

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 24 / 2020



DERMATOLOGY

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

ДЕРМАТОЛОГИЯ (2)



- Обзоры литературы
- Клинические исследования
- В помощь практическому врачу
- Косметология
- Клинические случаи
- Лекции



sPASIbo
ЗА ДОВЕРИЕ
ВМЕСТЕ ЗА ЧИСТУЮ КОЖУ

ПЕРВЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ23 В РОССИИ¹

14% преимущество
препарата Тремфея
в сравнении с секукинумабом
по доле пациентов
с достижением PASI 90
к неделе 48²

28% преимущество
препарата Тремфея
в сравнении с адалимумабом
по доле пациентов, достигших
PASI 90 к неделе 48³



PASI – Psoriasis Area and Severity Index (Индекс распространенности и тяжести псориаза), ИЛ – Интерлейкин, иИЛ-17 – ингибитор интерлейкина 17, иФНО – ингибитор фактора некроза опухоли.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Тремфея, ЛП – 005686. По данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=06e7fa3a-e993-4bad-aa90-f28b2de029d39t. Дата доступа 30.09.2019. ² Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, Hsu MC, Branigan P, Blauvelt A, Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial, Lancet, 2019 Aug 8, pii: S0140-6736(19)31773-8. ³ Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial, J Am Acad Dermatol, 2017 Mar;76(3):405-417.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕМФЕЯ

Регистрационный номер: ЛП-005686. Торговое наименование: Тремфея. Международное непатентованное наименование: гуселькумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа: иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. **Показания к применению:** препарат Тремфея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. **Противопоказания:** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Споспобные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Тремфея и на протяжении как минимум 12 недель после ее отмены. Данные о применении гуселькумаба у беременных женщин отсутствуют. В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Тремфея во время беременности. В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция гуселькумаба в грудное молоко человека. Решение о прекращении грудного вскармливания должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы препарата для здоровья матери. Влияние препарата Тремфея на фертильность у человека не оценивалось. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Тремфея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Исследований препарата Тремфея у пациентов с нарушением функции почек или печени не проводилось. **Побочное действие:** Инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, грибковые инфекции кожи, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, гиперчувствительности, головная боль, диарея, крапивница, сыпь, артралгия, покраснение кожи в месте инъекции, боль в месте инъекции. **Передозировка:** В случае возникновения передозировки следует наблюдать пациента на предмет жалоб или симптомов побочных действий препарата, и в случае необходимости немедленно начать симптоматическую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** В исследованиях I фазы у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени получены данные о малой вероятности возникновения лекарственного взаимодействия гуселькумаба и субстратов различных изоферментов CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2). При совместном применении с субстратами изоферментов CYP450 коррекция дозы гуселькумаба не требуется. Живые вакцины не должны применяться у пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея. Эффективность и безопасность применения препарата Тремфея в комбинации с иммуносупрессорами, включая биологические препараты, или в комбинации с фототерапией, не изучались. **Особые указания:** Применение препарата Тремфея может увеличивать риск возникновения инфекций. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфея до момента разрешения инфекции. Перед началом терапии препаратом Тремфея необходимо обследовать пациентов на предмет наличия туберкулеза. Реакции гиперчувствительности тяжелой степени отмечались в пострегистрационном периоде применения препарата Тремфея. При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфея и инициирована соответствующая терапия. Следует рассмотреть необходимость выполнения всех полагающихся по возрасту пациента прививок, в соответствии с календарем прививок, до начала терапии препаратом Тремфея. У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфея, живые вакцины не должны применяться. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** Исследований не проводилось. **Условия отпуска:** По рецепту. **Производитель:** Силлаг АГ Хоштраассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58



Данный материал предназначен для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок для специалистов сферы здравоохранения, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

CP-181768
30.09.2020

Содержание

- 5 Красный плоский лишай аногенитальной области: клинический спектр и подходы к терапии
И. О. Смирнова, О. В. Парыгина, Я. Г. Петунова, Н. В. Шин, А. О. Желонкина
- 11 Диффузная телогеновая алопеция
А. В. Гисмиева
- 15 Применение аутологичной жировой ткани (липофиллинг) при лечении линейной склеродермии (обзор литературы)
А. Р. Мисбахова, Н. Е. Мантурова, Н. Н. Мурашкин, А. Г. Стенько
- 18 Выбор биологических генно-инженерных препаратов первой линии при средней и тяжелой степени тяжести псориаза у пациентов с коморбидной патологией
Л. С. Круглова, А. А. Хотко
- 24 Влияние сочетанной фототерапии и регуляторного полипептида селанк на цитокиновый профиль крови больных атопическим дерматитом
Е. В. Донцова, Л. А. Новикова, Л. Н. Борзунова, Н. А. Воронькова
- 29 Малые молекулы в сочетании с узкополосной УФВ-терапией в лечении больных псориазом
А. А. Хотко, Л. С. Круглова
- 33 Состояние здоровья и показатели физического развития детей с аллергией на белки коровьего молока в зависимости от формирования пищевой толерантности
А. А. Галимова, Е. Е. Емельяшенок, С. Г. Макарова, Н. Н. Мурашкин, А. П. Фисенко, О. А. Еreshko, И. В. Зубкова, М. А. Сновская, Т. Р. Чумбадзе, Д. С. Ясаков, И. Г. Гордеева, О. В. Кожевникова
- 38 Оценка влияния низких доз системного изотретиноина в монотерапии и комбинации на качественный и количественный состав микробиоты у пациентов с акне
А. А. Колодий, Н. В. Грязева
- 42 Профилактика и терапия акнеподобной сыпи у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами рецептора EGFR
Л. С. Круглова, И. А. Королева, Е. А. Шатохина
- 48 Вопросы переключения терапии при ускользании эффекта биологических генно-инженерных препаратов
Л. С. Круглова, А. А. Хотко, М. Ю. Помазанова
- 53 Эффективность комбинированного применения низких доз изотретиноина и фототерапии у пациентов с различными подтипами розацеа
Ю. И. Матушевская, Е. В. Агафонова
- 57 Поддерживающая терапия акне: профилактическая эффективность фиксированной комбинации адапалена и бензоила пероксида
Л. С. Круглова, Н. В. Грязева
- 64 Склеротрофический лишай у мужчин: совершенствование методов диагностики и лечения
А. В. Игнатовский
- 70 Аппаратные методы в комплексном лечении пациентов с атрофическими рубцами
А. М. Талыбова, А. Г. Стенько
- 74 Метод фореа в профилактике и терапии гиперпигментации: теоретические и практические аспекты применения
Е. В. Иконникова, М. А. Авагумян
- 78 Влияние методов фореа на терапию рубцовых деформаций кожи
С. И. Суркичин, Л. С. Холупова
- 82 Кожно-лимфатический споротрихоз (клинический случай)
А. Б. Яковлев
- 86 Ошибки дерматолога при оценке лабораторных данных
В. Г. Акимов
- 91 Микроциркуляторные и вегетативные изменения у детей с разными фенотипами аллергического ринита
Н. С. Татаурщикова, П. В. Бережанский
- 94 Подписка

