенность, длительное течение, частое рецидивирование, временная утрата или снижение трудоспособности, инва-

лизация, существенное ухудшение качества жизни пациентов заставляют рассматривать лечение венозных трофических язв как значимую междисциплинарную проблему и искать новые высокоэффективные и при этом широкодоступные способы лечения [4]. В настоящее время оптимальным вариантом терапии считается комбинация оперативных и консервативных методов лечения, режима компрессионной терапии и физиотерапевтических процедур с учетом течения заболевания, стадии раневого процесса и наличия осложнений [5, 6].

Медикаментозное лечение трофических язв включает широкий спектр препаратов как общего, так и местного действия: средства, улучшающие периферическое кровообращение; антибиотики и антимикотики; производные нитроimidазола (с учетом чувствительности микрофлоры); десенсибилизирующие средства; антигистаминные препараты; венотоники; антикоагулянты непрямого действия. Основным моментом успешного медикаментозного лечения данной патологии является устранение венозной гипертензии, которая признана основной причиной развития язвенных дефектов.

Немаловажное значение в лечении трофических язв имеет рациональное применение наружных средств с учетом стадии язвенного процесса, сопут-

ствующих осложнений, возможной антибиотикорезистентности флоры, а также индивидуальной переносимости препаратов. Поиск новых эффективных ранозаживляющих средств всегда остается актуальным вопросом медицинской практики.

В комплексной реабилитации больных с повреждением кожного покрова большое значение имеют физиотерапевтические методы лечения, значительно улучшающие репаративную и противовоспалительную составляющую терапии и ускоряющие процессы заживления. В дерматологии одним из наиболее распространенных методов физиотерапии является светолечение. В частности, перспективным, безопасным и патогенетически обоснованным в вопросе ранозаживления методом считается применение полихроматического поляризованного излучения (ППИ) в волновом диапазоне 480–3 400 нм с низкой энергией излучения – плотность 2,4 Дж/см², удельная мощность 40 мВт/см²), что обеспечивает достаточно глубокое проникновение в кожу при минимальном нагревании [7, 8]. Основу лечебного действия ППИ составляют селективное поглощение его компонентов различными хромофорами кожи в очаге воздействия, избирательная активация молекулярных комплексов биологических тканей,

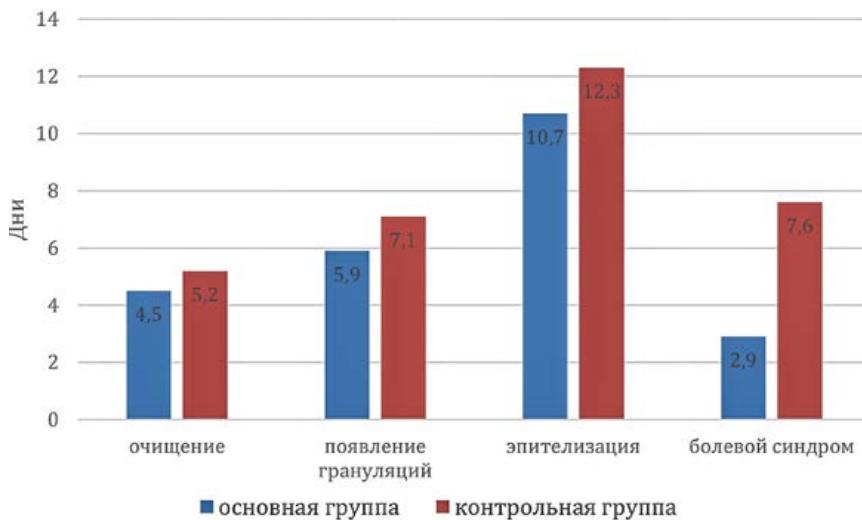


Рисунок 1. Динамика течения раневого процесса в зависимости от применяемого метода лечения.



Рисунок 2. Распределение пациентов относительно степени заживления язвы к концу 14-х суток наблюдения.

повышение их биоэлектрического потенциала, усиление процессов метаболизма, изменение физико-химических свойств клеточных мембран, что приводит к стимуляции пластических процессов. Кроме того, ППИ усиливает локальный кровоток, что улучшает трофическую и лимфодренажную функции, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов, обладает умеренным иммуномодулирующим действием, улучшает адаптивные свойства организма. Мягкое согревающее действие ППИ способствует более глубокому проникновению активных ингредиентов топических средств [9]. Применение такого излучения у пациентов с трофическими язвами патогенетически оправданно и клинически целесообразно.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 14 пациентов (средний возраст: $60,2 \pm 1,6$ года) с венозными трофическими язвами. Среди них 9 (64,3%) женщин и 5 (35,7%) мужчин. Патологический процесс носил преимущественно асимметричный характер, очаги располагались на одной нижней конечности, у 4 больных – на обеих нижних конечностях. Клиническая картина была представлена единичными или множественными очагами (до двух) с локализацией в области голеностопных суставов, голени. Средняя площадь язвенных дефектов составила $1,7 \pm 0,5$ см². Все пациенты получали компрессионную терапию и комплексное медикаментозное лечение, соответствующие стандартам при

данной патологии; наружная терапия включала в себя ежедневный щадящий туалет язвы с использованием физиологического раствора, аппликацию на окружающие язвенный дефект ткани комбинированного топического средства, содержащего офлоксацин, метилурацил, лидокаин, и наложение асептической повязки. Основная группа (7 человек) получала дополнительно физиотерапевтическое лечение, которое включало фототерапию поляризованным полихроматическим светом с эмиссией в диапазоне 480–3400 нм (степень поляризации более 95% в эмиссии на 590–1550 нм; аппарат «Биоптрон-2», Швейцария). Расстояние при экспозиции – 10–12 см, перпендикулярно язвенной поверхности; длительность облучения – 6 минут на поле; суммарное время одной процедуры не превышало 15 минут. Курс составил 14 процедур. Также в лечение был включен курс из 10 процедур импульсной индукционной магнитотерапии, длительность процедуры составляла 10 минут, частота следования серий импульсов – 30 в минуту, интервал между импульсами в серии – 10 мс, интенсивность магнитного поля – 0,5–0,75 Тл. Критериями эффективности применения комбинированного лечения выступали уменьшение размеров язвы, сроки очищения язвы и появления грануляций, сроки эпителизации, динамика выраженности болевого синдрома. В ходе исследования учитывались показатели дерматологического индекса GS, индекса VAS боли, индекса качества жизни (ДИКЖ). Кроме того, исследовалось состояние гемодинамики в микроциркуляторном русле в очаге поражения до и после терапии методом лазерной доплеровской флуориметрии (ЛДФ).

Результаты исследования.

Исследование микроциркуляции в очагах поражения посредством ЛДФ показало наличие изменений спастического характера с явлениями гипертонуса в артериолах, увеличением давления в венулах и застойными явлениями на капиллярном уровне, что, по сути, свидетельствует о нарушениях в активных и пассивных механизмах микроциркуляции. После комбинированного

применения ППИ и импульсной индукционной магнитотерапии у пациентов контрольной группы наблюдалось значимое улучшение гемодинамических показателей на уровне различных отделов микроциркуляторного русла, что позволяет сделать вывод об эффективности метода в вопросе восстановления трофики тканей.

Время достижения стадии эпителизации язвенной поверхности в основной группе составило 10,7 ± 1,5 дня. К этому времени вся язвенная поверхность была покрыта чистыми ярко-красными сочными грануляциями с высокой адгезивностью. Заживление трофических язв к концу курса физиотерапии было достигнуто у 43,2% больных в основной группе и у 30,2% – в контрольной. В контрольной группе у 33,4% пациентов эпителизация составила менее 75%, в то время как в основной группе – у 17,2%.

Для цитирования: Стрелкович Т. И. Комбинированный метод консервативного лечения трофических язв венозного генеза. Медицинский алфавит. 2020; (6):61–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-61-63>

Со 2-х суток после начала терапии у 52% пациентов основной группы отмечали уменьшение болевого синдрома, полное купирование болевого синдрома по окончании курса лечения зафиксировали у 78% больных. В контрольной группе к окончанию курса терапии (на 14-е сутки) купирование болевого синдрома наблюдалось в 57,6% случаев.

Нежелательных побочных эффектов в процессе лечения не наблюдалось.

Таким образом, очевидна клиническая эффективность комплексного подхода в лечении венозных трофических язв и купировании болевого синдрома.

Список литературы

- Золотухин И. А., Богачев В. Ю. Топические средства в лечении хронических заболеваний вен. Справочник поликлинического врача. – 2007; 4: 87–90.
- Wagner F. W. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic and dysvascular foot problems. In: The American Academy of Orthopaedic Surgeons instructional course lectures. St. Louis: Mosby Year Book; 1979: 143–65.
- Reeder S., de Roos K. P., de Maeseneer M., Sommer A., Neumann H. A. Ulcer recurrence after in-hospital treatment for recalcitrant venous leg ulceration. Br. J. Dermatol. 2013; 168 (5): 999–1002.
- Yavuz C., Demirtas S., Guclu O., Karahan O., Yazici S., Caliskan A., Mavitas B. An alternative therapy for recurrent stasis ulcers in chronic venous insufficiency: venocuff. Case Rep. Vasc. Med. 2012; 2012: 315147. DOI: 10.1155/2012/315147.
- Богданец А. И. Венозные трофические язвы. Возможности современной флебологии в решении старой проблемы. // Русский медицинский журнал.– 2010.– № 17.– С. 1060–4.
- Богачев В. Ю., Богданец А. И., Кириенко А. И., Брюшков А. Ю., Журавлева О. В. Местное лечение венозных трофических язв // Consilium Medicum.– 2001.– № 2.– С. 45–50.
- Круглова А. С., Понич Е. С., Левшин Р. Н. Полихроматический поляризованный свет: опыт применения при хронических дерматозах.– 2015.– № 6.– С. 76–82.
- Aragona SE, Grassi FR, Nardi G, Lotti J, Mereghetti G, Canavesi E, Equizi E, Puccio AM, Lotti T. Photobiomodulation with polarized light in the treatment of cutaneous and mucosal ulcerative lesions. J Biol Regul Homeost Agents. 2017 Apr-Jun; 31 (2 Suppl. 2): 213–218.
- Самойлова К. А. Механизмы противовоспалительного, иммуномодулирующего, ранозаживляющего и нормализующего обмен веществ действия света прибора «Биоптрон». Вестник СурГУ. Медицина.– № 4, 2010.– С. 119–126.

For citation: Strelkovich T.I. Combined method of conservative treatment of trophic venous ulcers. Medical alphabet.2020; (6):61–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-61-63>

DOI: 10.33667/2078-5631-2020-6-63–65



Микробиологическая картина онихопатий у больных псориазом

И. С. Максимов, ассистент кафедры кожных и венерических болезней
Н. Г. Кочергин, д.м.н., проф. кафедры кожных и венерических болезней
В. С. Новоселов, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней
Ж. С. Дитмарова, к.м.н., врач-бактериолог межклинической лаборатории
Д. И. Ушакова, студентка кафедры кожных и венерических болезней

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Microbiological picture of onychopathy in psoriatic patients

I.S. Maximov, N.G. Kochergin, V.S. Novoselov, Z.S. Ditmarova, D.I. Ushakova
First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить встречаемость онихомикоза и бактериальную обсемененность онихопатий у больных псориазом. Материал и методы. В исследование было включено 86 пациентов с псориазом кожи и измененными ногтевыми пластинами или с изолированным псориазом ногтей. Пациентам проводился комплекс лабораторных исследований пораженных ногтевых пластин, включающий прямую микроскопию с 20% КОН, микологический посев на среду Сабуро с хлорамфениколом и циклогексимидом, бактериологический посев с идентификацией с помощью масс-спектрометра MALDI-TOF. Результаты исследования. Из 86 пациентов у 27 (31,4%) были диагностированы онихомикоз (КОН – положительный результат или КОН – отрицательный результат с положительным результатом на дерматофиты при культуральном исследовании). Из 27 пациентов с онихомикозом у 9 он был вызван патогенными грибами, у 18 – условно патогенными грибами. Из 54 пациентов с псориазом ногтей 9 (16,7%) имели онихомикоз, у 3 были обнаружены дерматофиты, у 6 – условно патогенные микромицеты. Всего было проведено 97 микробиологических исследований у 86 пациентов, при которых были обнаружены следующие микрорганизмы: *Staphylococcus caprae* – 28 штаммов, *Staphylococcus lugdunensis* – 26,

Summary

Objective. To evaluate the incidence of onychomycosis and bacterial contamination of onychopathy in patients with psoriasis. Material and methods. The study included 86 patients with skin psoriasis and abnormal nail plates or isolated nail psoriasis. Patients nail plates examined in laboratory using direct microscopy with 20% KOH, mycological culture Sabourauds Dextrose Agar with chloramphenicol and cycloheximide, and bacteriological culture with identification using the MALDI-TOF mass spectrometer. Results. Out of 86 patients, 27 (31.4%) had onychomycosis (KOH-positive or KOH-negative with a positive result for dermatophytes in a culture study). Of the 27 patients with onychomycosis, 9 caused by pathogenic fungi, and 18 caused by opportunistic fungi. Of the 54 patients with nail psoriasis, 9 (16.7%) had onychomycosis, 3 had dermatophytes, and 6 had opportunistic micromycetes. A total of 97 microbiological studies were conducted in 86 patients, in which the following microorganisms were detected: *Staphylococcus caprae* – 28 strains, *Staphylococcus lugdunensis* – 26, *Staphylococcus epidermidis* – 26, *Staphylococcus haemolyticus* – 15, *Staphylococcus*

Staphylococcus epidermidis – 26, *Staphylococcus haemolyticus* – 15, *Staphylococcus pettenkoferi* – 13, *Staphylococcus simulans* – 11, *Staphylococcus warneri* – 8, *Staphylococcus aureus* – 5, *Staphylococcus piscifermentans* – 4, *Corynebacteria spp.* – 3, *Staphylococcus hominis* – 3, *Staphylococcus capitis* – 3, *Pseudomonas aeruginosa* – 3, *Staphylococcus pasteuri* – 1, *Staphylococcus cohnii* – 1, *Kocuria spp.* – 1, *Klebsiella pneumoniae* – 1. Выводы. В нашем исследовании онихомикоз был выявлен у 31,4% пациентов с псориазом, имеющих ониходистрофию. При псориатической онихии онихомикоз встречался в 16,7% случаев. Псевдомонадная инфекция ногтей наблюдалась у двух пациентов, у одного в сочетании с псориазом ногтей.

Ключевые слова: псориаз ногтей; псориатическая ониходистрофия; онихомикоз, бактерии, микроскопия, посев, культуральное исследование.

Псориатическое поражение ногтей, по разным данным, встречается до 80% у больных псориазом [1–3]. Изменения ногтей часто сопровождаются поражением кожи, но также могут быть представлены единственным проявлением псориаза. Постоянное желание спрятать ногти от окружающих, ограничение функциональной активности влияют на качество жизни пациентов [4]. При псориазе ногтей могут быть вовлечены такие структуры ногтевого аппарата, как ногтевой матрикс и ногтевое ложе, что клинически делает проявления псориаза ногтей весьма разнообразными. Такие симптомы, как желтоватый и белый цвет ногтей, подногтевой гиперкератоз, онихолизис, клинически могут напоминать онихомикоз, что обязывает проводить дифференциальную диагностику между этими заболеваниями [5].

Среди всех заболеваний ногтей онихомикозы составляют почти половину [6]. Распространенность онихомикозов, например, в Европе и Восточной Азии, по данным некоторых авторов, оценивается в 22–23%, а в Северной Америке – 14% [7, 8, 9].

Высокий уровень заболеваемости онихомикозами объясняется многими причинами – увеличением продолжительности жизни населения, распространенностью сахарного диабета, заболеваниями периферических сосудов, изменениями в образе жизни, иммуносупрессивной терапией [10].

Стоит отметить, что существует вероятность наличия онихомикоза и псориаза ногтей одновременно у одного пациента. Распространенность онихомикоза у больных псориазом значительно варьирует от 4,6 до 63,1% [11]. Наличие такого сопутствующего заболевания, как онихомикоз, влияет на дальнейшую тактику ведения больного, так как для лечения псориаза ногтей используются иммуносупрессивные препараты, такие как глюкокортикоиды, метотрексат

и биологические препараты, которые могут повлиять не только на развитие, но и на тяжесть течения онихомикоза [12]. Поэтому системное лечение псориаза без учета сопутствующей грибковой инфекции приводит к неудовлетворительному терапевтическому эффекту.

Для дифференциальной диагностики онихомикоза используют клинические и лабораторные методы. Точечные углубления очень часто встречаются у больных псориазом, в то время как при онихомикозе это очень редкое явление. Цвет подногтевого гиперкератоза при псориазе обычно серебристо-белый, при онихомикозе – серо-коричневый. При псориазе ногтей наблюдается онихолизис с симптомом масляного пятна (который не встречается при онихомикозе), представленный красновато-оранжевым воспалительным пятном (эрitemом), окружающим онихолитическую область, в то время как при онихомикозе онихолитический край имеет зубчатую структуру и продольные линии (симптом «пилы») [5]. Дермоскопическим признаком псориаза ногтей является наличие сосудистых изменений в гипонихии и проксимальной складке, где четко видны капилляры. Они извилисты, вытянуты, и отмечается их неравномерное распределение [13, 14]. Лабораторная диагностика играет ключевую роль при дифференциальной диагностике с онихомикозом. Методы диагностики, включающие прямую микроскопию, культивирование грибов и полимеразные цепные реакции, могут выявить онихомикоз, а также конкретного возбудителя и помочь дифференцировать его от псориаза ногтей. Микроскопическое исследование дистальных фрагментов ногтевой пластиинки – это быстрый и недорогой тест, в отличие от биопсии ногтей или культурального исследования – простой в применении и не вызывающий дискомфорта у пациента [6].

pettenkoferi – 13, *Staphylococcus simulans* – 11, *Staphylococcus warneri* – 8, *Staphylococcus aureus* – 5, *Staphylococcus piscifermentans* – 4, *corynebacteria spp.* – 3, *Staphylococcus hominis* – 3, *Staphylococcus capitis* – 3, *Pseudomonas aeruginosa* – 3, *Staphylococcus pasteuri* – 1, *Staphylococcus cohnii* – 1, *Kocuria spp.* – 1, *Klebsiella pneumoniae* – 1. Conclusion. In our study, onychomycosis was detected in 31.4% of patients with psoriasis who have onychodystrophy. In psoriatic onychia, onychomycosis occurred in 16.7% cases. Pseudomonas nail infection was observed in two patients, one in combination with nail psoriasis.

Key words: nail psoriasis, psoriatic onychodystrophy, onychomycosis, bacteria, microscopy, seeding, culture study.

Кроме грибковой инфекции, некоторые бактерии, такие как *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, являются причиной изменения ногтей [15, 16]. Роль микробной флоры кожи активно изучается как у здоровых людей, так и у больных иммуноопосредованными дерматозами [17, 18]. Бактерии-комменсалы участвуют в балансе воспалительных процессов, регулируют реакции Т-клеток, обеспечивают защиту от патогенов [19, 20]. Но данные по обсемененности ногтей бактериальной флорой при псориазе трудно найти в литературе.

Целью исследования являлась оценка встречаемости онихомикоза и бактериальной обсемененности ногтей у больных псориазом.

Материалы и методы

Пациенты с псориазом кожи и измененными ногтевыми пластинами или с изолированным псориазом ногтей были набраны в клинику кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова при обращении к двум дерматологам. Проводился осмотр ногтей у каждого пациента с псориазом. Если один или несколько ногтей на пальцах кисти или стопы имели изменения, он был направлен на микологическое и бактериологическое исследование.

Критерием невключения в исследование являлось применение местных противогрибковых, антибактериальных и антисептических средств в течение месяца и системных противогрибковых и антибактериальных препаратов в течение 3 месяцев. Измененные ногти были собраны стерильными щипцами после очистки 70%-ной спиртовой салфеткой. Собранный материал помещался в стерильную пробирку и направлялся в лабораторию для проведения микроскопического и культурального исследования. В микологической лабо-

ратории проводилась прямая микроскопия с 20% КОН и посев ногтей на питательную среду Сабуро с добавлением хлорамфеникола и циклогексимида. Инкубация грибов проводилась в термостате при 27 °C. Результат считался отрицательным, если рост культур не наблюдался в течение 30 дней. Виды грибов определялись по росту и виду колоний, а также по морфологическим признакам при микроскопическом исследовании. Положительным результатом микологического исследования считалось выявление мицелия или псевдомицелий при микроскопическом исследовании или рост дерматофитов при культуральном исследовании. Если при культуральном исследовании выявлялись недерматофитная плесень или дрожжеподобные грибы при отрицательной микроскопии, результат считался отрицательным. В бактериологической лаборатории проводился посев ногтей на мясо-пептонный агар, желточно-солевой агар, азидную среду, шоколадный агар, кровяной агар, среду Эндо. Чашки с посевами помещали в термостат при 37 °C на 18–24 часа. Для идентификации бактерий брали свежую суточную культуру и использовали масс-спектрометр MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time of Flight).