Contents

- 5 Lichen planus of anogenital region: clinical spectrum and approaches to therapy
I. O. Smirnova, O. V. Parygina, Ya. G. Petunova, N. V. Shin, A. O. Zhelonkina
- 11 Telogen effluvium
A. V. Gismieva
- 15 Autologous adipose tissue (lipofilling) in treatment of linear scleroderma (literature review)
A. R. Misbakhova, N. E. Manturova, N. N. Murashkin, A. G. Stenko
- 18 Choice of first-line genetically engineered biological drugs for moderate and severe psoriasis in patients with comorbid pathology
L. S. Kruglova, A. A. Hotko
- 24 Effect of combined phototherapy and regulatory polypeptide selank on cytokine blood profile of patients with atopic dermatitis
E. V. Dontsova, L. A. Novikova, L. N. Borzunova, N. A. Voron'kova
- 29 Small molecules combined with narrowband UVB therapy for psoriasis patients
A. A. Khotko, L. S. Kruglova
- 33 Health and growth indices in children with cow's milk protein allergy depending on oral tolerance development
A. A. Galimova, E. E. Emelyashenkov, S. G. Makarova, N. N. Murashkin, A. P. Fisenko, O. A. Ereshko, I. V. Zubkova, M. A. Snovskaya, T. R. Chumbadze, D. S. Yasakov, I. G. Gordeeva, O. V. Kozhevnikova
- 38 Evaluation of low doses effect of systemic isotretinoin in monotherapy and combination on qualitative and quantitative composition of microbiota in patients with acne
A. A. Kolodiy, N. V. Gryazeva
- 42 Prevention and therapy of acne-like rash in cancer patients receiving therapy with EGFR receptor inhibitors
L. S. Kruglova, I. A. Korolyova, E. A. Shatokhina
- 48 Issues of switching therapy when effect of biological genetically engineered drugs escapes
L. S. Kruglova, A. A. Hotko, M. Yu. Pomazanova
- 53 Efficacy of combined use of low-dose isotretinoin and phototherapy in patients with different subtypes of rosacea
Yu. I. Matushevskaya, E. V. Agafonova
- 57 Maintenance acne therapy: prophylactic efficacy of fixed combination of adapalene and benzoyl peroxide
L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva
- 64 Lichen sclerosis in men: improving diagnostic and treatment methods
A. V. Ignatovskiy
- 70 Apparatus methods in complex treatment of patients with atrophic scars
A. M. Talybova, A. G. Stenko
- 74 Method of phoresis in prevention and treatment of hyperpigmentation: theoretical and practical aspects of application
E. V. Ikonnikova, M. A. Avagumyan
- 78 Impact of phoresis methods on therapy of cicatricial deformities of skin
S. I. Surkichin, L. S. Kholupova
- 82 Cutaneous lymphatic sporotrichosis (clinical case)
A. B. Yakovlev
- 86 Dermatologist errors in assessment of laboratory data
V. G. Akimov
- 91 Microcirculatory and vegetative changes in children with different phenotypes of allergic rhinitis
N. S. Tataurshikova, P. V. Berezansky
- 94 Subscription

Редакционная коллегия

Главный редактор серии «Дерматология»

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

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

Львов Андрей Николаевич (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., гл. врач ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» минздрава Тульской области, гл. внештатный специалист-дерматовенеролог, косметолог минздрава Тульской области, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, курса дерматовенерологии Медицинского института ФГБОУ «Тульский государственный университет»

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

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

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

Фриго Наталья Владиславовна (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 (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

Lvov 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

Friko N. V., MD, DMSci, professor

Yusova Z. Yu., MD, DMSci, professor



Профессор
Лариса Сергеевна Круглова,
зав. кафедрой
дерматовенерологии
и косметологии ФГБУ ДПО
«Центральная государственная
медицинская академия»
Управления делами Президента
России

Уважаемые коллеги!

Современная медицина представлена различными самостоятельными клиническими дисциплинами, каждая из которых охватывает весьма узкий круг профессиональных проблем. Развитие медицинской науки привело к пониманию необходимости комплексного и в то же время персонализированного подхода в тактике ведения пациентов, когда системное лечение больного подразумевает междисциплинарный подход. Это приводит к интеграции медицинского сообщества и способствует развитию медицины. Вектор интегративной медицины направлен на объединение потоков информации по разным направлениям для решения проблем каждого конкретного больного.

Журнал «Медицинский алфавит. Дерматология» является платформой для обсуждения актуальных проблем в различных областях медицины, смежных с дерматовенерологией и косметологией.

Ключевые аспекты развития дерматологии сегодня – это современные методы диагностики включая иммуногистохимию, молекулярную биологию, превентивное лечение в свете изучения взаимоотношений макроорганизма и окружающей среды (экспосома), изменение понимания достижения конечных точек при лечении хронических заболеваний для улучшения качества жизни

пациентов, разработку высокотехнологичных методов терапии, в том числе генно-инженерных биологических препаратов и малых молекул.

Перспективное направление дерматологии – косметология. Изучение феномена старения, а также его медицинских, социальных и экономических аспектов, носит междисциплинарный характер и приобретает все большее значение в свете современной демографической структуры общества. Прогнозируя неуклонное, масштабное и долгосрочное развитие демографических процессов, специалисты в области общественного здравоохранения подчеркивают приоритетную значимость косметологии в решении вопросов улучшения качества жизни и социально-экономической интеграции стареющего населения. Именно поэтому сегодня косметология – это не просто прикладное направление, но и высокие технологии.

Многие вопросы, связанные с новыми подходами в диагностике, внедрением инновационных технологий, постоянно обсуждаются среди практических специалистов. Мы предлагаем наш журнал как платформу для проведения профессиональных дискуссий по актуальным вопросам медицины с привлечением к обсуждению специалистов разных специальностей.

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов 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 – Нервные 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 наукометрических 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>.

Красный плоский лишай аногенитальной области: клинический спектр и подходы к терапии

И. О. Смирнова, д.м.н., доцент, проф. кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹, проф. кафедры дерматовенерологии² врач-дерматовенеролог³

О. В. Парыгина, аспирант кафедры инфекционных болезней¹, эпидемиологии и дерматовенерологии, врач-дерматовенеролог³

Я. Г. Петунова, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹, врач-дерматовенеролог³

Н. В. Шин, д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹

А. О. Желонкина, клинический ординатор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

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

Lichen planus of anogenital region: clinical spectrum and approaches to therapy

I. O. Smirnova, O. V. Parygina, Ya. G. Petunova, N. V. Shin, A. O. Zhelonkina

Saint Petersburg State University, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, City Dermatovenerologic Dispensary; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Красный плоский лишай является одним из наиболее частых хронических неинфекционных дерматозов, поражающих аногенитальную область у мужчин и женщин. Заболевание характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, высокой частотой поражения кожи и слизистых оболочек полости рта и длительностью течения. Выделяют типичную, гипертрофическую и эрозивную формы заболевания. Эрозивная форма дерматоза является наиболее частой среди женщин и отличается выраженной тенденцией к рубцеванию. Типичная форма красного плоского лишая является самой частой при поражении аногенитальной области у мужчин и, как правило, разрешается бесследно. Редким и тяжелым вариантом дерматоза является вульвовагинально-гингивальный и пенингингивальный красный плоский лишай. Эволюционная и биологическая неоднородность клинических проявлений затрудняет диагностику заболевания. Патогенез красного плоского лишая не расшифрован. Считают, что в основе выраженной тенденции к рубцеванию при поражении аногенитальной области лежат механизмы эпителиально-мезенхимального перехода. Качественные клинические исследования различных вариантов терапии красного плоского лишая аногенитальной области скудны, ведение таких пациентов во многом основано на публикациях серии случаев, практическом опыте и общих принципах дерматологического лечения. Данный обзор систематизирует современные представления о клинике, патогенезе, диагностике и подходах к терапии красного плоского лишая аногенитальной области.

Ключевые слова: красный плоский лишай, аногенитальная область, эпителиально-мезенхимальный переход.

Summary

Lichen planus is among the most common chronic anogenital noninfectious dermatoses both in male and female. The disease is characterized by clinical polymorphism, frequent involvement of skin and oral mucosa and protracted course. Typical, hypertrophic and erosive forms are distinguished. Erosive variant is commonly encountered in women and has a prominent tendency for scarring. The most common anogenital form in men is the typical lichen planus, which usually resolves completely. Vulvovagino-gingival and peno-gingival lichen planus are rare severe disease forms. Evolutional and biological heterogeneity of clinical manifestations complicates the disease diagnosis. Lichen planus pathogenesis remains unclear. Pronounced scarring tendency in anogenital cases is believed to be the consequence of epithelial-mesenchymal transition. High-quality clinical trials of various therapeutic modalities in anogenital lichen planus are lacking. Management of such patients is mostly based on case series reports, practical experience and general principles of dermatologic treatment. This review focuses on contemporary views on clinical presentation, pathogenesis, diagnosis and approach to therapy of anogenital lichen planus.

Key words: lichen planus, anogenital region, epithelial-mesenchymal transition.

Красный плоский лишай (КПЛ) – относительно редкое заболевание. Данные о его частоте в популяции существенно варьируют, им страдает от 0,22 до 5,00 % населения [23]. Излюбленной локализацией КПЛ на коже являются сгибательные поверхности предплечий, передняя поверхность голеней и область крестца. Характерно вовлечение слизистых оболочек полости рта, а также ногтевых пластинок, оно наблюдается у 40–60 % и 20 % пациентов соответственно [9, 14]. Кроме того, в патологический процесс могут вовлекаться генита-

лии, существенно реже – пищевод и конъюнктивы [12, 23]. Поражение аногенитальной области (АГО) при КПЛ нередко является причиной нарушений сексуальных отношений и снижения качества жизни пациентов.

Клинические проявления КПЛ при поражении АГО в целом не отличаются от таковых при других локализациях. Однако целый ряд особенностей пораженной области – разная степень кератинизации эпителия, хорошая васкуляризация, окклюзия и мацерация кожным салом, потом и вагинальным отделяемым, высокий pH кожи (результат

тат расщепления бактериальными уреазой мочевины с образованием аммиака), трение – нередко приводят к изменениям клинической картины дерматоза. Ситуация осложняется тем, что при локализации на гениталиях у женщин КПЛ характеризуется ярко выраженной тенденцией к эрозированию и рубцеванию [42]. Все это существенно затрудняет распознавание заболевания, особенно при изолированном вовлечении АГО. Данный обзор посвящен систематизации знаний о клинических проявлениях КПЛ АГО и подходах к его лечению.

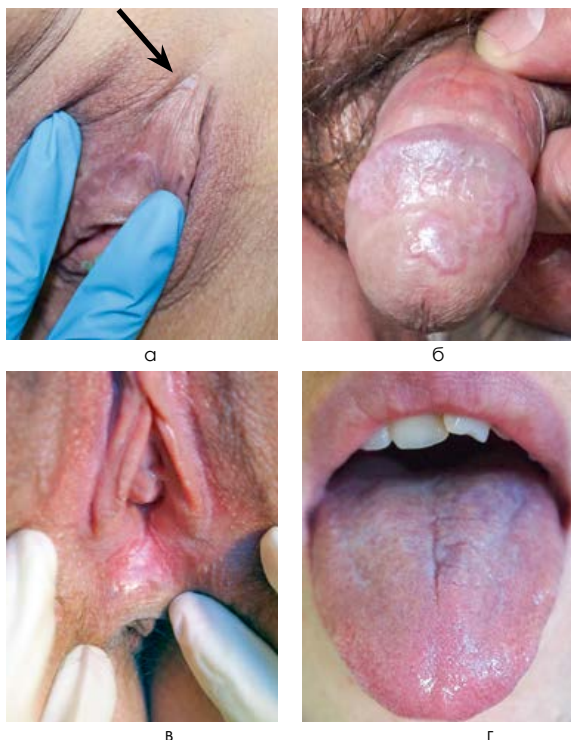


Рисунок 1. Типичная форма КПЛ. Кольцевидные высыпания на вульве (а) и головке полового члена (б), сочетанное поражение вульвы и языка (в, г).

Эпидемиология

Точных эпидемиологических данных о частоте поражения АГО при КПЛ нет. В структуре заболеваемости хроническим неинфекционными дерматозами АГО у женщин КПЛ занимает второе место после склерозирующего и атрофического лишена, у мужчин – четвертое, после плазмноклеточного баланита, склерозирующего и атрофического лишена и псориаза [39].

Некоторые авторы считают, что поражение вульвы может наблюдаться не менее чем у половины женщин с высыпаниями на коже [33]. Однако чаще, в 25–57% случаев вовлечение вульвы наблюдается у пациенток с поражением слизистых оболочек полости рта [2]. Данные о частоте поражения гениталий у мужчин не-

многочисленны, по некоторым из них, поражение полового члена наблюдается у 25% пациентов с КПЛ в целом, и у 2–4% мужчин с вовлечением слизистых оболочек полости рта [6].

КПЛ вульвы наиболее часто диагностируется у женщин менопаузального возраста. Заболевание, как правило, начинается в возрасте 57–67 лет, однако может встречаться и у более молодых женщин [10, 15, 31, 41, 54]. Вульвовагинально-гингивальный синдром нередко формируется у пациенток в возрасте 26–34 лет [27]. У мужчин дерматоз диагностируется в разном возрасте [6, 56].