Результаты

Были обследованы ногти 158 пациентов с псориазом. Из 158 пациентов 86 (48 мужчин и 38 женщин) имели клинические признаки измененных ногтей на кистях и (или) стопах. Средний возраст составил $44,1 \pm 15,4$ года. У 86 пациентов наблюдались следующие клинические формы: вульгарный псориаз – у 73 (84,9%), изолированный псориаз ногтей – у 6 (6,9%), ладонно-подошвенный псориаз – у 4 (4,7%), инверсный псориаз – у 2 (2,3%), эритродермия – у 1 (1,2%) пациента. 6 (6,9%) пациентов имели псориатический артрит. Псориаз ногтей наблюдался у 54 (62,8%) пациентов. Измененные ногтевые пластины были собраны с кистей 31 (36%), со стоп 44 (51,2%) и с кистей и стоп 11 (12,8%) пациентов. Из 86 пациентов у 27 (31,4%) пациен-

тов был диагностирован онихомикоз (КОН – положительный результат или КОН – отрицательный результат с положительным результатом на дерматофиты при культуральном исследовании). Из 27 пациентов с онихомикозом у 9 он был вызван патогенными грибами, у 18 – условно патогенными грибами. Из 54 пациентов с псориазом ногтей 9 (16,7%) имели онихомикоз, у 3 были обнаружены дерматофиты, у 6 – условно патогенные микромицеты.

Всего было проведено 97 микробиологических исследований у 86 пациентов, при которых были обнаружены следующие микроорганизмы: *Staphylococcus caprae* – 28 штаммов, *Staphylococcus lugdunensis* – 26, *Staphylococcus epidermidis* – 26, *Staphylococcus haemolyticus* – 15, *Staphylococcus pettenkoferi* – 13, *Staphylococcus simulans* – 11, *Staphylococcus warneri* – 8, *Staphylococcus aureus* – 5, *Staphylococcus piscifermentans* – 4, *Corinebacteria spp.* – 3, *Staphylococcus hominis* – 3, *Staphylococcus capitis* – 3, *Pseudomonas aeruginosa* – 3, *Staphylococcus pasteuri* – 1, *Staphylococcus cohnii* – 1, *Kocuria spp.* – 1, *Klebsiella pneumonia* – 1. Была отмечена высокая встречаемость *Staphylococcus caprae* у больных псориазом с онихомикозом: выделен 21 штамм при 28 положительных микологических исследованиях по сравнению с 7 штаммами при 69 отрицательных микологических тестах. *Staphylococcus lugdunensis* был выделен при 26 бактериологических исследованиях ногтей, в 21 случае пациенты страдали псориазом ногтей, в 5 – онихомикозом, в 1 – псориазом ногтей и онихомикозом. *Pseudomonas aeruginosa* была выделена у 3 пациентов, у 2 из которых клинически была представлена псевдомонадной инфекцией ногтей.

Заключение

В нашем исследовании онихомикоз был выявлен у 31,4% пациентов с псориазом, имеющих ониходистрофию. При псориатической онихии онихомикоз встречался в 16,7% случаев. Псевдомонадная инфекция ногтей наблюдалась у двух пациентов, у од-

ного – в сочетании с псориазом ногтей. *Staphylococcus caprae* и *Staphylococcus lugdunensis* могут быть возможными участниками патологических процессов в ногтевых пластинах.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23 (Suppl. 1): 15–21.
2. Pasch M. C. Nail psoriasis: a review of treatment options. *Drugs.* 2016; 76: 675–705.
3. de Jong E. M., Seegers B. A., Gulinck M. K. et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology.* 1996; 193 (4): 300–303.
4. Salomon J., Szepietowski J. C., Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg.* 2003; 7: 317–21.
5. Rigopoulos D., Papapanagiotou V., Daniel R. 3rd, Piraccini B. M. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses.* 2017; 60 (1): 6–10.
6. Faergemann J., Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 1–4.
7. Roseeuw D. Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19 (Suppl. 1): 6–9.
8. Hanke E., Roseeuw D. The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features. *Int J Dermatol.* 1999; 38 (Suppl. 2): 7–12.
9. Ghannoum M. A., Hajeh R. A., Scher R. et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 641–8.
10. Rosen T., Friedlander S. F., Kircik L. et al. Onychomycosis: epidemiology, diagnosis, and treatment in a changing landscape. *J Drugs Dermatol.* 2015; 14: 223–33.
11. Klaassen K. M. G., Dulak M. G., van de Kerkhof P. C. M., Pasch M. C. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28 (5): 533–574.
12. Langenbruch A., Radtke M. A., Krensel M. et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014; 171 (5): 1123–8.
13. Yadav T. A., Khopkar U. S. Dermoscopy to Detect Signs of Subclinical Nail Involvement in Chronic Plaque Psoriasis: A Study of 68 Patients. *Indian J Dermatol.* 2015; 60 (3): 272–275.
14. Grover C., Jakhar D. Onychoscopy: A practical guide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017; 83: 536–49.
15. Qadripur S. A., Schauder S., Schwartz P. [Black nails caused by *Proteus mirabilis*]. *Hautarzt.* 2001; 52 (7): 658–61.
16. Wollina U., Nenoff P., Haroske G., Haenssle H. A. The Diagnosis and Treatment of Nail Disorders. *Dtsch Arzbl Int.* 2016; 113 (29–30): 509–518.
17. Бахыкова Е. А., Филимонкова Н. Н., Тимохина Т. Х., Курлович Н. А. Микробиота кожи у больных вульгарным и пустулезным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016. (2): 47–54.
18. Wang W. M., Jin H. Z. Skin Microbiome: An Actor in the Pathogenesis of Psoriasis. *Chin Med J.* 2018; 131: 95–8.
19. Kosiewicz M. M., Zirnheld A. L., Alard P. Tuning of skin immunity by skin commensal bacteria. *Immunotherapy.* 2013; 5: 23–5.
20. Naik S., Bouladoux N., Wilhelm C., Molloy et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012; 337: 1115–9.

Для цитирования: Максимов И. С., Кочергин Н. Г., Новоселов В. С., Дитмарова Ж. С., Ушакова Д. И. Микробиологическая картина онихопатий у больных псориазом. *Медицинский алфавит.2020;* (6):63–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-63-65>

For citation: Maximov I.S., Kochergin N.G., Novoselov V.S., Ditmarova Z.S., Ushakova D.I. Microbiological picture of onychopathy in psoriatic patients. *Medical alphabet.2020;* (6):63–65. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-63-65>

Динамическое наблюдение за меланоцитарными образованиями при помощи дерматоскопии (обзор литературы)

Ю.Ю. Сергеев, врач-дерматовенеролог, председатель Правления¹, доцент кафедры²

В.Ю. Сергеев, к.м.н., член Правления¹, доцент кафедры²

В.В. Мордовцева, д.м.н., член Правления¹, проф. кафедры³

¹Общество дерматоскопии и оптической диагностики кожи, г. Москва

²Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

³Кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», г. Москва

Follow-up of melanocytic lesions with use of dermoscopy (literature review)

Yu.Yu. Sergeev, V.Yu. Sergeev, V.V. Mordovtseva

Society for Dermatoscopy and Optical Diagnosis of Skin, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow State University of Food Production; Moscow, Russia

Резюме

Активное динамическое наблюдение за людьми из группы риска по возникновению меланомы является одним из важнейших профилактических мероприятий. Особое внимание требуется пациентам с синдромом диспластических невусов, при котором многочисленные образования необходимо дифференцировать со злокачественной опухолью. В статье обсуждаются принципы наблюдения за клинически атипичными меланоцитарными образованиями при помощи дерматоскопии, приводятся показания для проведения диагностической биопсии.

Ключевые слова: дерматоскопия, диспластическийnevus, меланома, наблюдение, картирование, паспорт кожи.

Summary

Regular follow-up is the most important preventive measure in patients with high risk for the development of melanoma. Particular attention is required for patients with dysplastic nevus syndrome, in which numerous lesions must be differentiated from malignant melanoma. General principles of monitoring of clinically atypical melanocytic lesions with the use of dermoscopy and indications for a diagnostic biopsy are discussed in the article.

Key words: dermoscopy, dysplastic nevus, melanoma, follow-up, total body photography, mole mapping.

Меланоцитарные невусы – гетерогенная по клиническим проявлениям группа доброкачественных образований, встречающаяся по сравнению с другими опухолями кожи в амбулаторной практике наиболее часто и требующая проведения дифференциальной диагностики с меланомой кожи [1]. Особый интерес представляют пациенты с синдромом диспластических невусов: помимо повышенного риска развития меланомы в течение жизни (т.н. FAMMM-синдром), множественные образования при данном состоянии имеют атипичные клинические проявления [2]. Однозначно исключить наличие меланомы на первичном приеме и (или) существенно снизить вероятность ее развития в рамках синдрома диспластических невусов невозможно, поэтому таким

пациентам показано пожизненное наблюдение. Целью такого наблюдения является возможное выявление формирующейся злокачественной опухоли на раннем этапе развития, а также оценка сохранности внешних проявлений отдельных атипичных образований в динамике. Помимо клинического осмотра, пациентам с синдромом диспластических невусов рекомендовано проведение дерматоскопического осмотра, позволяющего более точно судить о характере пигментного образования и объективно оценивать возможные изменения структуры образования в динамике [3].

На сегодняшний день существуют две стратегии динамического наблюдения, включающие в себя проведение дерматоскопии. Одна из них подразумевает контроль отдельных клинически атипичных об-

разований, другая – формирование «паспорта кожи» (т.н. картирование) и отслеживание изменений со стороны большинства пигментных образований пациента [4]. Обе стратегии динамического наблюдения имеют преимущества и недостатки. Так, наблюдение за отдельными образованиями практически не удлиняет времени приема, может проводиться при помощи подручных средств (любого фотоаппарата или смартфона) и не требует дополнительных расходов. Существенным ограничением такого подхода является заострение внимания врача на избранных образованиях, которые показались наиболее атипичными на момент осмотра. Картирование же подразумевает фиксацию клинических и дерматоскопических изображений всех или большинства существующих образований и разметку полученных сним-

Таблица 1

Сравнительная характеристика цифровых дерматоскопов высокого разрешения, по данным реестра медицинских изделий Росздравнадзора и ЕИС закупки.gov.ru

Модель	Дерматоскоп РДС-2	Дерматоскоп MoleMax HD	Видео-дерматоскоп «Фотофайнер дермоскоуп», Medicam 800	Видео-дерматоскоп «Фотофайнер бодистудио Эй-Ти-Би-Эм №
Изготовитель	Россия	Австрия	Германия	Германия
Рег. № изделия	РЗН 2017/6363	РЗН 2016/4849	РЗН 2015/2985	РЗН 2016/4949
Цена (руб.), источник данных	240000 (закупка № 31806654431)	2966 029 (закупка № 0374200004418000024)	3000 000 (закупка № 0844200000314000061)	7032 564 (закупка № 31908642656)
Дополнительные принадлежности при поставке	USB-флеш-накопитель с программным обеспечением	Сменные линзы, компьютер, стойка передвижная, монитор, программное обеспечение	Фильтр поляризующий, компьютер с программным обеспечением, стойка передвижная, монитор	Моторизированная стойка и фотоаппарат, принадлежности «Фотофайнер дермоскоуп»
Разрешение видеокамеры (точек)	2560 × 1920	1920 × 1080	1920 × 1080	1920 × 1080
Число мегапикселей (Мп)	5	2	2	2
Рабочие увеличения	25×, 35×, 50×	20×, 30×, 40×, 60×, 80×, 100×	20–120×	20–120×
Способ переключения увеличения	Цифровой зум без потери качества за счет камеры высокого разрешения	Сменные линзы + моторизованный вариофокальный объектив	Моторизованный вариофокальный объектив	Моторизованный вариофокальный объектив
Вес рабочей части с кабелем (г)	374	1500	1350	1350

ков на схематических изображениях или обзорных фотографиях кожного покрова пациента. Такой подход позволяет объективно выявлять изменения даже со стороны банальных образований, а также фиксировать появление новых. Создание «паспорта кожи» – трудоемкая и дорогостоящая процедура, длиящаяся не менее часа и требующая наличия специального оборудования и программного обеспечения. Сравнительная характеристика зарегистрированных в РФ медицинских приборов, позволяющих проводить картирование новообразований кожи, приведена в табл. 1. Ниже приводим обсуждение принципов динамического наблюдения за меланоцитарными образованиями и полученные при помощи цифровой дерматоскопии (дерматоскоп РДС-2) иллюстрации возможных изменений.

Выбор образований для наблюдения

Наиболее сложный вопрос при проведении динамического наблюдения за пациентами с атипичными меланоцитарными невусами заключается в выборе образований, требующих контроля. Это объясняется имеющимися данными о таких проявлениях ранней меланомы, при которых при-

вычные клинические и дерматоскопические признаки злокачественной опухоли отсутствуют [5].

Как правило, под наблюдение берутся плоские или незначительно возвышающиеся над уровнем кожи образования без явных дерматоскопических признаков меланомы [6, 7]. Основным критерием отбора служит наличие явлений клинико-дерматоскопической атипии: неправильной формы образования, неравномерного характера окрашивания, незначительной или умеренной структурной асимметрии. Обязательного контроля требуют изменяющиеся согласно анамнестическим сведениям образования, даже если признаки атипии в них выражены минимально.

Важно понимать, что под наблюдение следует брать образования, укладывающиеся по дерматоскопической картине в привычные модели строения меланоцитарных невусов, поскольку выраженная структурная асимметрия и мультикомпонентная модель строения (наличие трех и более дерматоскопических структур) характерны для меланомы кожи. Также целесообразно проводить динамическое наблюдение за образованиями с признаками периферического роста у людей молодого возраста. Ранее считалось, что данный вариант

строения присущ исключительно доброкачественным образованиям, однако последние литературные сведения и наш собственный практический опыт свидетельствуют об обратном [8]. Целесообразность наблюдения за образованиями с периферическим глобулярным компонентом объясняется также возможностью резкой смены дерматоскопической модели строения, что может привести к неправильной оценке длительности их существования.

Объективность динамического наблюдения за пациентом во многом зависит от числа взятых под наблюдение образований и, следовательно, подразумевает наблюдение за множественными образованиями при синдроме диспластических невусов. Согласно статистическим данным, под наблюдение обычно берется до 10–20 пигментных образований [4], однако количество атипичных образований у разных людей может сильно варьировать и достигать сотни. Наш опыт показывает, что количество наблюдаемых образований может как уменьшаться, так и увеличиваться на повторных приемах. Некоторыми авторами предлагается не проводить дальнейшее наблюдение при отсутствии каких-либо структурных изменений в течение 2–3 лет [9].

Принципы фотодокументирования при проведении наблюдения

Основополагающим принципом динамического наблюдения за меланоцитарными образованиями является стандартизация условий для получения клинических и (или) дерматоскопических изображений. Для проведения картирования требуются достаточная освещенность кабинета, наличие фотоаппарата и телескопического штатива, однотонного заднего фона. Расположение пациента при съемке подразумевает получение отдельных изображений передней, задней и боковых поверхностей туловища и конечностей; лица; боковых поверхностей головы и шеи; кистей и стоп [10]. При первичной фиксации дерматоскопических изображений в медицинской документации следует указывать расположение и размер взятых под наблюдение образований, а также используемую модель дерматоскопа, режим его работы и тип иммерсионной жидкости, если она использовалась. При проведении фотодокументирования следует сразу же оценивать качество полученного изображения и, при необходимости, повторять съемку.



Рисунок 1. Равномерное изменение характера окрашивания атипичного меланоцитарного образования за период наблюдения 9 месяцев.

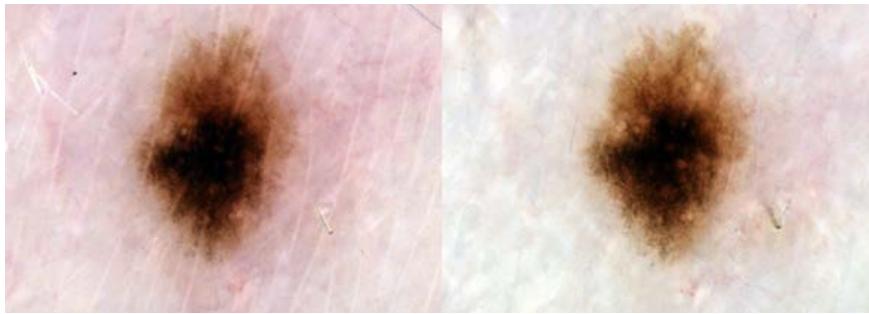


Рисунок 2. Отсутствие каких-либо изменений в атипичном меланоцитарном образовании за период наблюдения 7 месяцев.

Режим наблюдения и возможные изменения меланоцитарных образований

В процессе динамического наблюдения оценивается сохранность атипичных клинико-дерматоскопических проявлений, поскольку изменение пигментного образования может рассматриваться как один из возможных симптомов меланомы кожи. Так, в 2004 году клиническое правило диагностики меланомы ABCD было дополнено критерием E (англ. to evolve – изменяться с течением времени), который считается наиболее специфичным симптомом злокачественной опухоли [11]. Однако не стоит забывать, что изменение меланоцитарных образований может являться и вариантом физиологической нормы. Увеличение диаметра родинок в возрасте до 30–40 лет является частым и ожидаемым явлением, имеет характерные дерматоскопические проявления и определяется одномоментно в нескольких образованиях пациента [12]. Другой возможный вариант физиологического изменения заключается в постепенном формировании выпуклого компонента в пределах ранее плоского пигментного образования. Это явление известно с конца XIX века, когда

П. Унна предложил свою концепцию невогенеза и описал постепенный процесс миграции невомеланоцитов из эпидермиса в дерму [13]. Таким образом, считать любое изменение пигментного образования симптомом злокачественной опухоли нельзя, но характер изменений и скорость их развития могут определить дальнейшую лечебную тактику.

Выделяют краткосрочный (3-месячный) [6] и долгосрочный (6–12-месячный) [7] интервалы для повторной оценки дерматоскопической картины. Учитывая существенные временные отличия, следует понимать, какие образования и в каких ситуациях подходят под каждый режим наблюдения.

Более пристальный контроль требуется для наиболее атипичных образований пациента без точных сведений о длительности существования и для изменяющихся, по мнению пациента, образований. При данном режиме наблюдения врач в первую очередь оценивает поведение меланоцитарного образования: является ли оно стабильным или активно развивается. Согласно предложенным S. Menzies рекомендациям любой тип изменения (структурный или цветовой) дерматоскопической картины в течение 3 месяцев подразумевает необходимость удаления пигментного образования. Допустимыми изменениями являются возможное усиление или ослабление окрашивания всего образования в результате воздействия ультрафиолетового излучения и изменение количества милиум-подобных кист. Специфичность данного подхода в выявлении меланомы достигает 83 % [6]. Учитывая строгие критерии для удаления образования, можно предположить, что краткосрочный интервал наблюдения не подходит для оценки образований с дерматоскопическими признаками периферического роста, в которых динамика дерматоскопической картины будет ожидаемым явлением. Короткий интервал наблюдения можно также использовать для формирования приверженности пациента к осмотру новообразований кожи, переходя в дальнейшем на более редкие осмотры.

Длительное наблюдение проводится за образованиями с умеренными признаками клинико-дерматоскопической атипии или признаками периферического роста. Данный формат наблюдения подразумевает обязательное проведение картирования, поскольку врач не только оценивает внешние проявления множественных образований в динамике, но и отслеживает появление новых. Учитывая, что большинство случаев меланомы кожи возникает самостоятельно (*de novo*) [14], появление нового атипичного образования в процессе наблюдения представляет особый интерес и требует от врача настороженности.

Н. Kittler и соавт. показали, что за 6–12-месячный интервал в меланоцитарных образованиях могут наблюдаться два вида изменений [7]. Допустимыми изменениями являются изменение характера окрашивания всего образования, степени выраженности отдельных дерматоскопических структур без изменения размера, формы и дерматоскопической модели строения образования, а также постепенное равномерное увеличение растущего образования с сохранением или уменьшением признаков периферического роста (рис. 1 и 2). Интересной особенностью является возможное увеличение меланоцитарных невусов без привычного периферического гло-булярного компонента, а также его замещение радиальной лучистостью (рис. 3 и 4).

К значимым изменениям, требующим удаления образования, относят асимметричное увеличение или изменение формы образования, очаговое изменение характера окрашивания и (или) появление нового цвета, постепенный регресс образования, изменение рисунка пигментной сети и появление новой, специфичной для меланомы дерматоскопической структуры [7, 15] (рис. 5 и 6). Считается, что указанная динамика более характерна для меланомы кожи. Появление нового атипичного образования в процессе динамического наблюдения также может рассматриваться как показание для биопсии.

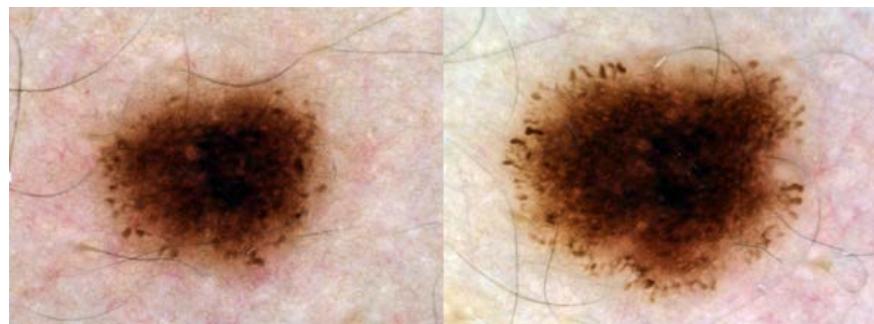


Рисунок 3. Равномерное увеличение диспластического невуса на 2 мм с формированием рисунка радиальной лучистости за период наблюдения 4 месяца.