Подходы к классификации

Общепринятых подходов к классификации КПЛ в АГО нет. Международным обществом по исследованию болезней вульвы и влагалища (The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) с целью стандартизации номенклатуры неинфекционных заболеваний вульвы предложена их гистологическая и клиническая классификация. Согласно первой из классификаций КПЛ фигурирует в четырех разделах: «Высыпания красного цвета – красные пятна и очаги лишенификации без нарушения целостности эпителия», «Высыпания белого цвета – пятна и бляшки», «Эрозии и язвы», «Высыпания темного цвета» [36]. В соответствии с гистологической классификацией заболевание рассматривается

в двух разделах: «Дерматозы с лишениформным инфильтратом» и «Дерматозы с гомогенизацией и склерозом дермы» [37]. Положение дерматоза в нескольких классификационных разделах обусловлено неоднородностью и (или) эволюцией его клинических проявлений.

В клинической практике выделяют три формы заболевания – типичную (папулезную), эрозивную и гипертрофическую [16]. Типичная форма заболевания является наиболее частой у мужчин, в то время как у женщин доминирует эрозивная форма дерматоза.

Клинические проявления

При типичной форме заболевания высыпания на гениталиях, как правило, сочетаются с поражением кожи (рис. 1). Возникают характерные для заболевания папулы (плоские, полигональные, пурпурные, приригинозные) на участках с ороговевающим эпителием – половых губах, стволе и головке полового члена, а также на коже лобка [6, 13, 56]. Высыпания могут быть одиночными или множественными с симметричным поражением кожи и слизистых АГО. На поверхности может определяться ретикулярный рисунок (сеточка Уикхема). Нередко очаги поражения имеют кольцевидную форму [1] или могут быть представлены пигментно-атрофическими высыпаниями. Рубцевание для этой формы заболевания не свойственно.

Гипертрофическая форма КПЛ в АГО формируется довольно редко (рис. 2). Она иногда имитирует плоскоклеточный рак вульвы или полового члена [37]. Эта форма заболевания представлена сливными папулами с выраженным гиперкератозом [13, 30]. У женщин поражаются большие половые губы и складки между большими и малыми половыми губами, у мужчин – головка и ствол полового члена. В процесс нередко вовлекаются паховобедерные складки и перианальная область, где высыпания приобретают серо-коричневый оттенок. Пациентов беспокоит интенсивный зуд, приводящий к формированию расчесов. Кроме того, у женщин дерматоз отличается формированием рубцовых изменений, которые приводят к сужению входа во влагалище, диспареунии, также характерен десквамативный вагинит с обильным отделяемым, имеющим зловонный характер.

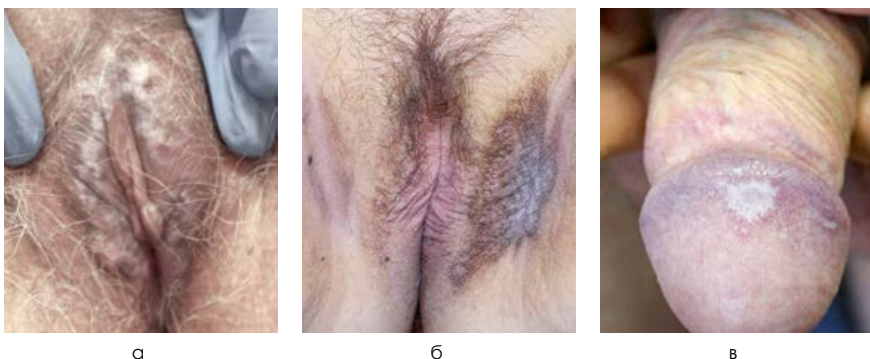


Рисунок 2. Гипертрофическая форма КПЛ на вульве (а), в пахово-бедерных складках (б) и на головке полового члена (в).

Эрозивная форма КПЛ является самой частой при поражении вульвы и весьма редко захватывает гениталии у мужчин (рис. 3). Эта форма заболевания более чем в 50 % случаев протекает без сопутствующего поражения кожи [55]. Основными проявлениями дерматоза являются эрозии на фоне характерного ретикулярного рисунка. Эрозии имеют четкие края, насыщенный красный цвет и гладкую блестящую поверхность, что придает им сходство со стеклянной поверхностью [8, 51]. Иногда поражение вульвы может быть представлено ярко-красной эритемой (без эрозирования). По краю эрозии или эритемы либо расположен белый ретикулярный рисунок (сеточка Уикхема), либо белый гиперкератотический валик [8, 39, 51].

У женщин эрозии формируются чаще всего в области преддверия влагалища (90 % случаев), реже на вульве и в перианальной области (37 и 8 % соответственно). Характерно вовлечение влагалища, оно наблюдается у 20–85 % женщин. Наиболее часто его описывают как фокусы эритемы и телеангиоэктазии, поверхностные эрозии, рыхлость и повышенная травмируемость слизистой оболочки. Кроме того, может быть обильное серозное или серозно-гнойное отделяемое (десквамативный вагинит). Субъективно пациентов беспокоит не столько зуд, сколько боль, жжение, кровоточивость после полового акта, дизурия [8, 34]. У мужчин поражается головка полового члена, внутренний листок крайней плоти [56].

Разрешаются высыпания с формированием атрофии и рубцеванием. Происходит резорбция малых половых губ, заращение капюшона клитора, синехии между большими и малыми половыми губами, иногда сращение больших половых губ, стеноз входа во влагалище, стриктуры влагалища [4, 52], синехии между головкой полового члена и крайней плотью [44].

Вульвовагинально-гингивальный и пено-гингивальный КПЛ представляют собой редкие тяжелые варианты эрозивного КПЛ.

Вульвовагинально-гингивальный КПЛ описан относительно недавно, в 1982 году [42]. Он характеризуется эрозированием и десквамацией слизистой вульвы, влагалища и десен, а также выраженной тенденцией к рубцеванию



Рисунок 3. Эрозивная форма КПЛ.

Характерная эрозия с белым валиком по периферии в области преддверия влагалища (а) и на головке и внутреннем листке крайней плоти (б). Эрозия в области преддверия влагалища, заращение капюшона клитора, резорбция малых половых губ (в) и десквамативный гингивит (г) у пациентки с вульвовагинально-гингивальным красным плоским лишаем. Эрозия на головке полового члена и внутреннем листке крайней плоти, синехии (д) и десквамативный гингивит (е) у пациента с пено-гингивальным красным плоским лишаем.

и образованию стриктур [43]. В одном из исследований, включавшем 39 пациентов, выраженное рубцевание с нарушением архитектоники тканей было диагностировано у 90 % женщин [49]. При этом авторы подчеркивали, что обязательным во всех наблюдениях было поражение влагалища (облигатный симптом).

Аналогичный процесс у мужчин (пено-гингивальный КПЛ) встречается довольно редко [11]. Как правило, эрозии у мужчин формируются на головке, реже на стволе полового члена, формирование синехий наблюдается у единичных пациентов [44].

Помимо гениталий и десен, в процесс как у женщин, так и у мужчин, могут вовлекаться перианальная область (до 40 % наблюдений), язык и щеки (до 80 % наблюдений), губы и небо (30 % наблюдений), а также пищевод (около 15 % случаев) [47, 49, 57]. Иногда поражение слизистых оболочек сочетается с поражением кожи, волосистой части головы и ногтей пластинок, описано также вовлечение конъюнктивы, слезных желез и слухового канала [47, 48, 57].

Красный плоский лишай гениталий и рак

Эрозивная форма КПЛ вульвы является предраковым заболеванием,

инвазивный плоскоклеточный рак развивается примерно у 1–5 % пациентов [20, 46, 52]. Инвазивный плоскоклеточный рак формируется при этом на участках с частично ороговевающим эпителием или на слизистой оболочке – на малых половых губах, в преддверии влагалища. Считают, что рак вульвы, ассоциированный с КПЛ, протекает агрессивно, часто метастазирует в региональные лимфатические узлы и характеризуется высокой летальностью – до 30 % в первые 1–3 года заболевания [46].

Особенности патогенеза

Современные данные позволяют считать КПЛ иммунным заболеванием, опосредованным Т-лимфоцитами, при котором апоптоз эпителиальных клеток является следствием активации CD8⁺-Т-лимфоцитов [50]. Конкретный антиген при этом не обнаружен, предполагается, что это может быть собственный белок, тогда заболевание целесообразно рассматривать как аутоиммунное [5]. Экспрессия антигена/аутоантигена может быть индуцирована лекарственными препаратами, контактными аллергенами, механической травмой, вирусной инфекцией или другими причинами [5]. Описание

ряда семейных случаев, ассоциации с определенными HLA гаплотипами, частое сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности язвенным колитом, позволяет предполагать наличие генетической предрасположенности к развитию заболевания.

Среди возможных механизмов, приводящих к рубцеванию при отдельных формах КПЛ, может быть эпителиально-мезенхимальная трансформация [24, 29]. Эпителиально-мезенхимальная трансформация играет существенную роль в эмбриогенезе, заживлении ран, канцерогенезе и метастазировании, а также в патогенезе фиброзирующих заболеваниях почек и легких [21, 32]. Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в патогенезе КПЛ стала предметом изучения в последние 2 года. Продemonстрировано ее участие в патогенезе лишая плоского фолликулярного, который также характеризуется выраженной тенденцией к рубцеванию [29]. Имеется одно исследование, указывающее на участие эпителиально-мезенхимальной трансформации при КПЛ с поражением слизистой оболочки полости рта [24]. Эпителиальные клетки претерпевают фенотипические изменения, приводящие к потере клеточной поляризации, и приобретают свойства мезенхимальных клеток, участвующих в продукции экстрацеллюлярного матрикса.

Причины тяжелого течения вульвовагинально-гингивального КПЛ неизвестны. Предполагается, что данная форма КПЛ развивается у пациентов с генетической предрасположенностью [49]. Это подтверждается наличием у 80% пациентов аллели *DQB*0201* (по сравнению с 41,8% в группе контроля, относительный риск формирования синдрома у носителей аллели составляет 3,7; $p \leq 0,0042$).

Диагностика

Диагноз КПЛ в большинстве случаев может быть поставлен на основании данных анамнеза и клинической картины. При этом необходимо осматривать кожу пациента, ногтевые пластинки и слизистые оболочки полости рта, так как это может существенно облегчить диагностический процесс. Особенно подчеркивается необходимость осмотра слизистых оболочек полости рта

у пациентов с эрозивной формой заболевания, как у женщин, так и мужчин [16, 17, 18].

При неясном клиническом диагнозе целесообразно проводить гистологическое исследование. КПЛ характеризуется наличием воспалительной инфильтрации полосовидного характера, представленной преимущественно лимфоцитами (при иммуногистохимическом исследовании – преимущественно CD 8⁺-клетками). Инфильтрат имеет довольно четкую нижнюю границу и подходит вплотную к эпидермису, лишая отчетливости границу дермоэпидермального соединения. Иногда в составе инфильтрата присутствуют плазматические клетки, они, как правило, обнаруживаются при поражении гениталий.

Характерным симптомом заболевания является вакуолизация клеток базального слоя, иногда вплоть до формирования субэпидермальных полостей («интерфейс-дерматит» или лихеноидное воспаление). В нижних отделах шиповидного слоя обнаруживаются коллоидные тельца (или тельца Сиватта) – округлые или овальные эозинофильные образования диаметром 10–20 мкм, представляющие собой дегенеративно измененные кератиноциты. Другими типичными изменениями в эпидермисе являются утолщение рогового (гиперкератоз) и зернистого (фокальный гранулез) слоев. Толщина шиповидного слоя может существенно варьировать: его гиперплазия наблюдается при гипертрофической форме заболевания, напротив, резкое истончение – при атрофической. Эпителиальные отростки при этом нередко приобретают заостренную форму, напоминая зубья пилы.

Диагноз эрозивного КПЛ вульвы может представлять существенные трудности, так как он требует дифференциальной диагностики со склероатрофическим лихеном, аутоиммунными буллезными заболеваниями и внутриэпителиальными плоскоклеточными образованиями вульвы [40].

В 2013 году были предложены диагностические критерии эрозивного КПЛ вульвы [51]. Они включают девять признаков, из них шесть клинических (1 – четко очерченная эрозия или гладкая блестящая эритема в области входа во влагалище, 2 – гиперкератотический белый валик вокруг эрозий/эритемы

и сеточка Уикхема на прилегающих участках, 3 – жжение/боль, 4 – рубцевание/потеря нормальной архитектуры вульвы, 5 – вагинит, 6 – вовлечение слизистых других частей тела) и три гистологических (1 – полосовидный инфильтрат с поражением дермоэпидермального соединения, 2 – инфильтрат преимущественно из лимфоцитов, 3 – апоптоз базальных кератиноцитов, тельца Сиватта, измененные кератиноциты). Для подтверждения диагноза необходимо наличие любых (клинических и морфологических) трех симптомов.

Принципы лечения

КПЛ АГО устойчив к терапии. Единая стратегия его лечения не разработана. Систематический обзор, проведенный Кокрейновским обществом в 2012 году, не обнаружил ни одного рандомизированного контролируемого исследования, касающегося лечения КПЛ вульвы [7].

Основными целями лечения КПЛ АГО являются уменьшение симптоматики, а при эрозивной форме – уменьшение/предотвращение рубцевания и снижение риска малигнизации.