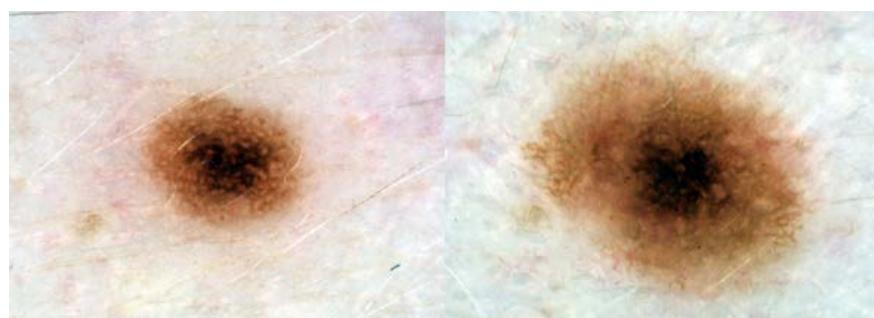


Рисунок 4. Равномерное увеличение меланоцитарного невуса на 2 мм с сохранением формы и характера окрашивания у пациента с FAMMM-синдромом за период наблюдения 7 месяцев.

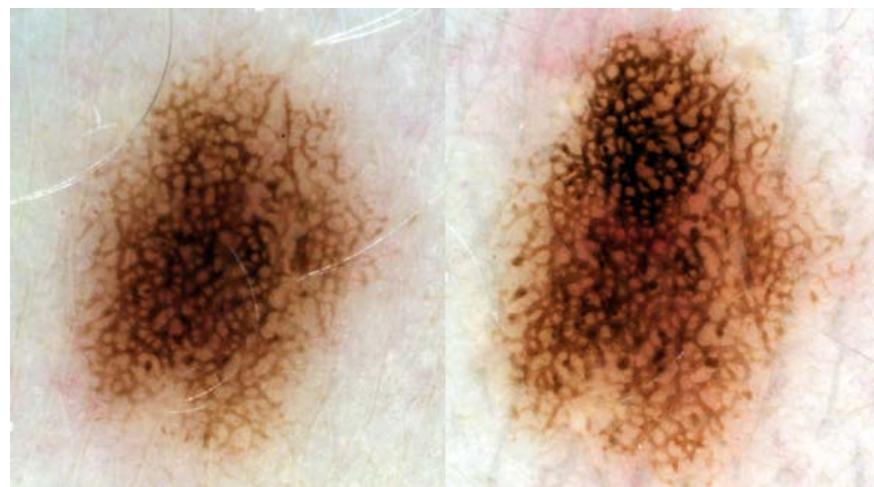


Рисунок 5. За период наблюдения 12 месяцев отмечается увеличение диаметра образования, очаговое изменение окрашивания и формирования атипичной пигментной сети. Гистологическое заключение: диспластический невус.

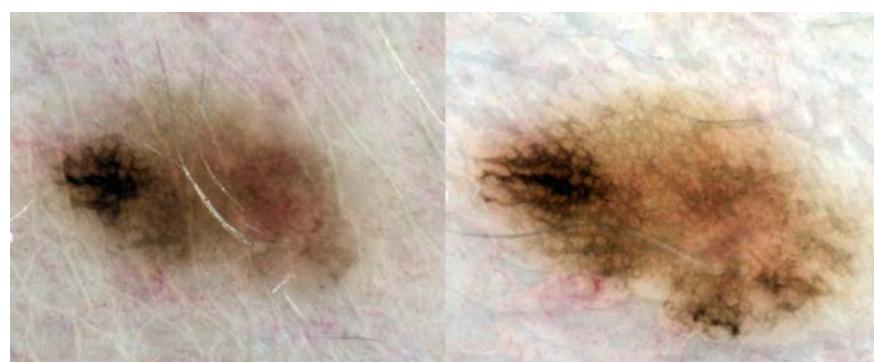


Рисунок 6. За период наблюдения 9 месяцев отмечается увеличение диаметра образования, усиление рисунка пигментной сети, очаговое изменение окрашивания и появление сегментарных глобул. Гистологическое заключение: меланома *in situ*.

Таблица 2
Сравнительная характеристика исследований по динамическому наблюдению за меланоцитарными образованиями

Автор и год публикации	Число пациентов	Средний возраст, лет	Число образований для наблюдения	Среднее число наблюдаемых образований у 1 пациента	Период наблюдения, месяцев	Медиана наблюдения, месяцев	Общее число изменений	Число значимых изменений	Число меланом среди образований со значимыми изменениями
Kittler H., 2000	202	36,1	1862	8,0	1,1–32,2	12,6	591 (31,7%)	75 (4,0%)†	8 (10,6%)
Menzies S., 2001	245	38,0	318	1,3	2,5–4,5	3,0	61 (19,0%)*	—	7 (11,4%)
Malvehy J., 2002	290	40,4	3170	10,9	6–30	17,2	—	42 (1,3%)†	8 (19,0%)
Schiffner R., 2003	145	28,0	272	1,9	4–45	24,0	95 (35,0%)	0†	0
Robinson J., 2004	100	38,4	3482	34,8	12–48	36,2	—	193 (5,5%)†	4 (2,0%)
Bauer J., 2005	196	40,5	2015	10,3	2–44	25,0	128 (6,4%)	33 (1,6%)†	2 (6,0%)
Fuller S., 2007	297	—	5945	20,0	3–52	22,0	—	96 (1,6%)†	1 (1,0%)
Altamura D., 2008	1859	39,0	2602	1,4	1,5–4,5	—	487 (18,7%)*	—	81 (16,6%)
Argenziano G., 2008	405	30,0	600	1,5	2–55	23,0	—	54 (9,0%)*†	12 (22,2%)
Haenssle H., 2010	688	42,0	11137	16,2	1–71	11,0	—	545 (4,9%)†	32 (5,8%)
Salerni G., 2012	618	37,0	11396	18,4	13–120	96,0	—	728 (6,4%)†	60 (8,2%)
Firkle T., 2013	121	40,4	1027	8,5	11–40	21,0	513 (49,9%)	38 (3,7%)†	11 (28,9%)
Roțaru M., 2015	92	29,1	1544	16,8	1–48	14,1	356 (23,0%)	47 (3,0%)†	0
Ungureanu L., 2015	1406	—	2965	2,1	3–12	15,2	—	86 (2,9%)†	6 (6,9%)
Rinner C., 2017	2824	37,0	23241	8,2	9,6–48,0	24,0	—	1266 (5,4%)†	91 (7,1%)
Moscarella E., 2017	541	37,2	3823	7,0	12–96	31,0	—	197 (5,1%)†	60 (30,4%)

Примечание: * – использовались критерии оценки, предложенные S. Menzies [6]; † – использовались критерии оценки, предложенные H. Kittler [7], или эти же критерии с незначительными изменениями.

Обсуждение

Опыт динамического наблюдения за пациентами с синдромом диспластических невусов при помощи дерматоскопии постепенно накапливается в течение последних 20 лет. Основные характеристики исследований [6, 7, 16–29] приведены в табл. 2. Обращает на себя внимание воспроизведимая в разных работах низкая частота значимых изменений, требующих хирургического удаления наблюдаемого атипичного образования. Также показано возможное наличие однотипных значимых структурных изменений в меланоцитарных невусах и меланоме кожи, что дополнительно осложняет поста-

новку клинического диагноза. На сегодняшний день дифференциальная диагностика меняющихся образований проводится только при помощи гистологического метода. Однако в свете низкой воспроизводимости морфологических диагнозов меланоцитарных образований [30] и существующих проблем с постановкой диагноза ранних форм меланомы [31] актуальным остается поиск доступных альтернативных диагностических методов. Перспективным видится внедрение компьютерной оценки дерматоскопических и гистологических изображений при помощи технологий распознавания образов и машинного обучения.

Частота обнаружения меланомы у отдельного пациента в исследованиях с наиболее длительными периодами наблюдения [24, 28] достигает 9,7–11,1 %, что подтверждает необходимость выделения лиц с синдромом диспластических невусов в особые группы диспансерного наблюдения и формирования им «паспорта кожи». При этом доля меланом среди наблюдаемых образований не превышает 2,2 %. Даный факт и литературные сведения [32] еще раз подчеркивают сложность выявления меланомы кожи в случаях множественных клинически атипичных образований. Интересно, что

подавляющее большинство меланом были диагностированы как ранние (толщиной до 0,8 мм по Бреслоу), не требующие проведения биопсии сторожевых лимфатических узлов или лекарственной терапии. Также необходимо отметить, что средний возраст пациентов, включенных в исследование, был существенно ниже среднего возраста развития большинства случаев меланомы [33].

Перед принятием решения о проведении динамического наблюдения за пациентом с синдромом диспластических невусов необходимо информировать его о важности проведения контрольных осмотров в оговоренные сроки, поскольку допускается вероятность взятия под наблюдение не доброкачественного невуса, а формирующейся злокачественной опухоли. Приверженность пациентов к динамическому наблюдению зависит от выбранного режима наблюдения. Явка на осмотр через 3 месяца может достигать 84–88% [6, 22], через 6 месяцев – 46–63% [17, 22], через 12 месяцев – 30–53% [21, 23]. В условиях частной медицины на контрольные осмотры может приходить не более трети пациентов [34]. Вероятность игнорирования пациентом рекомендаций, возможно, будет поддерживать практику превентивного удаления клинически атипичных образований, которая чаще всего приводит только к формированию эстетических недостатков, а не выявлению меланомы.

Список литературы

- Сергеев Ю.Ю., Олисова О.Ю., Сергеев В.Ю. Возможности ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи. Фарматека. 2016; Дерматология / Аллергология: 17–21.
- Duffy K., Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part I. Historical, histologic, and clinical aspects. J Am Acad Dermatol. 2012; 67 (1): 1.e1–16; quiz 17–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.02.047.
- Silva J. H., Sá B. C., Avila A. L., Landman G., Duprat Neto J. P. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma – review article. Clinics. 2011; 66 (3): 493–9. DOI: 10.1590/s1807-59322011000300023.
- Moscarella E., Pampena R., Kyrgidis A., Tion I., Longo C., Lallas A., Argenziano G. Digital dermoscopy monitoring in patients with multiple nevi: how many lesions should we monitor per patient? J Am Acad Dermatol. 2015; 73 (1): 168–70. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.03.033.
- Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В. Опыт диагностики меланомы кожи диаметром менее 6 мм. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17 (4): 97–105. DOI: 10.17116/kinderma20181704197.
- Menzies S. W., Gutenev A., Avramidis M., Batrac A., McCarthy W. H. Short-term digital surface microscopio monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. Arch Dermatol. 2001; 137 (12): 1583–9. DOI: 10.1001/archderm.137.12.1583.
- Kittler H., Pehamberger H., Wolff K., Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. J Am Acad Dermatol. 2000; 43 (3): 467–76. DOI: 10.1067/jmd.2000.107504.
- Carbone A., Persechino F., Paolino G., Cota C., Piemonte P., Franceschini C., Eibenschutz L., Ferrari A., Buccini P., Frascione P., Calvieri S., Ardigó M. Enlarging melanocytic lesions with peripheral globular pattern: a dermoscopy and confocal microscopy study. G Ital Dermatol Venereol. 2019. DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06471-X.
- Tschandl P. Sequential digital dermatoscopic imaging of patients with multiple atypical nevi. Dermatol Pract Concept. 2018; 8 (3): 231–237. DOI: 10.5826/dpc.0803a16.
- Bray C. IMI National Guidelines. Mole Monitoring. Institute of Medical Illustrators, 2018: p. 1–17.
- Abbas N. R., Shaw H. M., Rigel D. S., Friedman R. J., McCarthy W. H., Osman I., Kopf A. W., Polksky D. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. JAMA. 2004; 292 (22): 2771–6. DOI: 10.1001/jama.292.22.2771.
- Zalaudek I., Schmid K., Marghoob A. A., Scope A., Manzo M., Moscarella E., Malvehy J., Puig S., Pellacani G., Thomas L., Caticalà C., Argenziano G. Frequency of dermatoscopic nevus subtypes by age and body site: a cross-sectional study. Arch Dermatol. 2011; 147 (6): 663–70. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.149.
- Burnett M. E., Marghoob A. A., Scope A. Nevogenesis: changing theories. 2012; pp: 1–24. Chapter in: Marghoob A. (eds) Nevogenesis. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-642-28397-0_1.
- Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В., Сергеев В.Ю., Тамразова О.Б., Никитин В.Г., Проничев А.Н. Меланоцитарный невус как предшественник меланомы: клинические случаи и обзор литературы. Фарматека. 2019; 26 (8): 78–82. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.8.78–82.
- Salerni G., Carrera C., Lovatto L., Puig-Butile J. A., Badenas C., Plana E., Puig S., Malvehy J. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy (two-step method of digital follow-up) in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. J Am Acad Dermatol. 2012; 67 (1): e17–27. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.04.008.
- Malvehy J., Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. Clin Dermatol. 2002; 20 (3): 297–304. DOI: 10.1016/s0738-081x(02)00220-1.
- Schiffner R., Schiffner-Rohe J., Landthaler M., Stolz W. Long-term dermatoscopic follow-up of melanocytic naevi: clinical outcome and patient compliance. Br J Dermatol. 2003; 149 (1): 79–86. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05409.x.
- Robinson J. K., Nickoloff B. J. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. Arch Dermatol. 2004; 140 (1): 49–56. DOI: 10.1001/archderm.140.1.49.
- Bauer J., Blum A., Strohacker U., Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. Br J Dermatol. 2005; 152 (1): 87–92. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06370.x.
- Fuller S. R., Bowen G. M., Tanner B., Florell S. R., Grossman D. Digital dermoscopic monitoring
- of atypical nevi in patients at risk for melanoma. Dermatol Surg. 2007; 33 (10): 1198–206. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33254.x.
- Altamura D., Avramidis M., Menzies S. W. Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of melanoma. Arch Dermatol. 2008; 144 (4): 502–6. DOI: 10.1001/archderm.144.4.502.
- Argenziano G., Mordente I., Ferrara G., Sgambaro A., Annese P., Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. Br J Dermatol. 2008; 159 (2): 331–6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08649.x.
- Haenisch H. A., Korpas B., Hansen-Hagge C., Buhl T., Kaune K. M., Johnsen S., Rosenberger A., Schön M. P., Emmert S. Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. Arch Dermatol. 2010; 146 (3): 257–64. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.370.
- Salerni G., Carrera C., Lovatto L., Martí-Laborda R. M., Isern G., Palau J., Alós L., Puig S., Malvehy J. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. J Am Acad Dermatol. 2012; 67 (5): 836–45. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.01.028.
- Fikrie T., Pizsinger K., Szakos H., Panznerova P., Divisova B., Pavel S. Digital dermatoscopic follow-up of 1027 melanocytic lesions in 121 patients at risk of malignant melanoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27 (2): 180–6. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04438.x.
- Rotaru M., Nati A. E., Avrāmoiu I., Grosu F., Mălăescu G. D. Digital dermoscopic follow-up of 1544 melanocytic nevi. Rom J Morphol Embryol. 2013; 56 (4): 1467–72.
- Ungureanu L., Lefcă A., Senilă S. C., Dănescu A. S., Cosgarea R. Patterns of change during the dermatoscopic follow-up of melanocytic lesions in high risk patients. Clujul Med. 2015; 88 (1): 38–43. DOI: 10.15386/cjmed-394.
- Moscarella E., Tion I., Zalaudek I., Lallas A., Kyrgidis A., Longo C., Lombardi M., Raucci M., Satta R., Alfano R., Argenziano G. Both short-term and long-term dermoscopy monitoring is useful in detecting melanoma in patients with multiple atypical nevi. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31 (2): 247–251. DOI: 10.1111/jdv.13840.
- Rinner C., Tschandl P., Sinz C., Kittler H. Long-term evaluation of the efficacy of digital dermatoscopy monitoring at a tertiary referral center. J Dtsch Dermatol Ges. 2017; 15 (5): 517–522. DOI: 10.1111/ddg.13237.
- Gadens G. A. Lack of compliance: a challenge for digital dermoscopy follow-up. An Bras Dermatol. 2014; 89 (2): 242–4. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20142547.
- Elmore J. G., Barnhill R. L., Elder D. E., Longton G. M., Pepe M. S., Reisch L. M., Carney P. A., Titus L. J., Nelson H. D., Onega T., Tosteson A. N. A., Weinstock M. A., Knezevich S. R., Piepkorn M. W. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. BMJ. 2017; 357: j2813. DOI: 10.1136/bmj.j2813.
- Tschandl P., Hofmann L., Fink C., Kittler H., Haenssle H. A. Melanomas vs. nevi in high-risk patients under long-term monitoring with digital dermatoscopy: do melanomas and nevi already differ at baseline? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31 (6): 972–977. DOI: 10.1111/jdv.14065.
- Singh P., Kim H. J., Schwartz R. A. Superficial spreading melanoma: an analysis of 97702 cases using the SEER database. Melanoma Res. 2016; 26 (4): 395–400. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000245.
- Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В., Сергеев В.Ю. Меланома кожи в практике дерматолога. Фарматека. 2017; 17: 67–72.

Для цитирования: Сергеев Ю.Ю., Сергеев В.Ю., Мордовцева В.В. Динамическое наблюдение за меланоцитарными образованиями при помощи дерматоскопии [обзор литературы]. Медицинский алфавит.2020; (6):66–71. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-66-71>

For citation: Sergeev Y.Y., Sergeev V.Y., Mordovtseva V.V. Follow-up of melanocytic lesions with use of dermatoscopy [literature review]. Medical alphabet.2020; (6):66–71. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-66-71>

Специфика дерматологических нежелательных явлений ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL и их влияние на качество жизни больных хроническим миелоидным лейкозом

Е. А. Шатохина, к.м.н., врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, врач-дерматовенеролог клинического отдела²

А. Г. Туркина, д.м.н., проф., рук. научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний²

Е. Ю. Чельышева, к.м.н., в.н.с. научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний²

О. А. Шухов, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний²

А. Н. Петрова, врач-гематолог научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний²

А. М. Kovrigina, д.б.н., проф., зав. патологоанатомическим отделением²

Л. С. Круглова, д.м.н. проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹

Е. В. Раненко, клинический ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹

П. Г. Носикова, клинический ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва

Specificity of dermatological adverse events of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors and their effect on quality of life of patients with chronic myeloid leukemia

E.A. Shatokhina, A.G. Turkina, E.Yu. Chelysheva, O.A. Shukhov, A.N. Petrova, A.M. Kovrigina, L.S. Kruglova, E.V. Ranenko, P.G. Nosikova
Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, National Medical Research Centre for Hematology; Moscow, Russia

Резюме

Введение. В настоящее время для успешного лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) используются ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL. Терапия препаратами проводится в непрерывном ежедневном режиме в течение всей жизни пациента. Лечение препаратами данной группы сопряжено со специфическими дерматологическими нежелательными явлениями (дНЯ), которые могут привести к изменению режима эффективной, жизненно важной терапии больных ХМЛ. Цель. Изучить характеристики дерматологических нежелательных явлений, степень выраженности и влияния на качество жизни дНЯ ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL. Пациенты и методы. В обсервационном исследовании включено 93 пациента. Оценивались клинические проявления дНЯ, степень их тяжести, производились их фотографирование и патоморфологическое исследование биоптатов кожи, регистрировались случаи снижения дозы или отмены препаратов по причине дНЯ. Качество жизни пациентов с дНЯ определялось на основании оценки дерматологического индекса качества жизни. Результаты. Терапию иматинибом сопровождала макуло-папулезная сыпь у 43,3% больных, нилотиниб вызывал фолликулярный кератоз 12,9% пациентов. У 3,2% пациентов дасатиниб вызывал гиперпигментацию, у 2,2% пациентов лихеноидные высыпания II степени возникали на фоне терапии бозутинибом. Лечение понатинибом сопровождалось дНЯ у 9,7% пациентов. Все дНЯ оказывают влияние на качество жизни пациентов, но макуло-папулезная сыпь и дискератотические изменения – наиболее выраженное. При патоморфологическом исследовании данные дНЯ имеют специфические особенности, соответствующие иммуноопосредованному дерматиту. Выводы. Наиболее частыми и выраженными дНЯ, значительно влияющими на качество жизни пациентов с ХМЛ, являются макуло-папулезная сыпь и дискератотические изменения кожи: псoriasiformный и лихеноидный дерматиты. Клинические и патоморфологические характеристики кожных реакций дают возможность в дальнейшем определить эффективные методы сопроводительной терапии дНЯ.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ BCR-ABL, дерматологические нежелательные явления, кожная токсичность, качество жизни.

Summary

Introduction. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors are currently used to successfully treat chronic myeloid leukemia (CML). Drug therapy is carried out in a continuous daily mode throughout the patient's life. Treatment with this group of drugs is associated with specific dermatological adverse events (dAE), which can lead to a change in the regimen of effective, vital therapy for CML patients. Purpose. To study the characteristics of dermatological adverse events, the severity and influence on the quality of life of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors. Patients and methods. The observational study included 93 patients. The clinical manifestations of dAE, their severity were evaluated, their photographs and pathomorphological studies of skin biopsy samples were performed, cases of dose reduction or drug withdrawal due to dAE were recorded. The quality of life of patients with dAE was determined based on the assessment of the dermatological index of quality of life. Results. Imatinib therapy was accompanied by a maculopapular rash in 43.3% of patients, nilotinib caused follicular keratosis in 12.9% of patients. In 3.2% of patients, dasatinib caused hyperpigmentation, in 2.2% of patients lichenoid rashes of the II degree occurred during treatment with bosutinib. Ponatinib treatment was followed by dAE in 9.7% of patients. All dAE have an impact on the quality of life of patients, but the maculopapular rash and dyskeratotic changes are most pronounced. In a pathomorphological study, these dAE have specific features corresponding to immuno-mediated dermatitis. Conclusions. The most frequent and pronounced dAE that significantly affect the quality of life of patients with CML are a maculopapular rash and dyskeratotic skin changes: psoriasis-form and lichenoid dermatitis. Clinical and pathomorphological characteristics of skin reactions make it possible in the future to determine effective methods of supportive therapy for dAE.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors BCR-ABL, skin adverse events, skin toxicity, quality of life.