В качестве препаратов выбора для наружной терапии заболевания указывают топические глюкокортикостероиды высокой силы. Наиболее часто используется пропионат клобетазола 0,05% в виде мази [10, 16, 17, 18]. Препарат рекомендуют применять ежедневно раз в день в течение первого месяца, далее через день в течение второго и два раза в неделю в течение третьего [18]. В качестве поддерживающей терапии или при незначительных проявлениях заболевания возможно использование топических глюкокортикостероидов средней силы. У женщин при вовлечении в процесс влагалища дополнительно применяются препараты гидрокортизона в форме свечей.

Ингибиторы кальциневрина (такролимус 0,1% или пимекролимус 1,0%) применяются при неэффективности топических глюкокортикостероидов или в качестве поддерживающей терапии [16, 17, 19, 22]. Рекомендуемая длительность их применения – до 24 недель.

Кроме того, имеются публикации об эффективности фотодинамической терапии с 5-аминолевулиновой кислотой. По данным Helgesen *et al.* (2016), у 25% пациентов отмечается

существенное улучшение кожного процесса на фоне терапии через 6 недель и у 38 % – через 24 недели [26].

С другой стороны, активно дискутируется необходимость комплексного лечения заболевания. Bradford и Fischer (2013) подчеркивают, что в комплексном лечении нуждаются до 40 % пациентов с КПЛ АГО [4]. На этапе достижения контроля над заболеванием наиболее часто используются системные глюкокортикостероиды, их можно комбинировать с топическими препаратами, в том числе ингибиторами кальциневрина. Помимо этого, при резистентности заболевания к наружной терапии предлагаются к использованию циклоспорин, ретиноиды (этретинат и ацитретин) и метотрексат [3, 10, 22]. Однако особенности показаний к тем или иным препаратам, критерии оценки их эффективности у данной группы больных не разработаны [52–54]. Следует отметить, что ретиноиды, как правило, рекомендуются пациентам с гипертрофической формой заболевания.

В 2016 году опубликован протокол сравнительного исследования эффективности системной терапии эрозивной формы КПЛ вульвы [53]. В данном протоколе фигурируют четыре наиболее часто используемых препарата – системный преднизолон, гидроксихлорохин, метотрексат, микофенолата мофетил (см. табл.). При этом особенно подчеркивается, что развитие эффекта системной терапии может занять несколько недель или месяцев, поэтому на начальных этапах лечения обоснованно использовать наружно клобетазола пропионат 0,05 %. По мере того как системные препараты начинают действовать, пациенты могут уменьшить частоту его аппликаций. Обострение процесса при уменьшении кратности нанесения топических глюкокортикостероидов может быть индикатором неэффективности лечения препаратами для системного применения.

В случае устойчивости к традиционной терапии рассматривается вопрос назначения генно-инженерных биологических препаратов, в частности ритуксимаба [25].

Лечение эрозивного КПЛ у мужчин проводится по тем же принципам, что и у женщин. Используются топические глюкокортикостероиды высокой силы

Таблица
Препараты, включенные в протокол сравнительного исследования эффективности системной терапии при эрозивной форме красного плоского лишая вульвы

Препараты	Схемы назначения
Преднизолон	20,0 мг в сутки 1 неделю, далее со снижением по 5,0 мг 1 раз в неделю до полной отмены
Гидроксихлорохин	Суточная доза 6,5 мг/кг (максимальная суточная доза 200,0 мг 2 раза в сутки), длительность не уточняется
Метотрексат	Начальная доза 5,0 мг в неделю с постепенным титрованием дозы в зависимости от формирования клинического эффекта до 25,0 мг в неделю
Микофенолата мофетил	Начальная доза 500,0 мг в сутки однократно с постепенным титрованием доза в зависимости от формирования клинического эффекта до максимальной дозы 1,5 г два раза в сутки

и ингибиторы кальциневрина, циклоспорин системно [18]. Обсуждается целесообразность циркумизии.

Что касается вульвовагинально-гингивального синдрома, то азатиоприн, дапсон, гризеофульвин, хлорохин и миноциклин, назначаемые эмпирически, не продемонстрировали существенного клинического эффекта. Системные глюкокортикостероиды, например преднизолон 40 мг в сутки со снижением дозы в течение нескольких недель, может назначаться для купирования обострений процесса. При резистентности к лечению возможно назначение адалимумаба [28].

При выраженной тенденции к рубцеванию рекомендуется хирургическое лечение [19], которое включает адгезиолиз, процедуру Фентона, перинеотомию и другие. Однако результаты хирургического лечения часто бывают неудовлетворительными в связи с выраженной тенденцией к повторному рубцеванию. В связи с этим подчеркивается необходимость противовоспалительной терапии в послеоперационном периоде [45]. При этом лучшего результата удастся достичь при использовании топических глюкокортикостероидов высокой силы и влагалищных расширителей.

Заключение

КПЛ поражает АГО относительно редко. Высыпания на гениталиях могут сочетаться с вовлечением слизистых оболочек полости рта (КПЛ слизистых), реже – кожи и ее придатков. Однако до настоящего времени данные о сочетании поражении слизистых оболочек, кожи и ее придатков при КПЛ немногочисленны и требуют уточнения.

Клинические проявления заболевания вариабельны, эрозивная форма

заболевания доминирует у женщин, типичная – у мужчин, гипертрофическая является наиболее редкой. Поражение гениталий при КПЛ может приводить к нарушениям архитектоники половых органов, а эрозивная форма заболевания является предраковой. Вульвовагинально-гингивальный и пенильно-гингивальный КПЛ представляют собой тяжелые варианты эрозивной формы дерматоза и характеризуются эрозированием и десквамацией слизистой вульвы или головки полового члена, влагалища и десен, выраженной тенденцией к рубцеванию и образованию стриктур.

Выраженная тенденция к рубцеванию, характерная для КПЛ с вовлечением АГО, предполагает наличие особенностей в механизмах развития заболевания. Одним из направлений для их изучения является оценка роли эпителиально-мезенхимальной трансформации. Показано участие этого процесса в рубцевании при плоском фолликулярном лишае и КПЛ слизистых оболочек полости рта. Аналогичные исследования роли эпителиально-мезенхимальной трансформации в патогенезе КПЛ могут позволить уточнить механизмы развития дерматоза и злокачественной трансформации на фоне его длительного течения, а также лечь в основу разработки методов эффективной терапии заболевания.

Подходы к лечению КПЛ АГО не разработаны. Основой терапии заболевания являются топические глюкокортикостероиды высокой силы. Однако в половине случаев, особенно при эрозивной форме заболевания, пациентам требуется комплексная терапия с использованием системных препаратов (глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина, метотрексата, циклоспорина).