Введение

Изучение молекулярных механизмов развития онкологических заболеваний способствует созданию новых эффективных таргетных препаратов. Появление ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), блокирующих активность аномального BCR-ABL-онкобелка, которому отводится ведущая роль в развитии и прогрессии хронического миелолейкоза (ХМЛ), кардинально изменило вероятность прогрессии заболевания и его прогноз [1–3] и позволило увеличить выживаемость больных ХМЛ до общепопуляционной [1, 4]. В настоящее время в гематологической практике используются ИТК нескольких поколений, терапия препаратами проводится в непрерывном ежедневном режиме в течение всей жизни пациента [5]. Таким образом, изучение нежелательных явлений данной группы препаратов является актуальной и важной задачей. Лечение ИТК сопровождается токсическими реакциями со стороны различных систем, в том числе кожной токсичностью, которая

встречается у 7–89% пациентов и проявляется различной степенью тяжести, чаще легкой [6]. Но, учитывая социальную значимость состояния кожного покрова, влияния на внешний вид, коммуникации в обществе, дерматологические нежелательные явления (дНЯ) могут существенно снижать качество жизни пациента, приверженность терапии, вести к снижению дозы и даже отмене препарата.

Цель исследования: изучить характеристики дерматологических нежелательных явлений, степень выраженности и влияние на качество жизни дНЯ ИТК.

Пациенты и методы

В одноцентровое обсервационное исследование были включены 93 пациента с ХМЛ в хронической фазе, проходившие лечение ИТК и имевшие дНЯ, по поводу которых были консультированы дерматологом. Из 93 пациентов 67 (72%) принимали препарат первого поколения иматиниб; 17

(18,3%) принимали препараты второго поколения нилотиниб – 12 (12,9%), дазатиниб – 3 (3,2%) и бозутиниб – 2 (2,15%); ингибитор третьего поколения понатиниб принимали 9 (9,7%) пациентов.

Степень тяжести дНЯ определялась по общим терминологическим критериям нежелательных явлений противоопухолевой терапии СТСАЕ NCI v. 4.03. Эта классификация включает пять степеней тяжести, в ней учтены клиническая картина, распространенность кожного процесса, влияние на качество жизни, объем медицинского вмешательства для лечения дНЯ и необходимость госпитализации. Градация кожных реакций по степени тяжести согласно этой классификации приведена в табл. 1.

Версия 4.03 СТСАЕ широко используется в научных исследованиях и врачебной практике. Последовательные изменения были внесены в классификацию побочных эффектов, связанных с химиотерапией, но появление новых форм

Таблица 1
Классификация дерматологических нежелательных явлений NCI-CTCAE v.4.03 [7]

Нежелательное явление	Степени тяжести				
	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень
Сухость кожи	Поражено менее 10% BSA, не сопровождается эритемой или зудом	Поражено 10–30% BSA, сопровождается эритемой или зудом; ограничена повседневная активность	Поражено более 30% BSA, сопровождается зудом; ограничено самообслуживание	–	–
Периорбитальный отек	Легкий отек, не остается следов при точечном надавливании	Плотный отек, сохраняется след при точечном надавливании, показано местное лечение	Отек, связанный с нарушением зрения; повышенным внутриглазным давлением, глаукомой или кровоизлиянием в сетьчатку; невропатом зрительного нерва; показаны мочегонные средства; показано оперативное вмешательство	–	–
Макуло-папулезная сыпь	Пятна / папулы покрывают менее 10% BSA с или без симптомов (зуд, жжение и т.д.)	Пятна / папулы покрывают 10–30% BSA с или без симптомов (зуд, жжение и т.д.) Ограничена повседневная активность	Пятна / папулы покрывают более 30% BSA с или без симптомов. Ограничено самообслуживание	–	–
Гиперпигментация кожи	Распространение гиперпигментации менее 10% BSA, не влияет на психосоциальный статус	Распространение гиперпигментации более 10% BSA, влияет на психосоциальный статус	–	–	–
Гипопигментация кожи	Гипопигментация или депигментация, покрывающая менее 10% BSA, не оказывает психосоциального влияния	Гипопигментация или депигментация, покрывающая более 10% BSA, оказывает психосоциальное влияние	–	–	–
Изменения кожи и подкожных тканей – другие, уточнить специфику	Бессимптомные изменения или слабо выраженные симптомы, обнаруживаются клинически или диагностически; медицинское вмешательство не требуется	Умеренные; минимальные или локальные, возможно несистемное / неинвазивное вмешательство; ограничение повседневной активности	Тяжелые, но не сразу угрожающие жизни; показана госпитализация или продление существующей госпитализации; ограничение самообслуживания	Жизнеугрожающее состояние; показано срочное медицинское вмешательство	Летальный исход

Примечание: BSA – body surface area (англ.), площадь поверхности тела.

Таблица 2
Интерпретация значений дерматологического индекса качества жизни [8]

Значение индекса	Интерпретация
0–1	Кожное заболевание не влияет на жизнь пациента
2–5	Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6–10	Заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11–20	Заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21–30	Заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

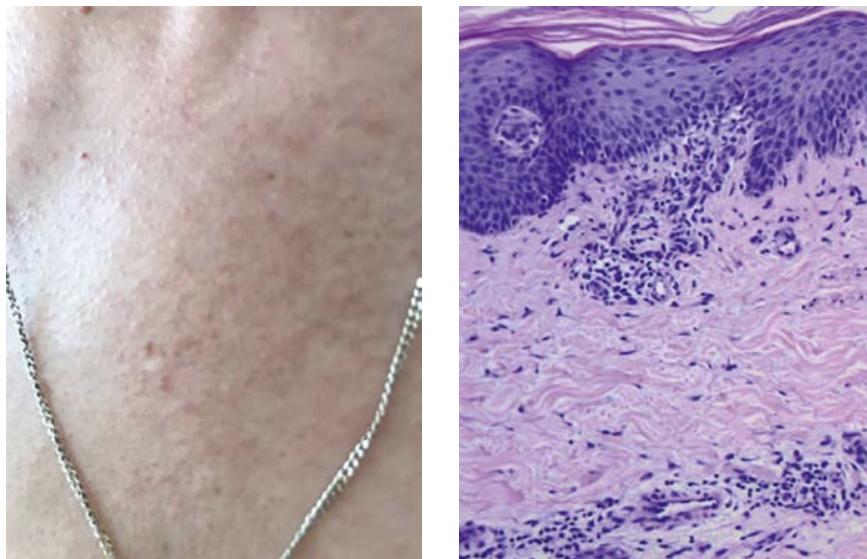


Рисунок 1. Макуло-папулезная сыпь, I степень тяжести; а – клинические проявления, б – гистологическая картина.

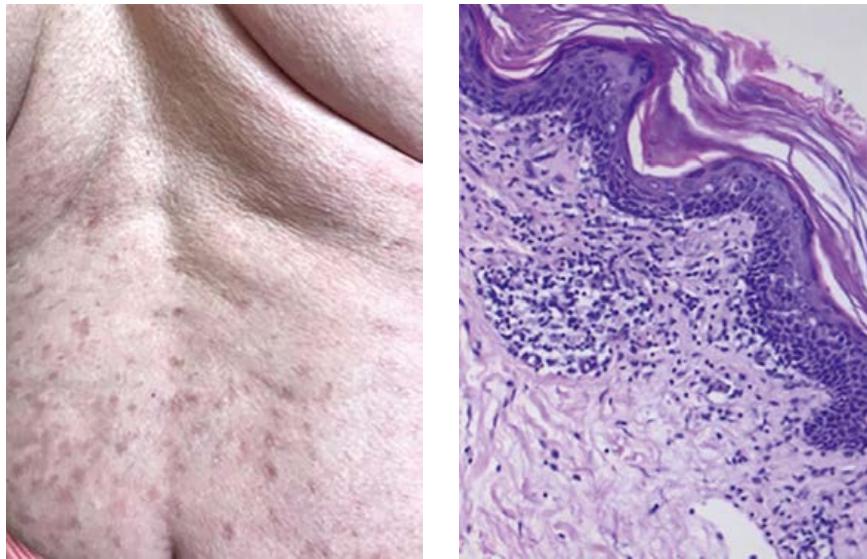


Рисунок 2. Лихеноидные высыпания, II степень тяжести; а – клинические проявления, б – гистологическая картина.

токсичности требует постоянной корректировки. При регистрации кожных побочных эффектов, неклассифицированных в данных терминологических критериях, использовалась рубрика «Другие. Уточнить специфику». Уточнение специфики

дНЯ ИТК и являлось одной из задач исследования; по критериям данной рубрики оценивалась тяжесть псориазiformных, лихеноидных высыпаний и фолликулярного кератоза, которые не имеют специальных критериев в этой версии.

Для оценки влияния дНЯ на качество жизни пациентов использовался дерматологический индекс качества жизни (Dermatological Life Quality Index, DLQI), представляющий из себя анкету для пациентов, состоящую из 10 вопросов, отражающих влияние состояния кожи на разные аспекты жизнедеятельности. Ответы оцениваются в баллах, по их сумме можно судить о выраженности влияния изменений со стороны кожи на качество жизни пациентов (табл. 1) [8].

Проводили фотодокументирование клинических проявлений дНЯ и патоморфологическое исследование биоптатов кожи. Биопсия кожного фрагмента проводилась по стандартной методике, тканевые образцы фиксировали в 10 %-ном формалине, забуференном при pH 7,4–7,6, и заливали парафином. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, микроскопию и микрофотографирование производили с использованием универсального биологического микроскопа Leica DM4000B/DFC495 (Leica Microsystems, Германия).

Результаты

Произведен клинико-эпидемиологический анализ пациентов с дНЯ ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL во всей исследуемой группе (табл. 3). Терапию иматинибом наиболее часто из дНЯ сопровождала макуло-папулезная сыпь (рис. 1). У 43,3 % больных, принимающих иматиниб, периорбитальный отек беспокоил 28,3 % пациентов, псориазiformные и лихеноидные высыпания (рис. 2) имели 13,4 % пациентов с дНЯ, гиперпигментацию – 7,4 %, гипопигментацию – 6,0 % и розовый лишай Жибера – 1,5 %. Все пациенты, принимавшие нилотиниб и имевшие дНЯ, демонстрировали специфическую сыпь – фолликулярный кератоз, 83,3 % больных имели I степень, 16,7 % – II степень тяжести. Разница в тяжести у данной категории пациентов основана на распространенности высыпаний. Только у 3 (3,20 %) пациентов, находящихся на лечении дазатинибом, были зарегистрированы дНЯ в виде гиперпигментации, 2 (2,15 %) пациента имели лихеноидные высыпания II степени на фоне тера-

пии бозутинибом. Понитиниб вызвал дНЯ у 9 (9,70% от общего количества) пациентов, 4 (44,50%), из которых имели фолликулярный кератоз, 3 (33,30%) – псориазiformные высыпания, 1 (11,10%) – макуло-папулезную сыпь, 1 (11,10%) – ксероз кожи.

Прерывание и (или) отмена противоопухолевого препарата по причине дНЯ произошли у 9 (9,7%) пациентов: 5 (5,4%) пациентов с макуло-папулезной сыпью на фоне терапии иматинибом, из них 3 (3,2%) имели III степень тяжести сыпи и 2 (2,15%) пациента с макуло-папулезной сыпью – II степень тяжести; 3 (3,2%) пациента с псориазiformными высыпаниями – II степень тяжести, 2 (2,15%) из них принимали понатиниб, 1 пациент – иматиниб, и 1 (1,1%) пациент с фолликулярным кератозом имел II степень на фоне лечения нилотинибом.

По данным оценки DLQI, пациенты испытывают значительный дискомфорт с такими нежелательными кожными токсическими реакциями, как макуло-папулезная сыпь ($12,3 \pm 1,7$ балла) и дискератотические изменения кожи – псориазiformный ($15,2 \pm 2,2$ балла) и лихеноидный ($14,9 \pm 1,9$ балла) дерматиты. Розовый лишай также сопровождался значительным снижением качества жизни (16,8 балла), но его проявления нельзя отнести к специфическим, и, вероятно, его возникновение у одного пациента не связано с приемом ИТК (рис. 3).

Произведено патоморфологическое исследование биоптатов кожи пациентов с дНЯ, значительно снижающими качество жизни и ведущими к редукции дозы или отмене ИТК. При макуло-папулезной сыпи выявлялись ортокератоз, фокусы паракератоза, спонгиоз, вакуольная дистрофия групп кератиноцитов базального слоя. В сосочковом слое дермы определялась слабовыраженная периваскулярная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью гистиоцитов, с небольшими участками стирания эпидермодермального соединения и инфильтрацией эпидермиса (рис. 1 б).

При патогистологическом исследовании дискератотических изменений кожи (лихеноидная реакция с псориазiformными элементами) обнаружены ортокератоз, очаговый гиперпаракератоз, спонгиоз, апоптоз

Таблица 3
Распределение пациентов с хроническим миелолейкозом по проводимой терапии, дерматологическим нежелательным явлениям и их тяжести

МНН препарата (количество пациентов)	Дерматологические НЯ, количество пациентов	Степень тяжести (CTCAE v4.03)	Количество пациентов (% в группе)
Иматиниб (67 пациентов)	Макуло-папулезная сыпь	I II III	n = 29 (43,3%) n = 5 (7,5%) n = 21 (31,3%) n = 3 (4,5%)
	Псориазiformные высыпания / лихеноидные высыпания	II	n = 9 (13,4%)
	Периорбитальный отек	I	n = 19 (28,3%)
	Гиперпигментация	I	n = 5 (7,4%)
	Гипопигментация	I	n = 4 (6%)
Нилотиниб (12 пациентов)	Розовый лишай Жибера	II	n = 1 (1,5%)
	Фолликулярный кератоз	I II	Всего n = 12 n = 10 (83,3%) n = 2 (16,7%)
Дазатиниб (3 пациента)	Гиперпигментация	I	n = 3
Бозутиниб (2 пациента)	Лихеноидный дерматит	II	n = 2
Понатиниб (9 пациентов)	Ксероз (сухость кожи)	II	Всего n = 9 n = 1 (11,1%)
	Фолликулярный кератоз	II	n = 4 (44,5%)
	Макуло-папулезная сыпь	II	n = 1 (11,1%)
	Пориазiformный / лихеноидный дерматит	II	n = 3 (33,3%)

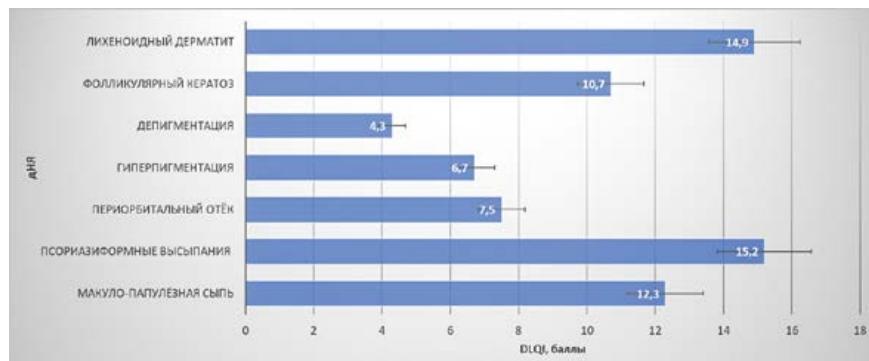


Рисунок 3. Дерматологический индекс качества жизни у пациентов в зависимости от клинических проявлений дНЯ.

групп кератиноцитов базального слоя, дискератоз отдельных кератиноцитов во всех слоях эпидермиса. В отечном, очагово фиброзированном сосочковом слое дермы присутствует умеренная лимфоидная инфильтрация из мелких клеток с инфильтрацией дермоэпидермального сочленения, тенденцией к эпидермолизу, фокусами экзокитоза мелких лимфоидных клеток. Отмечаются множественные мелкие очаги экстравазации эритроцитов (рис. 2 б). В пределах исследуемых материалов данных за опухолевый рост, в том числе экстрамедуллярный субстрат лейкоза (лейкемид), не обнаружено. Морфологическая картина при данных дНЯ соответствует имму-

ноопосредованному спонгиотическому дерматиту на разных стадиях развития.

Заключение

Учитывая полученные данные по структуре и выраженности дНЯ ИТК (табл. 3) по редукции дозы и отмене ИТК по причине дНЯ и результаты оценки дерматологического индекса качества жизни пациентов с кожными токсическими реакциями (рис. 3), выделены поражения кожи, которые чаще встречаются, имеют более выраженные проявления, плохо поддаются рекомендованным стандартным методам поддерживающей терапии и ведут к прерыванию и отмене противоопухолевого препарата,

или в связи с появлением которых пациенты испытывают значительный дискомфорт, влияющий на возможность продолжения терапии ХМЛ. Такими нежелательными кожными токсическими реакциями оказались макуло-папулезная сыпь и дискератические изменения кожи – псориаз-формный и лихеноидный дерматиты. Полученные результаты позволяют планировать изучение эффективности различных схем сопроводительной терапии дНЯ на основании изучения клинических и морфологических характеристик кожной токсичности при терапии ингибиторами тирозинкиназ.

Авторы выражают благодарность коллективам научно-консульт-

Для цитирования: Шатохина Е.А., Туркина А.Г., Чельышева Е.Ю., Шухов О.А., Петрова А.Н., Корвигина А.М., Круглова Л.С., Раненко Е.В., Носикова П.Г. Специфика дерматологических нежелательных явлений ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL и их влияние на качество жизни больных хроническим миелоидным лейкозом. Медицинский алфавит.2020; (6):72-76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-72-76>

мативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний и патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (г. Москва) за помощь в проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Источник финансирования исследования отсутствует.

Список литературы

1. Туркина А.Г., Лазарева О.В., Чельышева Е.Ю., Шухов О.А., Куликовский А.А., Галайко М.В., Сендерова О.М., Пепеляева В.М., Мересий С.В., Лучинин А.С., Милютина Г.И., Гаврилова Л.В., Авдеева Л.Б., Дащевская Д.Б., Виноградова О.Ю., Куликов С.М. Результаты терапии больных хроническим миелолейкозом по данным российской части международного многоцентрового по-
2. Chereda B., Melo J. V. Natural course and biology of CML. Ann Hematol. 2015; 94 (2): 107–121.
3. Hehlmann R., Hochhaus A., Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. The Lancet. 2007; 370 (9584): 342–50.
4. Bower H., Bjorkholm M., Dickman P. W., et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. Journal of Clinical Oncology. 2016;34: 2851–7.
5. Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. Клиническая онкогематология. 2017; 10 (3): 390–401.
6. Steegmann J. L., Baccarani M., Breccia M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016; 30 (8): 1648–71.
7. US Department of Health and Human Services et al. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2009; 4 (03).
8. Finlay A.Y., Khan G.K. The Dermatology Life Quality Index: A simple practical measure for routine clinical use. British Journal of Dermatology. 1993; 129 (Suppl. 42): 27.

DOI: 10.33667/2078-5631-2020-6-72-78

Вопросы внедрения современных методов автоматизированной диагностики новообразований кожи в клиническую практику

В. Ю. Сергеев, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹

Ю. Ю. Сергеев, член РОО содействия развитию дерматоскопии и оптической диагностики кожи, врач-дерматовенеролог¹

О. Б. Тамразова, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии²

В. Г. Никитаев, д.т.н., проф., зав. кафедрой компьютерных медицинских систем³

А. Н. Проничев, к.т.н., доцент отделения биотехнологий офиса образовательных программ (М)³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Москва

On modern methods of automated diagnosis of skin tumors in clinical practice

V. Yu. Sergeev, Yu. Yu. Sergeev, O. B. Tamrazova, V. G. Nikitaev, A. N. Pronichev

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia; People's Friendship University of Russia; National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); Moscow, Russia

Резюме

Несмотря на множество имеющихся и разрабатываемых алгоритмов автоматизированной диагностики меланомы и других злокачественных новообразований кожи, они остаются практически недоступными для широкой медицинской практики. Малое число публикаций об эффективности уже созданных систем искусственного интеллекта свидетельствует о проблемах их внедрения в клиническую практику и современную рутину обследования в дерматологии и онкологии. Востребованными остаются как новые алгоритмы и программные решения на их основе, так и работы, подтверждающие их точность на сопоставимом и проверяемом клиническом материале.

Ключевые слова: **автоматизированная диагностика, нейронная сеть, искусственный интеллект, новообразования кожи, меланома.**

Summary

Despite the existence of many algorithms for automated diagnosis of melanoma and other skin cancers, these remain almost inaccessible to public health service. A small number of publications on the efficacy of existing artificial intelligence systems marks the problems of their implementation into current examination routines in dermatology and oncology. New algorithms and software solutions as well as studies demonstrating their diagnostic accuracy on compatible and verifiable clinical material are still in demand.

Key words: **automated diagnosis, neural network, artificial intelligence, skin cancer, melanoma.**

Математические методы, используемые для распознавания образов в медицине, начинают появляться с первой половины XX века [1]. Распространение ЭВМ, оборудования и программного обеспечения для получения и обработки цифровых изображений сделало возможным проведение исследований в области искусственного интеллекта широким кругом исследователей. Одно из первых сообщений о классификации цифровых изображений меланомы и доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи статистическими методами с помощью компьютера публикуется в 1993 году [2]. Появление готовых моделей и программных компонентов с открытым исходным кодом для решения задач классификации изображений, таких как Google Inception и TensorFlow, упростило разработку компьютерных программ, специализированных на распознавании меланомы и других злокачественных новообразований кожи.

На сегодняшний день разными исследовательскими группами предлагаются новые алгоритмы машинного распознавания на основе различных оптических методов диагностики рака кожи, публикуются результаты обучения искусственных нейронных сетей распознаванию меланомы [3–8].

За рубежом представлена нейронная сеть глубокого обучения, которая превзошла участников в исследовании врачей-дерматологов в точности диагностики меланомы кожи [9]. Сообщается о достигнутом превосходстве автоматизированной морфологической диагностики меланомы кожи перед специалистами в области гистопатологии [10]. В связи с этим на конференциях и в публикациях последних лет постоянно поднимается вопрос: действительно ли искусственный интеллект уже способен заменить врача, распознавающего и классифицирующего новообразования кожи на основе сбора анамнеза, клинического осмотра и дерматоскопии?

Как правило, уже разработанные машинные алгоритмы классификации новообразований остаются недоступными для использования или проверки сторонними врачами в клинической практике. Мы обратились к библиографическим базам MEDLINE (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), РИНЦ (elibrary.ru) и Academia.edu,

чтобы дать краткую характеристику и оценить внедрение доступных программных продуктов и программно-аппаратных комплексов, использующих технологии искусственного интеллекта для диагностики меланомы кожи.

Первая программа с автоматизированной числовой оценкой вероятности меланомы кожи с помощью нейронной сети на основе однослойного перцептрона DBDermo-Mips была представлена в 2002 году [11]. Использовались дерматоскопические изображения с разрешением 768×576 точек, полученные видеосистемой DB-Mips.

Вероятность меланомы оценивалась как схожесть полученного изображения с изображениями из базы данных с морфологически подтвержденными диагнозами. Учитывался ряд признаков, включая общую площадь образования, симметричность контура по двум осям, ровность контура, резкость перехода к здоровой коже, темные и сине-серые участки, а также энтропию как статистическую меру для описания пигментной сети.

Чувствительность и специфичность предложенного алгоритма на основе метода k-ближайших соседей, обученного на 821 плоских меланоцитарных образованиях (372 меланомы кожи и 449 меланоцитарных невусов), составила 98 и 79% соответственно [12]. Последующее многоцентровое исследование на выборке из 466 образований, подлежащих гистологическому исследованию (по результатам исследования: меланома кожи – 52, в том числе 8 меланом *in situ* и 33 меланомы T1a, меланоцитарных невусов – 414), показало чувствительность алгоритма не менее 90% и специфичность – не менее 79,6% [13].

Специально разработанный программный продукт на основе этого алгоритма, поддерживающий загрузку изображений, получаемых с помощью ручных дерматоскопов, которые совмещаются с цифровыми фотоаппаратами, распространялся под названием DDAX3.

В 2003 году группой европейских ученых был представлен алгоритм диагностики рака кожи DANAOS, построенный на основе искусственной нейронной сети и поставляемый с оборудованием CANFIELD (ранее microDERM). В работе использовались изображения 2218 пигментных ново-

образований (43,6% морфологически подтвержденных, включая все злокачественные новообразования). Среди них: меланомы кожи (включая узловые меланомы) – 8,4%; пигментированные формы базальноклеточного рака – 0,7%; себорейные кератозы – 3,0%; меланоцитарные невусы – 80,0%. Для получения цифровых изображений была использована специально созданная видеосистема с разрешением 768×576 точек [14].

При обучении данной искусственной нейронной сети учитывались симметричность образования, ровность границы, распределение красной, зеленой и синей цветовых составляющих изображения, а также структурность на основе волнового преобразования Габора.

Чувствительность алгоритма составила 90% при специфичности 79% и 61% при специфичности 90% (значения взяты из графика, K. Hoffmann *et al.*, рис. 1. ROC-кривая разделения доброкачественных и злокачественных новообразований кожи).

По ключевому слову *danaos* было обнаружено одно исследование [15], оценивающее эффективность данного алгоритма. По данным иранских авторов на выборке из 122 пигментных новообразований кожи, в том числе шести меланом кожи, чувствительность и специфичность метода достигали 100 и 90% соответственно. Следует учесть, что чувствительность и специфичность диагностики меланомы невооруженным глазом в исследовании были оценены как 83 и 96% соответственно, что заметно превышает значения 76 и 80%, полученные по данным мета-анализа [16]. Последнее обстоятельство не позволяет судить об эффективности алгоритма, соответствующей или превосходящей изначальные показатели, заявленные разработчиками.

Алгоритм оценки риска злокачественности на основе глубокого обучения Moleanalyser pro доступен как часть системы для дерматоскопии FotoFinder, так и в приложении для смартфонов handyscope 3 App [17]. Разработчики указывают на использование искусственной нейронной сети Google's Inception v. 4, обученной и проверенной на снимках с разрешением 299×299 точек, в том числе из общедоступных наборов изобра-

жений (International Skin Imaging Collaboration), составляющих три группы по 1000, 1100 и 1511 снимков [18].

Авторский коллектив Н.А. Haenssle, С. Fink, J.K. Winkler и соавт. в работах 2019–2020 годов оценили дифференциальную-диагностическую эффективность алгоритма Moleanalyser pro в различных клинических группах. Чувствительность и специфичность алгоритма в группах «меланома» ($N = 36$) – «комбинированный невус» ($N = 36$) составили 97,1 и 78,8 против 90,6 и 71,0 % соответственно после осмотра врачами-дерматологами [19]. В смешанных группах ($N = 100$: меланомы кожи – 15; базальноклеточного рака – 10; плоскоклеточного рака – 5; актинических кератозов – 5; болезни Боуэна – 5; доброкачественных новообразований – 60) чувствительность и специфичность автоматизированной оценки составили 95,0 и 76,7% [20]. В группах поверхностно-распространяющихся меланом, лентиго-меланом и узловых меланом (30 меланом в каждой группе против 100 доброкачественных новообразований сходного расположения и морфологии) чувствительность и специфичность составили не менее 93,3 и 65%. Отмечалась меньшая чувствительность для образований акральной локализации (ладони и стопы – 83,3%, подногтевая локализация – 53,3%), а также низкая специфичность алгоритма для новообразований на слизистых оболочках – 38,0% [21].

Работа по автоматизированной диагностике, упоминающая *mole-analyzer* и опубликованная в 2018 году [22], не указывает на применение технологий искусственного интеллекта или нейронных сетей и, вероятно, относится к предшествующей программе Moleanalyser или Dynamole, поставляемой ранее.

Исследования, подтверждающие сведения о чувствительности и специфичности отечественного алгоритма, использующего открытый архив изображений и нейронную сеть с архитектурой Google Inception [23], на момент написания статьи не найдены.

Небольшое число авторских коллективов и работ, оценивающих те или алгоритмы автоматизированной ди-

гностики, указывают на недостаточное внедрение наработок в области искусственного интеллекта в реальную практику дерматолога и онколога.

Стремление поставить умную машину впереди и вместо человека, желание переложить на нее ответственность за постановку диагноза на сегодняшний день не находят достаточного обоснования. Существование имитаторов меланомы кожи и меланоцитарных опухолей с неясным злокачественным потенциалом, высокая социальная значимость ранней диагностики онкологических заболеваний делают постановку вопроса о низведении специальности до механического фотографирования и загрузки изображений в формализованную программу-алгоритм неэтичной. По нашему убеждению, машине принадлежит важная роль системы поддержки принятия врачебного решения. Алгоритмы должны помогать формировать группы наблюдения, дополнять клиническую картину автоматически рассчитанными цифровыми характеристиками, выявлять диагностически значимые признаки, оставляя окончательное решение за лечащим врачом.

Следует отметить, что ценность каждого вновь предлагаемого алгоритма распознавания злокачественных новообразований кожи во многом обусловлена доступностью программного решения на его основе и числом публикаций независимых научных коллективов, проверяющих это решение на клиническом материале. Обнародование наборов изображений, используемых для обучения или расчета эффективности работы различных нейронных сетей, позволит сопоставить их, определить область применения каждого алгоритма и повысить уровень доверия к методу в целом [24].

Работа выполнена при поддержке РНФ по проекту № 19–11–00176.

Список литературы

1. Fisher R.A. The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems. *Annals of Eugenics*. 1936; 7 (2): 179–188.
2. Schindewolf T et al. Classification of melanocytic lesions with color and texture analysis using digital image processing. *Anal Quant Cytol Histol*. 1993 Feb; 15 (1): 1–11.
3. Сержантов К. А., Лисовская М. Г. Дифференциация онкологических патологий с использованием алгоритмов машинного обучения. Информационные технологии в моделировании и управлении: подходы, методы, решения. 2019; 564–569.
4. Уфимцева М.А., Шубина А.С., Петрака В.В., Созыкин А.В. Программа для дифференциальной диагностики пигментных доброкачественных и злокачественных новообразований кожи SkinCancerStop. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, рег. № 2018614153, опубл. 02.04.2018. Бюл. № 4.
5. Никитаев В.Г., Нагорнов О.В., Проничев А.Н., Поляков Е.В., Дмитриева В.В., Зайцев С.М., Сельчукук В.Ю., Тамразова О.Б., Сергеев В.Ю., Кобелев С.А., Козырева А.В., Скрипник А.С. Сп 2712919, опубл. 03.02.2020. Бюл. № 4.
6. Hosny KM, Kassem MA, Fouad MM. Classification of skin lesions using transfer learning and augmentation with Alex-net. *PLoS One*. 2019; 14 (5): e0217293.
7. Unlu El, Cinar A. Classification of Skin Images with Respect to Melanoma and Non-Melanoma Using the Deep Neural Network. *IOSR Journal of Engineering (IOSRJEN)*. 2018; 08 (12): 35–40.
8. Yu L, Chen H, Dou Q, Qin J, Heng PA. Automated Melanoma Recognition in Dermoscopy Images via Very Deep Residual Networks. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017; 36 (4): 994–1004.
9. Haenssle H. A., Fink C. et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018; 29 (8): 1836–1842.
10. Hekler A, Utikal JS, Enk AH, et al. Deep learning outperformed 11 pathologists in the classification of histopathological melanoma images. *Eur J Cancer*. 2019; 118: 91–96.
11. Rubegni P, Burroni M, Cevenini G, Perotti R, Dell'Eva G, Barbini P, Firmani M, Andreassi L. Digital dermoscopy analysis and artificial neural network for the differentiation of clinically atypical pigmented skin lesions: a retrospective study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2002 Aug; 119 (2): 471–4.
12. Marco Burroni, Rosamaria Corona, Giordana Dell'Eva, Francesco Sera, Riccardo Bono, Pietro Puddu, Roberto Perotti, Franco Nobile, Lucio Andreassi, and Pietro Rubegni Melanoma Computer-Aided Diagnosis: Reliability and Feasibility Study. *Clin Cancer Res* 2004 10: 1881–1886.
13. Walling U, Burroni M, Torricelli R, Gilardi S, Dell'Eva G, Helm C, & Bardey W. Digital dermoscopy in clinical practise: a three-centre analysis. *Skin Research and Technology*. 2007; 13 (2): 133–142.
14. Hoffmann K. et al. Diagnostic and neural analysis of skin cancer (DANAOS). A multicentre study for collection and computer-aided analysis of data from pigmented skin lesions using digital dermoscopy. *Br J Dermatol*. 2003 Oct; 149 (4): 801–9.
15. Masoomeh Barzegari et al. Computer-aided dermoscopy for diagnosis of melanoma. *BMC Dermatol*. 2005 Jul 6; 5: 8.
16. Daines J. et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. Art. No.: CD011902.
17. Краюшкин П. В. Возможности искусственного интеллекта в диагностике онкологических заболеваний кожи. Косметика и медицина. 2018 (3): 90–99.
18. Haenssle HA, Fink C, Toberer F, et al. Man against machine reloaded: performance of a market-approved convolutional neural network in classifying a broad spectrum of skin lesions in comparison with 96 dermatologists working under less artificial conditions. *Ann Oncol*. 2020; 31 (1): 137–143. Supplementary methods.
19. Fink C, Blum A, Buhl T, et al. Diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network in the differentiation of combined naevi and melanomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 10.1111/jdv.13615.
20. Haenssle HA, Fink C, Toberer F, et al. Man against machine reloaded: performance of a market-approved convolutional neural network in classifying a broad spectrum of skin lesions in comparison with 96 dermatologists working under less artificial conditions. *Ann Oncol*. 2020; 31 (1): 137–143.
21. Winkler JK, Sies K, Fink C, et al. Melanoma recognition by a deep learning convolutional neural network—Performance in different melanoma subtypes and localisations. *Eur J Cancer*. 2020; 127: 21–29.
22. Rosario F. Performance of a computer-aided digital dermoscopic image analyzer for melanoma detection in 1,076 pigmented skin lesion biopsies. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May; 78 (5): 927–934.e6.
23. Гаврилов Д. А., Меллеразов А. В., Щелкунов Н. Н., Закиров Э. И. Применение технологий глубокого обучения для диагностики кожных заболеваний на основе нейронных сетей. Медицинская техника. 2018 (5): 40–44.
24. Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., Тамразова О.Б., Никитаев В.Г., Проничев А.Н. Автоматизированная диагностика новообразований в дерматологии с применением дистанционных технологий. Медицинская техника. 2019; 3: 32–33.

Для цитирования: Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., Тамразова О.Б., Никитаев В.Г., Проничев А.Н. Вопросы внедрения современных методов автоматизированной диагностики новообразований кожи в клиническую практику. Медицинский алфавит. 2020; (6):76–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-76-78>

For citation: Sergeev V. Yu., Sergeev Yu. Yu., Tamrazova O.B., Nikitaev V.G., Pronichev A.N. On modern methods of automated diagnosis of skin tumors in clinical practice. Medical alphabet.2020; (6):76–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-76-78>



Проблемы инъекционной косметологии: обзор осложнений и методов их коррекции

Е. В. Иконникова, к. м. н., доцент кафедры¹, врач-косметолог²

Е. М. Генслер, ординатор 2-го года¹

¹Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

²ОАО «Институт пластической хирургии и косметологии», г. Москва

Problems of injection cosmetology: review of complications and methods for their correction

E. V. Ikonnikova, E. M. Gensler

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Institute for Plastic Surgery and Cosmetology; Moscow, Russia

Резюме

Одновременно с постоянно возрастающим количеством инъекционных косметологических процедур с применением различных наполнителей возрастает и число осложнений. Целью данного обзора является описание наиболее часто встречающихся нежелательных явлений, связанных с инъекциями филлеров, а также обозначение основных профилактических и терапевтических стратегий. Обзор представляет интерес для практикующих косметологов, дерматологов и пластических хирургов.

Ключевые слова: осложнения, филлер, контурная пластика, некроз, гранулемы, эмболия.

Summary

Along with the increasing number of injection cosmetic procedures using various excipients, the number of complications also increases. The purpose of this review is to describe the most common adverse events associated with filler injections, as well as to identify the main preventive and therapeutic strategies. The review is of interest to practicing cosmetologists, dermatologists and plastic surgeons.

Key words: complications, filler, injection, necrosis, granulomas, embolism.

Введение

Популярность препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту (ГК), в последние годы быстро возрастает за счет общего роста востребованности эстетических процедур во всем мире. Гиалуроновая кислота, используемая в качестве дермального наполнителя, становится неотъемлемой частью множества корректирующих косметологических процедур. Ранее достижение подобной степени коррекции возрастных изменений и эстетических недостатков было возможно только благодаря применению различных хирургических вмешательств. В настоящее время в ряде случаев ГК может быть альтернативой некоторым хирургическим вмешательствам, целью которых является увеличение объема мягких тканей, а также в качестве средства для эффективной коррекции асимметрии лица и различных процессов хроно- и фотостарения [1].

ГК представляет собой неразветвленный полисахарид, принадлежащий к группе несульфатированных гликозаминогликанов и содержащий в своем составе отрицательно заряженные гетерополисахаридные цепи, способные абсорбировать молекулы воды. Известно, что ГК содержится в тканях человека в качестве соли гиалуроната натрия и представляет собой один из компонентов внеклеточного или экстрацеллюлярного матрикса, стекловидного тела глаза, а также синовиальной жидкости и дермы. Ее открытие, а в дальнейшем и применение в изготовлении все возрастающего числа биомедицинских препаратов привело к обширному и разностороннему использованию препаратов на основе ГК [2].

Растущая популярность применения ГК в виде дермальных наполнителей объясняется ее эффективностью, универсальностью, а также благоприятным профилем без-

опасности [1]. Однако увеличение числа процедур привело к одновременному росту числа побочных эффектов и осложнений.

Применение любых наполнителей связано с риском возникновения кратковременных или длительных осложнений. Хотя большинство побочных эффектов имеют преходящий характер и легкую степень тяжести, могут возникнуть и более серьезные осложнения, приводящие к длительным или постоянным функциональным нарушениям и эстетическим недостаткам. Некоторые побочные реакции возникают сразу после лечения, в то время как другие имеют отсроченное начало [3].

Осложнения после введения дермальных филлеров, развившиеся в течение 24 часов после введения препарата

Различные по объему кровоизлияния (гематомы, экхимозы). Все виды крупных и мелких кровоизлияний являются самым распространенным осложнением. Кровоизлияния образуются в результате режуще-колюще действия иглы и давления на окружающие ткани вводимым препаратом. Для лечения данного осложнения чаще всего используются холодные компрессы, назначение витаминов группы К, а также более медленное введение филлера. При этом необходимо заблаговременно предупредить пациента о необходимости прекратить прием различных НПВС, антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов заблаговременно, приблизительно за 2–5 дней до начала выполнения процедуры. Нужно помнить, что их отмена у ряда пациентов с сопутствующей патологией может неблагоприятно сказаться на риске возникновения различных тромбозов, поэтому при

повышенной опасности возникновения таких состояний отмена препаратов должна проводиться под контролем коагулограммы и при обязательной консультации терапевта, гематолога и кардиолога.

Отек. Краткосрочный отек является нормальным посттравматическим эффектом и происходит при введении большинства дермальных наполнителей. Вариация длительности отека зависит от используемого препарата, его объема и техники введения. Применение холодного компресса, НПВС и прочих препаратов после проведения процедуры в значительной степени помогает минимизировать данный побочный эффект.

Реакция гиперчувствительности. Поскольку все филлеры представляют собой по существу инородные агенты, у некоторых пациентов может развиваться анафилактический тип гиперчувствительности (первого типа), при котором поступление аллергена приводит к резкой продукции плазмоцитами Ig E. IgE вызывает дегрануляцию тучных клеток с высвобождением биологически активных медиаторов – гистамина, гепарина, лейкотриенов, простагландинов, тромбоцитактивирующего фактора, некоторых ферментов и цитокинов. Своевременная терапия способна быстро купировать ангионевротический отек, который полностью исчезает в течение нескольких дней на фоне применения пероральных стероидов и антигистаминных средств [4].

Инфекционные осложнения. Любая процедура, связанная с разрушением целостности кожного покрова, может повышать риск инфицирования. Чаще всего данное осложнение связано с риском распространения патогенных микроорганизмов, постоянно персистирующих на коже, таких как *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*. В большинстве случаев бактериальная инфекция хорошо поддается антибактериальной терапии, чаще всего назначаемой *per os* в виде защищенных β-лактамных антибиотиков широкого спектра действия.

Обострение герпетической инфекции. Инъекции в области лица могут спровоцировать реактивацию герпесвирусной инфекции. Пациентам, у которых в анамнезе были какие-либо проявления данного заболевания, следует профилактически назначать противовирусные средства (ацикловир, валацикловир) за 1–2 дня до планируемой процедуры.

Нарушения чувствительности. Различные варианты нарушения чувствительности – парастезии, анестезии и дизестезии сопряжены с повреждением нерва в ходе эстетической процедуры. Чаще всего они развиваются в результате сдавления филлером или, что встречается гораздо реже, непосредственно травмы от иглы. Наиболее распространенной локализацией парастезий, анестезий и дизестезий является область подглазничного и лицевого нервов (паралич Белла), а также распространено поражение нижнечелюстного нерва, проявляющегося маргинальной дисфункцией [5].

Эмболия. Эмболия является грозным осложнением, возникая в результате введения филлера непосредственно в артерию или в вену. Основными диагностическими симптомами окклюзии артериальных сосудов являются немедленная и выраженная боль в месте введения, а также

побледнение близлежащих участков кожи. В то же время симптомы окклюзии венозного русла могут проявиться в более отсроченном периоде (до нескольких часов) или не проявиться вообще. Болевой синдром в данном случае также может иметь умеренную интенсивность или отсутствовать. При подозрении на окклюзию сосудов крайне важно немедленно прекратить инъекцию и незамедлительно принять меры по восстановлению кровоснабжения пораженного участка. Стратегии лечения включают немедленное введение гиалуронидазы не только в место непосредственного введения филлера, но и во всю ишемизированную зону, теплый компресс, массаж или вибрационное постукивание по области, а также применение 2%-ной нитроглицериновой мази для стимуляции вазодилатации.

Окклюзия центральной артерии сетчатки глаза вследствие эмболизации филлером является редким и плохо поддающимся лечению осложнением. В обзоре литературы, опубликованном в 2015 году, сообщалось о 98 случаях нарушения зрения после инъекции филлера [6]. Местами инъекций, характеризующимися повышенным риском эмболизации артерии сетчатки, были гlabelла (38,8%), носовая область (25,5%), носогубная складка (13,3%) и лоб (12,2%). При этом отмечается, что вводимыми наполнителями в большинстве отмеченных случаев были аутологичный жир (47,9%) и филлеры ГК (23,5%). Основным симптомом при окклюзии центральной артерии сетчатки глаза является слепота в пораженном глазу, возникающая в течение нескольких секунд после инъекции. При этом такая окклюзия обычно не сопровождается болезненными ощущениями. Сопутствующими симптомами могут являться головная боль и боль в месте инъекции. Если произошла потеря зрения, необходимо незамедлительно принять все возможные меры, направленные на лечение данного осложнения. В случае нарушения зрения пациент в экстренном порядке должен быть транспортирован в офтальмологический стационар. Кроме того, сразу же при возникновении подозрения на поражение сетчатки необходимо приступить к массажу закрытых веками глазных яблок.