Список литературы

1. Badri T, Kenani N, Benmously R, Debbiche A, Mokhtar I, Fenniche S. Isolated genital annular lichen planus. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2011; 20 (1): 31–33.
2. Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol*. 2006; 155 (5): 994–998. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07480.x.
3. Boyce AE, Marshman G, Mills RA. Erosive mucosal lichen planus and secondary epiphora responding to systemic cyclosporin A treatment. *Australas J Dermatol*. 2009; 50 (3): 190–193. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2009.00536.x.
4. Bradford J, Fischer G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. *J Low Genit Tract Dis*. 2013; 17 (1): 28–32. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318258b5b5.
5. Brănișteanu DE, Pintilie A, Andreș LE, et al. Etiopathogenic Hypotheses in Lichen Planus. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016; 120 (4): 760–767.
6. Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int*. 2002; 90 (5): 498–506. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.02962.x.
7. Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonard-Bee J, Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (2): CD008092. Published 2012 Feb 15. DOI: 10.1002/14651858.CD008092.pub2.
8. Cheng H, Oakley A, Rowan D, Lamont D. Diagnostic criteria in 72 women with erosive vulvovaginal lichen planus. *Australas J Dermatol*. 2016; 57 (4): 284–287. DOI: 10.1111/ajd.12355.
9. Chiheb S, Haim H, Ouakkadi A, Benchikhi H. Caractéristiques cliniques et évolutives du lichen plan unguéal: étude descriptive de 20 patients [Clinical characteristics of nail lichen planus and follow-up: a descriptive study of 20 patients]. *Ann Dermatol Venerol*. 2015; 142 (1): 21–25. DOI: 10.1016/j.annder.2014.09.023.
10. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol*. 2006; 142 (3): 289–294. DOI: 10.1001/archderm.142.3.289.
11. Cribier B, Ndiaye I, Grosshans E. Syndrome péno-gingival. Un équivalent masculin du syndrome vulvo-vagino-gingival? [Peno-gingival syndrome. A male equivalent of vulvo-vagino-gingival syndrome?]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1993; 94 (3): 148–151.
12. Dauendorffer JN, Cavellier-Balloy B, Halioua B, Renaud-Vilmer C. Lichen plan génital chez l'homme [Male genital lichen planus]. *Ann Dermatol Venerol*. 2015; 142 (5): 373–375. DOI: 10.1016/j.annder.2015.02.007.
13. Day T, Weigner J, Scurry J. Classic and Hypertrophic Vulvar Lichen Planus. *J Low Genit Tract Dis*. 2018; 22 (4): 387–395. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000419.
14. De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014; 58 (2): 299–313. DOI: 10.1016/j.cden.2014.01.001.
15. Ebrahimi M, Lundqvist L, Wahlén YB, Nylander E. Mucosal lichen planus, a systemic disease requiring multidisciplinary care: a cross-sectional clinical review from a multidisciplinary perspective. *J Low Genit Tract Dis*. 2012; 16 (4): 377–380. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318247a907.
16. Ebrahimi M, Lundqvist L, Wahlén YB, Nylander E. Mucosal lichen planus, a systemic disease requiring multidisciplinary care: a cross-sectional clinical review from a multidisciplinary perspective. *J Low Genit Tract Dis*. 2012; 16 (4): 377–380. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318247a907.
17. Edwards SK, Bates CM, Lewis F, Sethi G, Grover D. 2014 UK national guideline on the management of vulval conditions. *Int J STD AIDS*. 2015; 26 (9): 611–624. DOI: 10.1177/0956462414554271.
18. Edwards SK, Bunker CB, Ziller F, van der Meijden WJ. 2013 European guideline for the management of balanoposthitis. *Int J STD AIDS*. 2014; 25 (9): 615–626. DOI: 10.1177/0956462414533099.
19. Fairchild PS, Haefner HK. Surgical management of vulvovaginal agglutination due to lichen planus. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214 (2): 289.e1–289.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.070.
20. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 (1): 175–183. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.03.029.
21. Galichon P, Hertig A. Epithelial to mesenchymal transition as a biomarker in renal fibrosis: are we ready for the bedside? *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011; 4: 11. Published 2011 Apr 6. DOI: 10.1186/1755-1536-4-11.
22. Goldstein AT, Taqi D, Luger T. Topical calcineurin inhibitors for the treatment of vulvar dermatoses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 146 (1): 22–29. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.05.026.
23. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 742826. Published 2014 Jan 30. DOI: 10.1155/2014/742826.
24. Hämmäläinen L, Saini Y, Pasonen-Seppänen S, Siipponen M. Alterations in the expression of EMT-related proteins claudin-1, claudin-4 and claudin-7, E-cadherin, TWIST1 and ZEB1 in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2019; 48 (8): 735–744. DOI: 10.1111/jop.12917.
25. Heelan K, McAleer MA, Roche L, McCreary C, Murphy M. Intractable erosive lichen planus treated successfully with rituximab. *Br J Dermatol*. 2015; 172 (2): 538–540. DOI: 10.1111/bjd.13537.
26. Helgesen AL, Warloe T, Prip AH, et al. Vulvovaginal photodynamic therapy vs. topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015; 173 (5): 1156–1162. DOI: 10.1111/bjd.14033.
27. Helgesen AL, Gjersvik P, Jebsen P, Kirschner R, Tanbo T. Vaginal involvement in genital erosive lichen planus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010; 89 (7): 966–970. DOI: 10.3109/00016341003681231.
28. Ho JK, Hantash BM. Treatment of recalcitrant vulvovaginal gingival syndrome with adalimumab. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 (2): e55–e57. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.10.034.
29. Imanishi H, Ansell DM, Chéret J, et al. Epithelial-to-Mesenchymal Stem Cell Transition in a Human Organ: Lessons from Lichen Planopilaris. *J Invest Dermatol*. 2018; 138 (3): 511–519. DOI: 10.1016/j.jid.2017.09.047.
30. Job AM, Kaimal S. Lichen planus hypertrophicus of the vulva – a rare entity. *Int J STD AIDS*. 2017; 28 (10): 1048–1050. DOI: 10.1177/0956462417695052.
31. Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: outcome, clinical and laboratory features [published correction appears in *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2005 Jul; 19 (4): 530]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2005; 19 (3): 301–307. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.01167.x.
32. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15 (3): 178–196. DOI: 10.1038/nrm3758.
33. Lewis FM, Shah M, Harrington CI. Vulval involvement in lichen planus: a study of 37 women. *Br J Dermatol*. 1996; 135 (1): 89–91.
34. Lotery HE, Galask RP. Erosive lichen planus of the vulva and vagina. *Obstet Gynecol*. 2003; 101 (5 Pt 2): 1121–1125. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02383-9.
35. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Bogliatto F, Micheletti L, Scurry J. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2007 Jan; 52 (1): 3–9.
36. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Scurry J, Stockdale C. 2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis. *J Low Genit Tract Dis*. 2012; 16 (4): 339–344. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182494ebc.
37. Machin SE, McConnell DT, Adams JD. Vaginal lichen planus: preservation of sexual function in severe disease. *BMJ Case Rep*. 2010; 2010: bcr08.2009.2208. DOI: 10.1136/bcr.08.2009.2208.
38. Marcos-Pinto A, Soares-de-Almeida L, Borges-Costa J. Nonvenereal penile dermatitis: A retrospective study. *Indian Dermatol Online J*. 2018; 9 (2): 96. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_23_17.
39. Mauskar M. Erosive Lichen Planus. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017; 44 (3): 407–420. DOI: 10.1016/j.ogc.2017.04.004.
40. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol Ther*. 2010; 23 (5): 523–532. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01355.x.
41. Micheletti L, Preti M, Bogliatto F, Zanotto-Valentino MC, Ghiringhello B, Massobrio M. Vulval lichen planus in the practice of a vulval clinic. *Br J Dermatol*. 2000; 143 (6): 1349–1350. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03935.x.
42. Pelisse M, Leibowitch M, Sedel D, Hewitt J. Un nouveau syndrome vulvo-vagino-gingival. Lichen plan érosif plurimucueux [A new vulvovagino-gingival syndrome. Plurimucous erosive lichen planus]. *Ann Dermatol Venerol*. 1982; 109 (9): 797–798.
43. Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol*. 1989; 28 (6): 381–384. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1989.tb02484.x.
44. Petrucci M, De Benedittis M, Pastore L, Grassi FR, Serpico R. Peno-gingival lichen planus [published correction appears in *J Periodontol*. 2006 Feb; 77 (2): 327] [published correction appears in *J Periodontol*. 2006 Feb; 77 (2): 326–327]. *J Periodontol*. 2005; 76 (12): 2293–2298. DOI: 10.1902/jop.2005.76.12.2293.
45. Rajkumar S, Lewis F, Nath R. The importance of topical steroids after adhesiolysis in erosive lichen planus and graft versus host disease. *J Obstet Gynaecol*. 2019; 39 (1): 82–85. DOI: 10.1080/01443615.2018.1463207.
46. Regauer S, Reich O, Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (4): 698–707. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.05.057.
47. Rogers RS3rd, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin*. 2003; 21 (1): 91–VII. DOI: 10.1016/s0733-8635(02)00059-1.
48. Satchi K, McNab AA. Conjunctival cicatrizing disease presenting with lacrimal obstruction. *Orbit*. 2016; 35 (6): 321–323. DOI: 10.1080/01676830.2016.1193539.
49. Setterfield JF, Neill S, Shirlaw PJ, et al. The vulvovaginal-gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1*0201 allele. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55 (1): 98–113. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.12.006.
50. Shan J, Ma JM, Wang R, Liu QL, Fan Y. Proliferation and apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients with oral lichen planus. *Inflammation*. 2013; 36 (2): 419–425. DOI: 10.1007/s10753-012-9561-3.
51. Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, Murphy R. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol*. 2013; 169 (2): 337–343. DOI: 10.1111/bjd.12334.
52. Simpson RC, Littlewood SM, Cooper SM, et al. Real-life experience of managing vulval erosive lichen planus: a case-based review and U.K. multicentre case note audit. *Br J Dermatol*. 2012; 167 (1): 85–91. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10919.x.
53. Simpson RC, Murphy R, Bratton DJ, et al. Systemic therapy for vulval Erosive Lichen Planus (The 'help' trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016; 17 (1): 2. DOI: 10.1186/s13063-015-1133-z.
54. Simpson RC, Thomas KS, Murphy R. Vulval erosive lichen planus: a qualitative investigation of U.K. clinician views and principles of management. *Br J Dermatol*. 2013; 169 (1): 226–227. DOI: 10.1111/bjd.12373.
55. Smirnova I.O., Petunova Y.G., Khostikoeva K.K., Parygina O.V. Erosive Lichen Planus Associated with Lichen Planopilaris And Frontal Fibrosing Alopecia. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 23 (4S): S37–S81, October 2019.
56. Teichman JMH, Mannas M, Elston DM. Noninfectious Penile Lesions. *Am Fam Physician*. 2018; 97 (2): 102–110.
57. Vasudevan B, Neema S, Verma R, Deb P, Kharayat V, Sethumadhavan T. Vulvovaginal-gingival syndrome and esophageal involvement in lichen planus. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. 2016; 82 (2): 209. DOI: 10.4103/0378-6323.168939.