Для проведения массажа необходимо уложить пациента на спину и сильно надавить (достаточно для того, чтобы глазное яблоко было смешено на 2–3 мм) на глазное яблоко через закрытые веки в течение 5–15 с и после этого быстро их отпустить. Рекомендовано проводить этот цикл не менее 5 минут. Данную процедуру необходимо проводить как при подготовке к лечению возникшего осложнения, так и сразу же после применения лекарственных препаратов – капель с тимололом малеатом, антикоагулянтами, вазодилататорами, тромболитической терапии, регионального и ретробульбарного введения гиалуронидазы [7].

Поздние и отсроченные осложнения, вызванные введением филлера

Отсроченный отек. Появляется вследствие возникновения реакции гиперчувствительности замедленного типа. Обычно происходит через 24–72 часа после введения филлера, но может наблюдаться и в более отсроченном периоде. В ряде случаев он способен сохраняться в течение многих месяцев. В таких случаях

филлер является антигеном, который, взаимодействуя с макрофагами и Т-лимфоцитами, стимулирует клеточный иммунитет. При этом происходит уплотнение и воспаление ткани в результате ее инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами. Рекомендовано лечение гиалуронидазой, препаратаами глюокортикоидов или, в некоторых случаях, хирургическое удаление (иссечение).

Маярный отек. Отек маляров зачастую развивается при введении филлера в область носослезной, пальпебромалярной борозды и области скул. К его развитию приводит компрессия региональных лимфатических и венозных сосудов. Следует отметить, что данный тип отека склонен трудно поддаваться лечению. Терапевтические стратегии включают повышенное положение головы во время ночного сна, холодные компрессы, ручной и вибрационный массаж несколько раз в день, применение гиалуронидазы, глюокортикоидов и физиотерапии.

Неоваскуляризация. Травма ткани, вызванная введением препаратов, может способствовать появлению новых капилляров, артериол и венул. Новые сосуды могут появиться через несколько дней или недель после процедуры. В таких случаях показана эффективность лазерной терапии.

Изменение цвета кожных покровов. Гиперпигментация чаще всего может появляться в качестве осложнения при введении филлеров у пациентов с IV–VI типами кожи по классификации Фитцпатрика.

Эффект Тиндаля. При слишком поверхностном введении филлера он начинает визуализироваться сквозь кожу, приобретая голубоватый оттенок, называемый рассеянием Рэлея или эффектом Тиндаля. В данном случае рекомендуется применение гиалуронидазы в качестве первоначального подхода к лечению. Эта терапевтическая стратегия может применяться немедленно или в течение 12 и более месяцев после инъекции [8].

Отсроченные инфекционные осложнения. Хронические инфекции, которые обычно развиваются через 2 недели и более после инъекции, имеют тенденцию поражать более обширную площадь, нежели область инъектирования филлера, и в некоторых случаях включать атипичный возбудитель (такой как микобактерии или кишечная палочка).

Иногда развитие хронической инфекции способно проявляться спустя значительное время после введения филлера из-за активации биопленки, которая образуется вокруг инъецируемого препарата. Причиной этой активации может быть связь с преходящей бактериемией во время лечения зубов, операциями на лице или травмами в этой области. Повторная инъекция в эту область, особенно без учета стерильности, также может привести к развитию бактериальной инфекции путем активации уже имеющейся биопленки вокруг имплантата [9]. Лечение проводится по схеме терапии острой инфекции: проведение бактериального посева с определением культуры и чувствительности к антибиотикам, прием антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

Узелковые образования. Узелки, возникшие после введения в период от 4 недель до года и более, обычно имеют воспалительный характер (иммунные ответ на наполнитель) и (или) связаны с инфекцией (включая биопленку).

Пациенты с отсроченными воспалительными осложнениями при наличии постоянного наполнителя нуждаются в особом внимании. Нередко при высефе культуры получается отрицательный результат при обнаружении бактерий в биопсийном материале. У таких пациентов важно использовать молекулярные методы диагностики – ПЦР или флуоресцентные тесты гибридизации *in situ*.

Биопленки широко распространены в природе и состоят из плотно упакованных колоний бактерий, которые окружают себя секреируемыми полисахаридами. По мере синтеза биопленки колонии становятся более устойчивыми к антибиотикам и проводимой терапии. В терапии подобных случаев может применяться гиалуронидаза. Тем не менее необходимо соблюдать предосторожность, так как гиалуронидаза не должна использоваться при наличии активной инфекции, что может способствовать бактериальному обсеменению окружающих тканей.

Другие стратегии лечения биопленки включают применение низких доз триамцинона в комбинации с 5-фторурацилом (1 : 3), вводимых по схеме: еженедельно дважды, один раз каждые 2 недели дважды, затем с интервалом в месяц до достижения полного разрешения узелка. Некоторыми авторами предлагается следующая эмпирическая схема лечения биопленки антибиотиками: кларитромицин 500 мг два раза в день в течение 10 дней, или ципрофлоксацин 500–750 мг два раза в день в течение 2–4 недель, или мицицилин 100 мг раз в день в течение 6 месяцев [1].

Гранулемы инородного тела. Гранулемы инородного тела могут образовываться, когда иммунная система организма реагирует на филлер как на инородное тело, которое не может быть разрушено физиологическим путем.

Хотя гранулемы могут возникать при введении любых инъекционных наполнителей, частота их встречаемости очень низкая (0,01–1,00 %), обычно они появляются после латентного периода, который может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет после инъекции. Диагностика гранулем дополнительно усложняется тем, что врачи иногда сталкиваются с умалчиванием пациентами своего косметологического анамнеза.

Грануломатозные реакции на наполнители гиалуроновой кислоты некоторые авторы предлагают лечить гиалуронидазой в дозировке 150 ед./мл [10].

Некроз тканей. Отсроченный некроз тканей, несмотря на то что, к счастью, встречается редко, может возникнуть в результате непреднамеренной инъекции наполнителя в сосуды, кровоснабжающие слизистую оболочку или кожу. Также некроз может возникать вследствие локального отека или окклюзии соседней региональной сосудистой сети [11].

Помимо прочего, к осложнениям также можно отнести и неудовлетворительный результат эстетической составляющей при инъектировании филлера: неравномерное распределение, формирование комков, использование избыточного количества препарата (гиперкоррекция).

Выходы

Из-за высокой эффективности и относительной безопасности эстетические процедуры с использованием дермальных наполнителей становятся все более популяр-

ными. Однако, несмотря на то что частота осложнений относительно мала, а большинство нежелательных явлений незначительны, увеличение числа процедур сопровождается одновременным ростом количества осложнений. Поскольку нежелательные реакции при проведении манипуляций, к сожалению, являются неотъемлемой частью медицины (в том числе и косметологии), следует стремиться к минимизации их числа за счет индивидуального подхода к каждому пациенту, тщательного выбора продукта и инъекционной техники, а также глубокого понимания анатомии лица [7].

Врачи-косметологи должны быть полностью осведомлены обо всех признаках и симптомах осложнений и в случае необходимости обязаны знать, какие именно меры необходимо принимать для предупреждения или разрешения возникших нежелательных реакций. Разработка алгоритмов действий в чрезвычайных ситуациях с учетом доступных медикаментозных препаратов должна уменьшить частоту неблагоприятных результатов, связанных с применением филлеров гиалуроновой кислоты в косметологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Иконникова Е.В., Генслер Е.М. Проблемы инъекционной косметологии: обзор осложнений и методов их коррекции. Медицинский алфавит.2020; (6):79–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-79-82>

Список литературы

1. De Boule K, Heydenreich I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. Clinical, cosmetic, and investigational dermatology. 2015; 8: 205–214. doi.org/10.2147/CCID.S80446.
2. Walker K, Basehore BM, Zito PM. Hyaluronic Acid. StatPearls Publishing [Internet]. 2020.
3. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2013; 6: 295–316. doi.org/10.2147/CCID.S50546.
4. Stone SF, Phillips EJ, Wiese MD, Heddle RJ, Brown SG. Immediate-type hypersensitivity drug reactions. British journal of clinical pharmacology. 2014; 78 (1): 1–13. doi.org/10.1111/bcpt.12297.
5. Минагазова Л.Р., Карпова Е.И., Орлова О.Р., Котенко К.В., Круглова Л.С. Осложнения в виде нейропатических расстройств в области лица после контурной инъекционной пластики. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 3 (17): 51–55.
6. Mingazova L.R., Karpova E.I., Orlova O.R., Kotenko K.V., Kruglova L.S. Complications presented by neuropathic disorders on the face after contour injection plasty. Russian Journal of skin venereal diseases. 2015; 3 (17): 51–55.
7. Belezany K, Carruthers JDA, Humphrey S, Jones DJ. Avoiding and treating blindness from fillers: a review of the world literature. Dermatologic Surg. 2015; 41 (10): 1097–1117.
8. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Moreno A, et al. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. Aesthetic Plast Surg. 2018; 42 (2): 498–510. DOI: 10.1007/s00266-017-1063-0.
9. Hanke E. Managing Complications of Fillers: Rare and Not-So-Rare. Journal of cutaneous and aesthetic surgery. 2015; 8 (4) 198–210. doi.org/10.4103/0974-2077.172191.
10. Chader H, Bosc R, Hersant B, Lange F, Hermeziu O, Zehou O, et al. Dermohypodermitite infectieuse de la face compliquant l'injection à visée esthétique des sillons nasogéniens par de l'acide hyaluronique: à propos de sept cas. Annales de Chirurgie Plastique Esthétique. 2013; 58 (6): 680–683.
11. Ciancio F, Tarico MS, Giudice G, Perrotta RE. Early hyaluronidase use in preventing skin necrosis after treatment with dermal fillers: Report of two cases. F1000 Research. 2018; 7: 1388. doi.org/10.12688/f1000research.155682.
12. Ozturk CN, Li Y, Tung R, Parker L, Piliang MP, Zins JE. Complications Following Injection of Soft-Tissue Fillers. Aesthetic Surgery Journal. 2013; 33 (6): 862–877. doi.org/10.1177/1090820X13493638.

For citation: Иконникова Е.В., Генслер Е.М. Проблемы инъекционной косметологии: обзор осложнений и методов их коррекции. Медицинский алфавит.2020; (6):79–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-79-82>

Дупиксент® (дупилюмаб) одобрен для лечения атопического дерматита у подростков

Компания Санофи объявила о регистрации в Российской Федерации нового показания препарата Дупиксент® (МНН: дупилюмаб) – лечение среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у подростков 12 лет и старше. На сегодняшний день Дупиксент® является единственным биологическим препаратом, который зарегистрирован в России для применения у данной группы пациентов.

Клинические испытания продемонстрировали, что действие препарата Дупиксент® направлено на снижение тяжести заболевания, сокращение зуда, уменьшение воспаления и улучшение состояния кожи, качества сна, а также повышение качества жизни. Более 60% участников испытаний, получавших Дупиксент®, заявили о клинически значимых улучшениях по хотя бы шести пунктам шкалы изменения экземы у пациентов.

О препарате Дупиксент® (МНН: дупилюмаб)

Дупиксент® – это рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, которое путем специфического связывания с ИЛ-4Ra-субъединицей ингибирует передачу сигналов одновременно двух провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13, являющихся основными драйверами персистирующего воспаления во внутренних слоях кожи при АтД, в бронках при бронхиальной астме и играющих важную роль в механизмах развития других аллергических заболеваний. Дупиксент® выпускается в предварительно заполненном одноразовом шприце и вводится подкожно каждые две недели. Инъекцию может проводить как сам пациент, так и медицинский работник.

Дупиксент® зарегистрирован в России для терапии АтД среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами. Противопоказано применение препарата Дупиксент® у пациентов младше 12 лет с АтД, среднетяжелого и тяжелого течения.

В 2014 году Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) присвоило лекарственному препарату Дупиксент® для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД статус «прорывного». По результатам 16-недельных исследований монотерапии (SOLO 1 и SOLO 2) препаратом Дупиксент®, а также по результатам 52-недельного исследования у пациентов, которым не рекомендовалось лечение циклоспорином (Chronos), лечение приводило к значительному улучшению симптомов атопического дерматита по сравнению с плацебо. Кроме этого, исследования DRI12544, QUEST и VENTURE показали снижение частоты тяжелых обострений, приводящих к госпитализации и (или) посещениям отделений неотложной помощи при применении препарата Дупиксент® для дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы.

У пациентов с бронхиальной астмой Дупиксент® применяется в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонально зависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюокортикоиды. Согласно данным клинических исследований, применение препарата Дупиксент® способствует снижению частоты тяжелых обострений, улучшению функции легких, способствует снижению дозы пероральных глюокортикоидов и улучшению качества жизни.

В настоящее время компании Санофи и Regeneron в рамках соглашения о сотрудничестве занимаются исследованием применения препарата Дупиксент® для новых показаний.

Об атопическом дерматите и бронхиальной астме

Атопический дерматит (АтД) – хроническое воспалительное заболевание, чаще всего проявляющееся в виде высыпаний на коже. АтД является одним из наиболее распространенных заболеваний (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. Распространенность АтД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения – 1–3%.

Среднетяжелый и тяжелый АтД характеризуется сыпью, которая покрывает большую часть тела и может сопровождаться сильным возбуждающимся зудом, сухостью и растрескиванием на коже, образованием корок и мокнутием. Зуд является одним из самых тяжело переносимых симптомов и может сильно ухудшать состояние здоровья пациента с АтД. Кроме того, из-за болезни у людей со среднетяжелым и тяжелым АтД происходит снижение качества жизни: нарушение сна, повышенная тревожность и возникновение симптомов депрессии.

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание органов дыхания, которое может проявляться в виде приступообразного кашля, одышки, удушья и чувства заложенности в грудной клетке. Астма, как правило, сохраняется в течение всей жизни, а степень ее тяжести может варьироваться. Бронхиальная астма может протекать в неконтролируемой форме даже у пациентов, получающих постоянную терапию базисными ингаляционными противовоспалительными препаратами. При данном течении заболевания могут сохраняться симптомы, ухудшения и обострения, проявляющиеся в виде приступов свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, одышки или удушья более двух раз в неделю. Тяжелые обострения могут угрожать жизни пациента и требуют госпитализации. Симптомы бронхиальной астмы значительно снижают качество жизни пациентов и препятствуют выполнению многих повседневных действий (ходьба, физические нагрузки, домашние обязанности). Изучение механизмов развития бронхиальной астмы позволило выяснить, что развитие неконтролируемых персистирующих симптомов обусловлено особым типом воспаления, которое называют воспалением второго типа. В 50–70% случаев астма вызвана воспалением второго типа, в остальных случаях проявления обусловлены другими механизмами.

Проявления саркоидоза Бенье-Бека-Шауманна на коже

В. Г. АКИМОВ, д. м. н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Manifestations of Besnier-Boeck-Schaumann sarcoidosis on skin

V.G. Akimov

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Саркоидоз Бенье-Бека-Шауманна – системное заболевание неясной этиологии. Только около 25% пациентов имеют поражения кожи. Каждый больной с кожным саркоидозом должен быть обследован на предмет возможного системного саркоидоза. Статья содержит описания и оригинальные фотографии клинических форм заболевания: мелкоузелкового саркоидоза, цирцинарного саркоидоза, крупноузловатого саркоидоза, узловатой эритемы, анигиолупоида Брокса-Потрие, ознобленной волчанки Бенье-Теннессона, подкожного саркоида Дарье-Русси. Обсуждаются дифференциальная диагностика и лечение больных.

Ключевые слова: саркоидоз, проявления на коже.

Summary

Besnier-Boeck-Schaumann sarcoidosis is a multisystemic disease of unknown etiology. Only about 25% of patients have cutaneous involvement. Every patient with cutaneous sarcoidosis should be evaluated for possible systemic sarcoidosis. This article contains descriptions and original images of clinical forms of the disease: miliary sarcoidosis, circinate sarcoidosis, nodular sarcoidosis, angiolupoid (Brocq-Potrier), lupus pernio (Besnier-Tennesson), erythema nodosum, subcutaneous sarcoidosis (Darier-Roussy). Differential diagnosis and treatment of patients are discussed.

Key words: *sarcoidosis, manifestations on the skin.*

Саркоидоз Бенье-Бека-Шауманна – системное гранулематозное заболевание неясной этиологии. Распространенность саркоидоза в различных регионах РФ варьирует от 5,0 до 15,3 случая на 100 тысяч человек [1]. У больных саркоидозом в острой стадии были выявлены изменения соотношения Т-супрессоров и Т-хелперов, что характерно для многих аутоиммунных заболеваний, в том числе для системной красной волчанки и иммунного артрита [2]. В патологический процесс вовлекаются легкие, печень, кожа, селезенка, кости, глаза, слюнные железы, почки, сердце, центральная нервная система. Это требует междисциплинарного подхода, тщательного обследования пациентов и регулярного диспансерного наблюдения.

Легкие поражаются в 90% случаев, слизистая оболочка бронхов – в 80%, медиастинальные лимфатические узлы – в 60–80%, печень – в 30–60%, но болезнь развивается без явных клинических симптомов. Патология глаз при саркоидозе встречается у 5% больных.

Специфические изменения в сердце при саркоидозе считаются



Рисунки 1 и 2. Саркоидоз мелкоузелковый.



редкими, однако именно они могут стать первыми клинически значимыми признаками заболевания. Сообщалось о полной атриовентрикулярной блокаде как проявлении саркоидоза [3]. Саркоидоз желудка и печени может проявиться портальной гипертензией и профузным кровотечением из варикозно расширенных вен желудка [4]. Системное заболевание длительное время остается бессимптомным и случайно обнаруживается при профилактических исследованиях.

Только характерные высыпания на коже, хоть и встречаются реже (до 25% случаев), служат первым признаком саркоидоза и указывают на необходимость расширенного диагностического поиска.

Дermatologические проявления кожного саркоидоза разнообразны. Первичным морфологическим элементом является бугорок – бесполосатый элемент хронического воспаления, возвышающийся над уровнем кожи.

Саркоидоз мелкоузелковый – наиболее частое проявление этого заболевания на коже. Для него характерны множественные бугорки шаровидной формы диаметром от 1–2 до 5 мм желтовато-красноватого цвета, плотноэластические при пальпации. В процессе развития цвет приобретает застойный буро-коричневый оттенок. Внезапно появившись, без лечения бугорки остаются неизменными в течение месяцев или лет. Новые высыпания свидетельствуют о рецидиве болезни. Поверхность бу-



Рисунок 3. Саркоидоз цирцинарный.



Рисунок 4. Саркоидоз крупноузловатый.



Рисунок 5. Рубцовая алопеция у пациента, страдающего крупноузловатым саркоидозом.



Рисунок 6. Ангиолюпоид Брука-Потрие.



Рисунок 7. Волчанка ознобленная Бенье-Тенессона.

горков гладкая, иногда слегка шелушится. Их количество варьирует от нескольких элементов до многих десятков. Локализуются на лице, плечах, на разгибательной поверхности конечностей. При диаскопии видны мелкие желто-золотистые точки (пылинки). Высыпания часто пронизаны тонкой сетью расширенных капилляров. Регрессируя, бугорки уплощаются, шелушатся, пигментируются или деск营造良好ются. На многих очагах видна атрофия в виде кратерообразного углубления.

Саркоидоз цирцинарный – редкий клинический вариант мелкоузелкового саркоидоза с кольцевым расположением. Узелки розово-красного цвета, диаметром до 5 мм, плотноэластические при пальпации. В центре некоторых из них видны тонкие серебристые чешуйки. Более старые элементы представляют собой кольца диаметром до 12–15 мм, состоящие из периферического валика, образованного мелкими элементами и свободного от высыпаний центра. При диаскопии они бледнеют, вместо красного появляется неравномерный желтоватый оттенок. Субъективные ощущения отсутствуют.

Саркоидоз крупноузловатый отличается меньшим количеством, но большим размером элементов – до 2–3 см в диаметре. Поверхность очагов полусферическая, розово-буроватая, блестящая, редко шелушится. При диаскопии выявляют характерные желтоватые пятнышки. Узлы расположены глубоко в коже, плотные, безболезненные при пальпации. После длительного существования, достигающего 5 лет и более, центр очага постепенно атрофируется, приобретает бледно-розовый оттенок, образуя по перipherии желтовато-красноватый валик. Процесс завершается рубцом белого цвета или может длительно сохраняться в виде гладкого желтоватого пятна.

Саркоидоз иногда поражает волосистую часть головы. Вначале появляются изменения в виде мелких узелков, после слияния которых образуются бляшки. На месте разрешившихся элементов остается рубцовая атрофия, не имеющая специфических отличий от подобных

алопеций другой этиологии. Диагноз «саркоидоз волосистой части головы» может быть заподозрен при наличии специфических кожных или системных заболеваний.

Ангиолюпоид Брука-Потрие – редкая разновидность саркоидоза. Характеризуется появлением в области переносицы или боковой поверхности носа одного или двух округлых или овальных очагов диаметром 2–3 см коричневато-бурого цвета и мягкой консистенции. Контуры четкие, поверхность гладкая, с многочисленными телеангиэкзазиями. Эволюция процесса крайне медленная, без тенденции к регрессу.

Ознобленная волчанка Бенье-Тенессона встречается исключительно редко. На коже лица локализуются обширные плоские или слегка выпуклые бляшки лилово-красного цвета с четкими границами, без заметной инфильтрации. Поверхность гладкая, блестящая, с расширенными сально-волосистыми фолликулами и заметным сосудистым рисунком. Иногда она не гладкая и блестящая, а покрыта большим количеством мельчайших папул, что может симулировать одну из форм розацеа. Шелушения и признаков атрофии обычно не наблюдается даже при длительном существовании процесса, возможность шелушения не исключается. Субъективные ощущения отсутствуют.

Помимо кожных форм, существуют заболевания, имеющие высыпания под кожей и также относящиеся к саркоидозу.

Подкожные саркоиды Дарьес-Русси продолжают быть предметом дискуссий относительно их нозологической принадлежности. Дарьес в 1904 году, затем в сотрудничестве с Русси в 1906-м описал заболевание, названное ими «подкожными саркоидами» [5]. Клиническая картина представлена безболезненными подкожными узлами округлой или овальной формы, нечетко ограниченными от подлежащих тканей. Узлы плотные при пальпации, свободно смещаются в подкожной клетчатке. Кожа над ними слегка приподнята, нормальной окраски или слегка розовая. Локализуются элементы на боковых

поверхностях тела, на пояснице, над лопатками, на конечностях, обычно симметрично. Также они встречались на передней поверхности бедер и нижней части живота. Узлы медленно увеличивались в размерах, а затем годами оставались в прежнем состоянии, не подвергаясь изъязвлению. Дарье сообщал о возможности внезапной активации процесса, спровоцированного травмой элементов. В таком случае кожа над ними краснела, появлялась болезненность, они увеличивались в объеме.

А. А. Каламкарян [6] считал, что подкожные саркоиды Дарье-Русси представляют собой разновидность уплотненной эритемы Базена. Браун-Фалько также выражал сомнение в этом диагнозе: «К сожалению, неясно, что описывал Дарье, поскольку гранулематозный панникулит может быть связан со многими расстройствами. Сегодня термин «подкожные саркоиды Дарье-Русси» больше не используется» [7].

Синдром Лёффрена. В 1949 году S. Löfgren при обследовании 64 человек с билатеральной прикорневой лимфаденопатией в 51 случае обнаружил узловатую эритему. У 14 человек диагноз саркоидоза подтвердился. R. Degos такую частоту сочетания узловатой эритемы с болезнью Бень-Бека-Шауманна воспринял скептически, в его практике это встречалось значительно реже [8].

Узловатая эритема может возникнуть при многих острых и хронических заболеваниях – ангине, туберкулезе, лепре, саркоидозе, лейкозе, лимфогрануломатозе. Синдром Свита (острый лихорадочный нейтрофильный дерматоз) также проявляется высыпаниями типа узловатой эритемы, высокой температурой, артритами и полиморфными (эрitemы, везикулы, пузыри) высыпаниями. Пусковыми факторами возникновения узловатой эритемы могут быть также лекарственные средства – тетрациклины, пенициллины, сульфаниламиды, пероральные контрацептивы.

Клинические проявления узловатой эритемы могут возникать внезапно в виде дермо-гиподермальных узлов под кожей обеих голеней



Рисунок 8. Узловатая эритема.

на фоне общего недомогания и субфебрильной температуры. Кожа над узлами вначале ярко-розовая, затем становится красной с синюшным оттенком, потом желтоватая. За 2–3 недели узлы обычно рассасываются. Хроническая узловатая эритема – наиболее частый вариант. Отличается упорным и длительным течением с обострениями весной и осенью. Узлы на голенях синюшно-розового цвета, плотные, умеренно болезненные. Во время рецидивов появляются новые узлы, а старые могут рассасываться.

С появлением более совершенных методов лабораторной диагностики повысилась частота выявления саркоидоза у больных узловатой эритемой. При проведении компьютерной томографии у 125 человек с признаками узловатой эритемы (21 мужчина и 104 женщины) в 100 % случаев была обнаружена лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов, в 42 % – поражение ткани легких по типу «матовое стекло». Классическая тетрада синдрома Лёффрена (узловатая эритема, боли в голеностопных суставах, субфебрильная температура, внутригрудная лимфаденопатия) диагностирована у 45 % пациентов [9]. Из приведенных данных следует, что каждый больной с проявлениями узловатой эритемы должен быть обследован на наличие саркоидоза.

Синдром Хеерфордта – сочетание двустороннего паротита с увеитом. Также могут наблюдаться лимфадениты шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов, поражения дыхательных путей и лицевого нерва. При остром начале температура тела повышается до 39 °C, возникает риск развития менингоэнцефалита.

Этиология заболевания также до конца не выяснена. Одни авторы считают, что синдром связан с наличием вирусной инфекции. Другие – с саркоидозом, если в процесс вовлекаются лимфатические узлы и слизистая оболочка дыхательных путей. Спонтанное излечение наступает у 90 % больных в период от нескольких недель до нескольких месяцев. У 10 % пациентов заболевание приобретает хроническое течение с периодическими рецидивами.

Патогистология. В верхней части дермы, ближе к эпидермису, выявляют эпителиоидные островки, а также гигантские клетки типа Пирогова-Лангханса. В гранулемах очень мало лимфоидных клеток, отсутствует некроз, эпидермис – нормальной толщины. При саркоидозе для гранулем характерно наличие капсулы из коллагеновых волокон, окрашенных пикрофуксином в красный цвет. Гранулематозный инфильтрат при саркоидозе отделен от эпидермиса полоской неизмененного коллагена, а при туберкулезе он вплотную прилагает к эпидермису.

Дифференциальная диагностика

Мелкоузелковый саркоидоз дифференцируют от бугоркового сифилиса (темно-красный цвет, склонность к группировке, специфический анамнез и положительные серологические реакции), розовых угрей (разлитая эритема, папулы, пустулы, телеангиэкзазии). **Крупноузелковый саркоид** на стадии кольца – от туберкулоидной лепры (нарушение чувствительности) и гистологические признаки: гранулемы при лепре располагаются вокруг и по ходу кожных нервов, в центре часто виден некроз. **Ангиолюпоид** отличается от туберкулезной волчанки отсутствием динамики, отрицательными симптомами зонда и «яблочного желе»

при диаскопии. Эозинофильная гранулема лица проявляется 1–2 очагами в виде пятен, бляшек или узлов коричнево-красного цвета с телеангиэкзазиями. Расширенные фолликулы напоминают апельсиновую корку. *Ознобленная волчанка Бенье-Теннесона* клинически сходна с ознобленной волчанкой Гетчинсона, одной из форм красной волчанки. Для нее характерны сезонность (улучшение в теплое время года) и хороший терапевтический эффект от применения хинолиновых препаратов.

Лечение кожных форм саркоидоза зависит от того, вовлечены ли в патологический процесс внутренние органы. При выявленной системности заболевания назначают преднизолон в дозе 30–40 мг в сутки на длительный период до достижения терапевтического эффекта, с последующим медленным снижением дозы. При отсутствии улучшения показаны цитостатики: азатиоприн по 100 мг

в сутки, метотрексат по 15 мг в неделю перорально или внутримышечно, плаквенил по 200 мг в сутки. Наружно – кортикостероидные мази высокой активности в виде аппликаций под окклюзионную повязку. Хороший эффект отмечали от внутриочагового введения триамцинолона с новокаином и ПУВА-терапии.

Иммунодепрессанты на основе химерных моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа и фрагментам молекулы IgG1 человека могут быть альтернативой кортикостероидам при системных процессах, а также в случае отсутствия эффекта от кортикостероидов и цитостатиков [9]. Однако высокая стоимость лечения лимитирует их применение.

Все больные с выявленными кожными формами саркоидоза и узловой эритемы должны быть комплексно обследованы на системный процесс в специализированных медицинских учреждениях. Пациенты должны находиться на диспансерном учете.

Список литературы

1. Визель А. А. Саркоидоз: монография, М., Атмосфера, 2010, 416 с.
2. Huang H., Lu Z., Jiang C. et al. Imbalance between Th17 and regulatory T-cells in sarcoidosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, v. 14, n. 11, p. 21464–73.
3. Серова М. В., Полтавская М. Г., Гармаш Ю.Ю. и др. Полная атриовентрикулярная блокада как клиническая манифестация саркоидоза: разбор клинического случая. *Российский кардиологический журнал*, 2019, т. 24, № 11, с. 63–68.
4. Круглякова Л. В., Маркова Е. В., Сулима М. В. Генерализованный саркоидоз с поражением органов пищеварения, мочевыделения и лимфатической системы (клиническое наблюдение). *Амурский медицинский журнал*, 2017, № 2, с. 72–76.
5. Darier J. *Précis de dermatologie. Collection de précis médicaux*, Paris, 1928, p. 346–347.
6. Каламкарян А. А., Мордовцев В. Н., Трофимова Л. Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван, Айастан, 1989, 577 с.
7. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H. H., Burgdorf W. H. *Dermatology. Second Edition*. Springer-Verlag, Berlin, 1996, p. 1384.
8. Цит. по Degos R. *Dermatology*. Flammarion Médecine-Science, 1981, v. 1, p. 533b.
9. Карпова Ю. А., Белов Б. С., Егорова О. Н. и др. Саркоидоз острого течения (синдром Лёфгрена) в практике ревматолога. Вопросы организации и информатизации здравоохранения, 2016, № 5, с. 141–144.
10. Baughman R. P., Nizhniy E. E. Treatment of sarcoidosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2015, v. 49, n. 1, p. 79–92.

Для цитирования: Акимов В. Г. Проявления саркоидоза Бенье-Бека-Шуманна на коже. Медицинский алфавит.2020; (6):83–86. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-83-86>

For citation: Akimov V.G. Manifestations of Besnier-Boeck-Schaumann sarcoidosis on skin. Medical alphabet.2020; (6):83–86. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-83-86>



СОЮЗ “БЕЛГОРОДСКАЯ ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННАЯ ПАЛАТА”

БЕЛЭКСПОЦЕНТР

11-13 ноября 2020

XXIII межрегиональная
специализированная выставка



МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ

В РАМКАХ ВЫСТАВКИ: научно-практические конференции,
работа “Территории здоровья”, школы здоровья,
мастер-классы для детей и взрослых

ВКК “БЕЛЭКСПОЦЕНТР”, г. Белгород, ул. Победы, 147 А
Т./ф.: (4722) 58-29-65, 58-29-66, 58-29-41
E-mail: belexpo@mail.ru, www.belexpocentr.ru

Порокератоз: варианты клиники и терапии

А. Б. Яковлев, к. м. н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии
О. А. Голанова, ординатор 2 года обучения

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Porokeratosis: clinical manifestations and treatment options

A. B. Yakovlev, O. A. Golanova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Порокератоз является редким заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. Принято выделять классический порокератоз Мибелли, а также диссеминированные и локализованные варианты течения дерматоза, которые различаются по генетической предрасположенности, триггерным факторам, подходам к лечению. В статье описаны варианты заболевания – эруптивный зудящий папулезный порокератоз, возникающий на конечностях фоне нарушений микроциркуляции и гигантский, развившийся на коже туловища. Описаны также основные методы терапии порокератозов.

Ключевые слова: порокератоз, клинические варианты, эккринные железы, паракератоз.

Summary

Porokeratosis is a rare disease with an autosomal dominant type of inheritance. It is customary to distinguish classic Mibelli porokeratosis, as well as disseminated and localized variations of the course of dermatosis, which differ in genetic predisposition, trigger factors, and treatment approaches. The article describes the variants of the disease – eruptive itchy papular malformation that occurs on the extremities against the background of microcirculation disorders and giant, developed on the skin of the trunk. The main methods of treatment of porokeratosis are also described.

Key words: porokeratosis, clinical variants, eccrine glands, parakeratosis.

Порокератоз (ПК) – хроническое прогрессирующее заболевание, связанное с нарушением керatinизации. Впервые ПК был описан в 1893 году итальянским дерматологом V. Mibelli [1].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) данное заболевание кодируется в рубрике наследственных нарушений керatinизации Q 82.8.

Этиология и патогенез. Доказана генетическая гетерогенность данного заболевания, о чем свидетельствуют семейные случаи возникновения дерматоза. Однако в ряде случаев может проявляться и спорадически, по типу первичной мутации. В настоящее время определена мутация генов в ферментах мевалонатного пути, таких как мевалонаткиназа (MVK), фосфомевалонаткиназа (PMVK), мевалонатдекарбоксилаза (MVD) и фарнезилдифосфатсинтетаза (PDPS) [2]. Так, например, мутации в гене MVK на хромосоме 12q24 были обнаружены у пациентов с диссеминированным поверхностным актиническим порокератозом [3].

По-видимому, в возникновении заболевания играет роль соотношение

генетической предрасположенности, пусковых и фоновых факторов.

Клинические проявления. На сегодняшний день принято выделять следующие варианты ПК [4, 5]:

1. классический бляшечный – порокератоз Мибелли;
2. диссеминированный:
 - а) поверхностный актинический порокератоз,
 - б) поверхностный неактинический порокератоз,
 - в) эруптивный папулезный зудящий,
 - г) ретикулярный;
3. локализованный:
 - а) линейный порокератоз,
 - б) гигантский,
 - в) точечный,
 - г) фолликулярный,
 - д) ладонно-подошвенный,
 - е) лицевой,
 - ж) аногенитальный (классический, птихотропный – в межъягодичной складке, пенильно-мошоночный).

Для всех вариантов заболевания характерна типичная клиническая картина в виде папул или бляшек, окруженных приподнятым роговым

бортиком, а также общий гистологическая признак – тонкий столбик паракератотических клеток, проходящих через весь роговой слой [6].

Наиболее распространенными формами ПК являются классический порокератоз Мибелли и диссеминированный поверхностный актинический порокератоз.

Порокератоз Мибелли наследуется по аутосомно-доминантному типу, у мальчиков встречается в два раза чаще [7]. Начало заболевания, как правило, приходится на младенческий и детский возраст, однако может дебютировать и у пожилых людей. Проявляется в виде колыцевидных папул с приподнятым гиперкератотическим краем, локализованных преимущественно на коже нижних и верхних конечностей. Расположение очагов на волосистой части головы в конечном итоге завершается формированием рубцовой алопеции [4]. Центр папул может представляться как гиперпигментированным, так и гипопигментированным, атрофичным, или же приобретать сквамозный характер. Размер элементов в начале своего развития составляет около 2–5 мм в диаметре. Постепенно

увеличиваясь, узелки формируют бляшки до нескольких сантиметров в диаметре, в редких случаях образуя гигантские очаги. Субъективные ощущения у больных не наблюдаются.

Диссеминированный поверхностный актинический порокератоз (ДПАП), описанный в 1937 году Andrews [8], чаще преобладает у женщин в возрасте 30–50 лет. Пусковым фактором в развитии данной формы дерматоза является ультрафиолетовое излучение. Представлен миллиарными папулами с атрофичным центром, расположенным симметрично на местах, открытых для солнца (голени, кисти, предплечья). В последующем может распространяться и на закрытые участки кожи, однако ладони, подошвы и слизистые оболочки всегда остаются интактными. В отличие от ПК Мибелли, данные очаги не склонны к слиянию, гиперкератотический край узкий, порой определяется лишь при пальпации. Данный вариант ПК имеет тенденцию к обострению в весенне-летний период с проявлением усиления пигментации, утолщения периферического края, а также появления новых элементов. Несмотря на известный триггерный фактор для развития ДПАП в виде солнечного излучения, в последнее время все чаще появляются интересные факты о данной форме ПК. Встречаются указания на возникновение ДПАП у пациентов с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, В-клеточной лимфомой и склеродермиеей, что указывает на влияние иммуносупрессивной терапии в развитии данного варианта дерматоза. Так, был опубликован случай развития элементов ДПАП у 52-летней кореянки после проведенного местного лечения витилиго с применением кортикоидных препаратов, ингибиторов кальциневрина и УФ-Б-терапии в течение 7 месяцев. Очаги ДПАП были расположены обильно, но на свободных от витилиго участках тела [9]. Другой случай возникновения ДПАП был описан у пациентки с псориазом, по поводу которого длительно применялась узкополосная УФ-Б-терапия, и возникли очаги ДПАП на коже туловища и конечностей [10]. Единичные случаи возникновения ПК встречаются и у лиц с гематологиче-

скими нарушениями. В 2018 году ряд авторов опубликовали случай развития диссеминированного ПК у пациента с идиопатической тромбоцитопенией [11]. Все эти данные наводят на мысль о том, что ДПАП до сих пор остается не до конца изученным вариантом заболевания, требующим повышенного внимания со стороны врача.

Линейный порокератоз является довольно необычным вариантом дерматоза, встречается преимущественно в детском возрасте. Выделяют два проявления линейного порокератоза: односторонний (невоидный) и генерализованный. При одностороннем линейном порокератозе очаги располагаются зостериiformно, по линиям Блашко. Клинически проявляется кольцевидными папулами с запавшим центром и гиперкератотическим нитевидным краем по периферии. Генерализованный вариант встречается значительно реже, отличается особенностью распространяться на несколько конечностей одновременно, поражать лицо и шею. Большинство линейных порокератозов представляют сложность в дифференциальной диагностике с другими линеарными очагами, в особенности с веррукозным эпидермальным невусом [12]. Однако выполнение патогистологического исследования позволяет с точностью верифицировать диагноз, поскольку патоморфологическая картина дерматоза характерна.

Поверхностный диссеминированный эруптивный порокератоз. В основном очаги поражения затрагивают кожу верхних и нижних конечностей, лица. Элементы имеют неправильные очертания с атрофичным центром и возышающимся по периферии краем. Размеры очагов составляют от 2 до 4 см и, как правило, превышают таковые при ДПАП. Субъективные ощущения часто проявляются в виде зуда.

Диссеминированный ладонно-подошвенный порокератоз, впервые описанный S. B. Guss (1971), характеризуется поражением в виде мелких поверхностных очагов в области ладоней и подошв с последующим возможным вовлечением других участков тела [13]. Очаги имеют четкие границы, более выраженный гиперкератотический характер и достигают в размере 2–3 мм [14]. Встречается

преимущественно в подростковом возрасте, поражая мужчин в два раза чаще женщин.

Несмотря на четко представленные варианты ПК, бывают и казуистические случаи сочетания нескольких форм ПК у одного и того же пациента. Так, был описан случай комбинации ДПАП, линейного порокератоза в сочетании с гигантским порокератозом у мужчины 45 лет без отягощенного семейного анализа [15].

Клинический случай 1

Пациентка, 18 лет, обратилась с жалобами на наличие высыпаний на коже спины, без субъективных ощущений.

Из анамнеза. Больна около 8 месяцев. Заболевание связывает с длительным пребыванием в жаркой стране (на Кубе) и чрезмерным увлечением солнечными ваннами. Была неоднократно консультирована различными дерматологами, проведено пять исследований на грибы, всякий раз с отрицательным результатом. Предполагались диагнозы: дискоидная красная волчанка, микоз кожи.

St. localis. Кожный процесс вторично слабовоспалительный распространенный, симметричный; локализован на коже спины и груди, преимущественно в верхних отделах (рис. 1); представлен гиперкератотическими линейными и дугообразными очагами, состоящими из мелких – миллиарных – гиперкератотических папул размером около 1 мм. Большинство очагов образуют кольца (рис. 2). В центре наиболее крупного очага на спине обнаруживается вторичная атрофия.

Патоморфологическое исследование выявило картину, типичную для порокератоза.

Диагноз: актинический порокератоз. Рекомендовано лечение: бета-каротин по 12 капель раз в день вечером в течение месяца; наружно кремы с 10%-ной мочевиной в течение 3 месяцев.

Диагностика. Диагноз устанавливается на основании клинической, патогистологической, а также дерматоскопической картин [16].

Патоморфологическая картина порокератозов однотипна [17].

А. Эпидермис: 1) основной гистологический признак – образование углубления в эпидермисе, которое постепенно заполняется роговыми массами в виде столбика. Кератиноциты, образующие этот столбик, незрелые, содержат ядра (паракератоз). Такие углубления образуются вокруг устьев потовых желез (существенно порокератоз), вокруг воронки волосяного фолликула, между отдельными фолликулами; 2) отсутствие зернистого слоя; 3) локальный акантоз / папилломатоз; 4) гиперкератоз; 5) непостоянный признак – вакуольная дистрофия мальпигиева слоя.

Б. Дерма – изменения неспецифичны и диагностической ценности не имеют. В сосочковом слое – неспецифический лимфоцитарный инфильтрат с единичными плазматическими клетками.

Все варианты ПК имеют сходную гистопатологическую картину, при которой обращает на себя внимание роговидная пластина (*corniod lamella*) представленная паракератотическими «колоннами», под которыми отсутствует зернистый слой.

В верхней части дермы под эпидермисом (сосочковый слой) обнаруживается периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат [17, 18].

Клинический случай 2

Пациентка, 76 лет, обратилась с жалобами на высыпания на коже голеней, сопровождающиеся слабым зудом и ощущением дискомфорта, присутствие инородного тела в коже.

Из анамнеза. Страдает лимфовенозной недостаточностью нижних конечностей в течение около 10 лет и получает соответствующее лечение под наблюдением ангиохирурга. Около 3 месяцев назад после случайного травмирования кожи щепкой образовалась трофическая язва в области левой голени. Лечилась в отделении гнойной хирургии, где получен клинический эффект в виде наметившейся тенденции к заживлению язвы, но появились высыпания гиперкератотических папул.

St. localis. Кожный процесс – вторично воспалительный, симметричный, локализован на коже обеих голеней, представлен кольцевидными очагами, образованными мелкими папулами, расположенными кольце-



Рисунок 1. Актинический порокератоз, крупные очаги на спине с атрофией в центре.



Рисунок 2. Актинический порокератоз, мелкие кольцевидные очаги.



Рисунок 3. А – кольцевидные очаги эруптивного порокератоза вблизи трофической язвы на голени; Б – кольцевидные очаги эруптивного порокератоза на голени на фоне варикоза вен.

видно в виде тонкой ниточки. При дерматоскопии определяется симптом крепостной стены.

На основании анализа клинической картины установлен диагноз «эруптивный порокератоз». Любые инвазивные диагностические исследования (биопсия) пациентке противопоказаны ввиду возможного рецидива трофических язв.

Рекомендовано лечение: пентоксифилин по 100 мг три раза в день во время еды в течение 2 месяцев; капсулы витаминов А + Е по 200 мг раз в день вечером в течение месяца; наружно рекомендован крем вида «мометазон + гентамицин + эконазол + декспантенол» раз в день вечером на области всех высыпаний в течение 15 дней, затем переход на мазь вида «витамины А, D, метилурацил» раз в день вечером в течение 2 месяцев.

Nicola *et al.* (2017) выявили основные дерматоскопические паттерны, наблюдаемые при порокератотических поражениях [19]:

- белая граница вокруг очага, которая может быть как одинарной, так и двойной;
- наличие белой гомогенной области, коричневых глобул и точек;

- сосудистые структуры в виде линий, точек и глобул, пересекающие очаг поражения.

Сходная дерматоскопическая картина наблюдается при болезни Боуэна, который может имитировать ПК [20]. Поэтому решающее значение в постановке диагноза ПК отводится проведению биопсии с последующим ее анализом.

Дифференциальный диагноз порокератозов

Чаще всего порокератотические бляшки на коже туловища следует дифференцировать от дискоидной красной волчанки, актинического кератоза (на лице), базалиомы, кертоакантомы [16]. На коже конечностей очаги порокератоза могут напоминать амилоидный лихен, verrucозный невус (при солитарных очагах), болезнь Кирле, перипоральный кератоз Ганса. Вне зависимости от локализации очагов следует проводить дифференциальный диагноз с микозом кожи, кольцевидным псoriasisом, отдельными вариантами микробной экземы, кольцевидной гранулемой.

Прогноз. Для ПК в целом характеристично хроническое доброкачественное течение с неопределенным долгим персистированием. Однако в 6,9–30,0% слу-

чаев возможна злокачественная трансформация в плоскоклеточный рак и болезнь Боуэна [21], в особенности таких вариантов ПК, как ДПАП и линейный порокератоз. Данный факт обусловлен чрезмерной экспрессией белка p53 [3Le]. В редких случаях может наблюдаться спонтанный регресс очагов.

Лечение. Как правило, врачебного вмешательства при ПК не требуется, за исключением вариантов, принимающих тяжелое течение и сопровождающихся выраженным косметическими дефектами. В таких случаях подход к выбору терапии будет зависеть от формы заболевания. При лечении ПК может использоваться как местная, системная, так и аппаратная терапия очагов. Для местного лечения рекомендовано применять 5-фторурацил, кальципотриол, 5%-ный имиквимод, ретиноиды, а также кортикостероидные препараты. Было отмечено, что при монотерапии кальципотриолом не было получено должного эффекта в лечении ДПАП. В то время как одновременное применение кальципотриола с бетаметазоном, объединенных в одном торговом препарате в виде геля, считается более перспективным за счет синергетического действия на пролиферацию кератиноцитов, с одной стороны, и уменьшения воспалительного компонента – с другой [22]. Для лечения ПК Мибелли, а также при ладонно-подошвенном диссеминированном порокератозе неплохо зарекомендовал себя 5%-ный имиквимод, действие которого направлено на индукцию цитокинов за счет активации толл-подобных рецепторов [3].

Из аппаратных методов терапии применяют вапоризацию на углекислом газе (CO_2), неодимовый лазер (Nd: YAG), а также фракционный фототермолиз. Целесообразно использование комбинации данных методов, так как одни из них вызывают деструкцию роговичной пластиинки, а другие направлены на устранение очагов гиперпигментации [23].

Рекомендованная терапия в виде системных ретиноидов в дозе 1 мг/кг в сутки оказывает временное улучшение, приводя довольно часто к рецидивам заболевания.

Для цитирования: Яковлев А.Б., Голанова О.А. Порокератоз: варианты клиники и терапии. Медицинский алфавит.2020; (6):87–90. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-87-90>

Было отмечено, что системная химиотерапия, используемая у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне длительного течения ПК, приводит к клиническому улучшению течения дерматоза. Данный факт был описан в отношении нового препарата палифермина, являющимся фактором роста кератиноцитов [24].

Таким образом, группа порокератозов представляет собой объединение дерматозов, характеризующихся первично своеобразным нарушением керatinизации, вторичной атрофией и слабым перифокальным воспалением; основным предрасполагающим фактором к возникновению гиперкератоза в устьях потовых желез и в воронке волосяного фолликула является наследственная предрасположенность. Фон, на котором формируется своеобразная клиническая картина, может быть различна, начиная от локализации поражений на себорейных участках или на участках, подвергающихся выраженной инсоляции, и заканчивая нарушениями микроциркуляции, крово- и лимбообращения (последний механизм характерен для нижних конечностей).

В терапии порокератозов предпочтительно использовать препараты ретиноидов: при распространенных поражениях обычно назначают системный изотретиноин или этретинат, а локализованные процессы хорошо поддаются лечению местными ретиноидами.

Список литературы

- Singh N, Chandrashekhar L, Kumar N, Kar R, Thappa DM. Classic porokeratosis of Mibelli. Indian Dermatology Online Journal. 2014 Dec; 5 (Suppl 2): S130–1. doi.org/10.4103/2229-5178.146193.
- Sun RF, Chen H, Zhu W, Lian S. Dermoscopic Features and Gene Mutation in the Mevalonate Pathway of Five Sporadic Patients with Porokeratosis. Chinese Medical Journal. 2017 Jul 20; 130 (14): 1747–1748. doi.org/10.4103/0366-6999.209905.
- Le C, Bedocs PM. Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019 Nov 13. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmcid/29083728.
- Потекаев Н.Н., Акимов В.Г., Фомина Е.С., Чистякова Т.В., Бобров М.А. Порокератоз и его клинические варианты. Клиническая дерматология и венерология. 2019, т. 18, № 3, с. 338–344.
- Елькин В.Д., Митрюковский Л.С. Избранные дерматологии. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Иллюстрированный справочник по диагностике и лечению дерматозов / В.Д. Елькин, Л.С. Митрюковский, Т.Г. Седова. Изд. второе, испр. и доп. Пермь: ИПК Звезда, 2004. 943 с.
- Дерматология Фишпатрика в клинической практике: В 3 т. / Л. А. Годсмит, С. И. Кац, Б. А. Джил-крест и др.; с пер. с англ.; общ. ред. Н. Н. Потекаева, А. Н. Львова. Изд. 2-е, испр., перер., доп. М.: Издательство Панфилова, 2015. Т. 1. 2015. 1168 с.
- Textbook of pediatric dermatology. Edited by J. Harper, A. Oranje, N. Prose.–2006.–P. 2251.
- Анисимова Л. А., Сидоренко О. А., Старостенко В.В. Порокератоз поверхностный диссеминированный актинический: клинический случай. Медицинский вестник Юга России. 2014. № 1. С. 130–133.
- Shin EJ, Gwak MJ, Jeong KH, Lee MH. Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis in a Vitiligo Patient Undergoing Treatment with Long-Term Narrowband Ultraviolet B. Annals of Dermatology. 2018 Apr; 30 (2): 249–251. Epub 2018 Feb 21. doi.org/10.5021/ad.2018.30.2.249.
- Sim CY, Shin JY, Lee SY, Park YL. Erratum: Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis in a Patient with Psoriasis, after Long – Term Narrowband Ultraviolet B Phototherapy. Annals of Dermatology. 2018 Aug; 30 (4): 511. Epub 2018 Jun 28. doi.org/10.5021/ad.2018.30.4.511.
- Chokoeva AA, Wallina U, Lotfi T, Maximov GK, Lozev I, Tchernev G. Disseminated Porokeratosis with Idiopathic Thrombocytopenia – Case Report and Literature Review of Porokeratosis and Related Disorders. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2018 Jan 13; 6 (1): 139–142. doi.org/10.3889/oamjms.2018.017.
- Escanilla-Figueroa C, Jimeno-Ortega I, Fuenzalida-Wong H, Chavez-Rojas F. Generalized linear porokeratosis. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2018 Jun; 93 (3): 477–478. doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187798.
- Lanka P, Lanka LR, Manivachagam D. Punctate Porokeratosis Palmaris et Plantaris. Indian Journal of Dermatology. 2015 May-Jun; 60 (3): 284–6. doi.org/10.4103/0019-5154.156382.
- Udare S, Hemmady K. Clinical and dermatoscopic features of porokeratosis palmaris et plantaris. Indian Dermatology Online Journal. 2016 Jul-Aug; 7 (4): 290–2. doi.org/10.4103/2229-5178.185483.
- Guo H, Gao XH, Chen HD, Li JH. Coexistence of multiple variants of porokeratosis. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology. 2015 Jul-Aug; 81 (4): 402–3. doi.org/10.4103/0378-6323.157463.
- Родионов А. Н., Заславский Д. В., Сыдикиев А. А. Дерматология. Иллюстрированное руководство клинической диагностики... Под ред. проф. Родионова А. Н. М.: Издательство «Гранит», 2018. 944 с.
- Патология кожи в 2 т. Под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. М.: Медицина, 1992. 384 с.
- Шерстобитова К.Ю., Утц С.Р., Шнейдер Д.А. Роль дерматоскопии в диагностике поверхностного диссеминированного актинического порокератоза. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т. 13, № 3.
- Nicola A, Maglano J. Dermoscopy of Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis. Actas Derm-Sifiliograficas. 2017 Jun; 108 (5): e33–e37. doi.org/10.1016/j.ad.2015.09.025
- Herenio AS, Cavalcanti SM, Franca ER, Maranhao CM, Alencar ER. Porokeratosis simulating Bowen's disease on dermoscopy. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2016 Sep-Oct; 91 (5 suppl 1): 119–121. doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164479.
- Ahmed A, Hirvor C. A case of genital porokeratosis and review of literature. Indian Journal of Dermatology. 2015 Mar-Apr; 60 (2): 217.
- Tchernev G, Chokoeva AA, Ivanova B, Mangarov H, Vidolova NG. Disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP): significant improvement after local administration of calcipotriol/beta-methasone gel? Wiener medizinische Wochenschrift. 2017; 167 (3–4): 85–88. doi.org/10.1007/s10354-016-0484-8.
- Ross NA, Rosenbaum LE, Saedi N, Arndt KA, Dover JS. Disseminated superficial actinic porokeratosis improved with fractional 1927-nm laser treatments. Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2016; 18 (1): 5–5. doi.org/10.3109/14764172.2015.1063657.
- Howard M, Hall A. A report and follow up of patient with disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP) undergoing novel systemic treatment with palifermin (a keratinocyte growth factor) during chemotherapy. Dermatology Online Journal. 2018 Feb 15; 24(2). pii: 13030/qt5g14011s.

For citation: Yakovlev A.B., Golanova O.A. Porokeratosis: clinical manifestations and treatment options. Medical alphabet.2020; (6):87–90. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-87-90>





IV научно-практическая конференция

«Фундаментальные и прикладные исследования в дерматовенерологии и косметологии»

**19 сентября 2020 года
г. Москва, ул. Воздвиженка, д. 9**

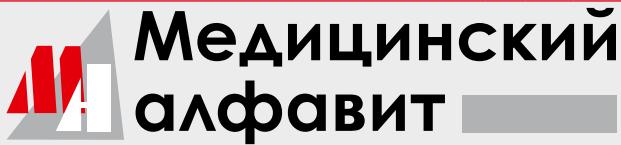
Кафедра дерматовенерологии и косметологии
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

**Программа конференции предусматривает пленарное заседание, работу
в секциях, симпозиумы и проведение тематических дискуссий на темы:**

- Аккредитация по специальностям дерматовенерология и косметология
- Междисциплинарные проблемы дерматовенерологии
- Иммунология и аллергология в проекции кожной патологии
- Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи
- Детская дерматология
- Трихология: некондиционные состояния кожи головы: клиника, диагностика и лечение
- Доброкачественные и злокачественные новообразования кожи:
роль дерматолога и онколога
- Актуальные методы эстетической медицины: видео-демонстрации
- Инъекционные и аппаратные методы в косметологии: что нового
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии
- Осложнения в косметологии: риски, профилактика и коррекция
- Клинические разборы с участием пациентов

Электронная версия любого журнала — 250 руб. (за выпуск). Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес: medalfavit@mail.ru.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Обозрение» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)□
- «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)□
- Спецвыпуск: «Эндокринология»
- Спецвыпуск: «Урология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
Кассир	7716213348 (ИНН получателя платежа)
	Pc № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа)
Квитанция	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты)
	K/c 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
Кассир	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
	7716213348 (ИНН получателя платежа)
	Pc № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты)
	K/c 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате.
2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высыпаются по указанному в квитанции или бланке адресу.
3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или rodriska_ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

Капсулы 10 мг №30 и 20 мг №30

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АКНЕ²:

- УЗЕЛКОВО-КИСТОЗНЫЕ И
КОНГЛОБАТНЫЕ АКНЕ
- АКНЕ С РИСКОМ ОБРАЗОВАНИЯ РУБЦОВ
- АКНЕ НЕ ПОДДАЮЩИЕСЯ ДРУГИМ
ВИДАМ ТЕРАПИИ

- ✓ Первая линия терапии тяжелых форм акне согласно российским и европейским рекомендациям^{3,4}
- ✓ Снижает риски возникновения рубцов, улучшая качество жизни пациента¹⁻⁵
- ✓ Помогает обеспечить клиническое выздоровление у 90% пациентов^{1,6-7,*}
- ✓ Направлен на снижение рецидивов акне (более 60% пациентов не требовался повторный курс терапии)¹
- ✓ Имеет мировой опыт применения: более 10 лет в США и странах Европы^{3,7-9}

*Сотрет
изъяны! ***

Rx-Sot-Health-1-1-2-19

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОТРЕТ

MНН: изотретиноин. **Лекарственная форма:** капсулы, изотретиноин 10, 20 мг. **Показания к применению:** тяжелые формы акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов); акне, не поддающиеся другим видам терапии. **Противопоказания:** беременность, кормление грудью; способность к деторождению у женщин; не соблюдающих контрацепции при приеме препарата Сотрет; печеночная недостаточность; гипервитаминоз А; выраженная гиперлипидемия; сопутствующая терапия тетрациклином; повышенная чувствительность к изотретиноину или вспомогательным веществам препарата Сотрет; аллергия на арахис и сою; детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению):** внутрь, во время еды два раза в день. Лечение препаратом Сотрет следует начинать с дозы 0,5 мг/кг/сутки. В большинстве случаев доза колеблется между 0,5 и 1 мг/кг/сутки, в редких случаях доза может достигать 2,0 мг/кг/сутки. Ожидать существенной дополнительной пользы в дозе свыше 120–150 мг/кг не следует. Для достижения ремиссии обычно достаточно курса терапии в 16–24 недели. **Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению):** головная боль, дерматит, сухость кожи и слизистых оболочек, ониходистрофия, усиленное разрастание грануляционной ткани, сыпь, зуд, эритема лица, хейлит, легкая травмируемость кожи, гематурия, протеинурия, миалгия, артритальгия, транзиторное и обратимое повышение активности «печечночных» трансаминаз, анемия, увеличение скорости оседания эритроцитов, тромбоцитоз, тромбокитопатия, нейтропения, носовой полости кровотечения, сухость слизистой оболочки носа и горлана, назофарингит, блефарит, конъюктивит, синдром сухого глаза, раздражение глаз, гипертриглицеридемия, снижение показателей липопротеинов высокой плотности, гиперхолестеринемия, гипергликемия. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.**

* минимум рецидивов – 10% рецидивов в течение 18 месяцев после окончания терапии в дозе 1 мг/кг/сутки ** Уменьшает количество элементов акне и воспаление на коже.
1. Leyden J. et al. The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris. Supplement To The Journal Of Clinical and Aesthetic Dermatology. Feb 2014. Vol 7 Number 2. 2. Инструкция к медицинскому применению препарата Сотрет. З. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. -5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. 4. Nast. (2016). European Evidence-based (S3) Guideline for the Treatment of Acne. European Dermatology Forum, 1-56. 5. Российский журнал кожных и венерических болезней №5, 2014/ Современные аспекты эффективной терапии акне vulgaris/ Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. 6. Tan J. K. L., Perspectives on Isotretinoin and the Canadian Consensus Guidelines on Treatment of Acne. Skin Therapy Letter, Vol. 6 No. 2. 7. Acta Derm Venereol. 2007;87(3):246-54. 8. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris/Orpicia C. et al. 8. Клиническая дерматология и венерология 2, 2014/Опыт применения\ болельных различными формами акне препаратом системного изотретиноина/М.М.Кохан и соавт. 9. http://www.medicines.org.uk/http://www.accessdata.fda.gov/

Возможные побочные явления дозозависимы, являются обратимыми, и как правило, не требуют отмены препарата¹⁻²

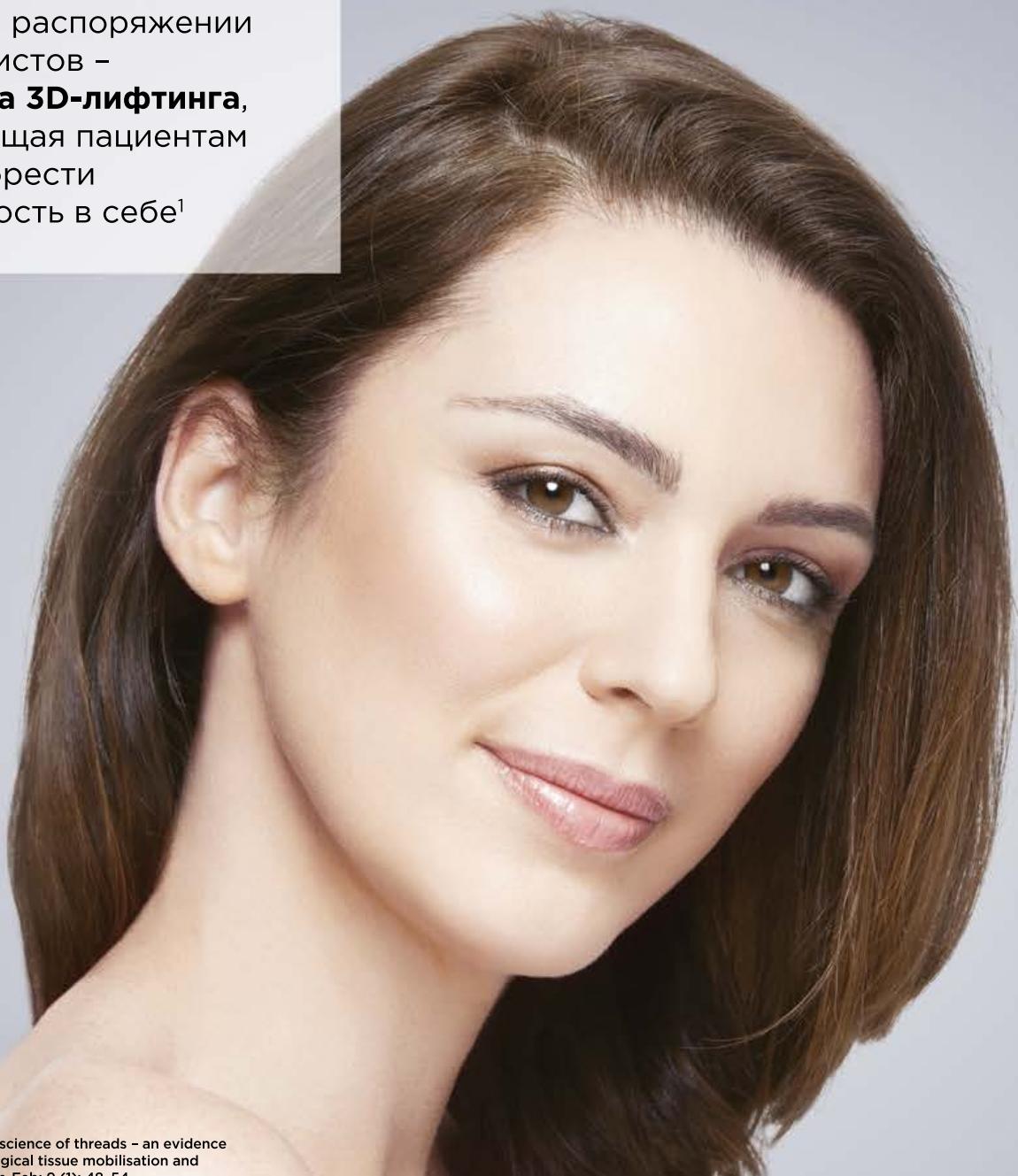
За дополнительной информацией просьба обращаться в Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва Адрес: 107023, Москва, Электрозаводская ул., д. 27, стр. 8, пом. 14/1. Телефон: +7 (495) 234-56-11; факс: +7 (495) 234-56-19; www.sunpharma.com.

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании Сан Фарма просьба информировать об этом своего регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании Сан Фарма в России по телефону: +7(495) 234 56 11 (доб.4) или по электронной почте drugsafety.russia@sunpharma.com

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОЗНАКОМЬТЕСЬ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Dermafil™

Теперь в распоряжении
специалистов –
методика 3D-лифтинга,
помогающая пациентам
вновь обрести
уверенность в себе¹



1. Hema Sundaram. The new science of threads – an evidence based paradigm for physiological tissue mobilisation and reshaping // PRIME. 2019 Jan-Feb; 9 (1): 48-54.
Информация для специалистов здравоохранения,
Подробная информация о препарате содержится
в инструкции по применению