Для цитирования: Смирнова И.О., Парыгина О.В., Петунова Я.Г., Шин Н.В., Желонкина А.О. Красный плоский лишай аногенитальной области: клинический спектр и подходы к терапии. Медицинский алфавит. 2020; (24): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-5-10>.

For citation: Smirnova I.O., Parygina O.V., Petunova Ya.G., Shin N.V., Zhelonkina A.O. Lichen planus of anogenital region: clinical spectrum and approaches to therapy. *Medical alphabet*. 2020; (24): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-5-10>.



Диффузная телогеновая алопеция

А. В. Гисмиева, врач-дерматовенеролог

Клинический госпиталь Лапино, Москва

Telogen effluvium

A. V. Gismieva

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia,
Clinical Hospital Lapino; Moscow, Russia

Резюме

Статья носит обзорный характер и содержит актуальную информацию о современных взглядах, причинах, триггерных факторах, классификации, диагностике и методах лечения диффузной телогеновой алопеции. Приводятся данные по использованию аппаратных световых технологий для лечения выпадения волос.

Ключевые слова: диффузная телогеновая алопеция, физиотерапия, фототерапия, фотобиомодуляция.

Summary

The article is of a review nature and contains up-to-date information on modern attitudes, causes, trigger factors, classification, diagnostics and treatment methods of telogen effluvium. It gives the data on the use of hardware lighting technologies for hair loss treatment.

Key words: telogen effluvium; physiotherapy, phototherapy, photobiomodulation.

Алопеция (лат. *alopecia* – облысение, плешивость) – патологическое выпадение волос на волосистой части головы, лице, реже на туловище и конечностях, возникающее в результате повреждения волосяных фолликулов. Алопеции классифицируются на нерубцовые и рубцовые. Нерубцовые алопеции являются наиболее распространенной причиной выпадения волос. К нерубцовым алопециям относят андрогенетическую алопецию, диффузную алопецию и гнездную алопецию.

Проблема нерубцовых алопеций очень актуальна в связи с широкой распространенностью, множеством провоцирующих факторов, трудностью дифференциальной диагностики и недостаточной эффективностью проводимой терапии.

Рост волос происходит по циклам, во время которых они последовательно переходят из одной фазы в другую (см. рис.). Фаза роста (анаген) в среднем длится от 2 до 6 лет. За этим следует короткая переходная фаза (катаген), которая продолжается 2–3 недели, а затем фаза покоя (телоген), которая занимает 5–6 недель. Затем старые волосы выпадают, фаза анагена начинается заново, и появляется новый волос [1]. Обычно до 90% волосяных фолликулов находятся в фазе анагена, 1–2% – в фазе катагена и 10–14% – в фазе телогена [2].

Диффузная телогеновая алопеция (*telogen effluvium*) – это диффузное выпадение волос, находящихся в стадии телогена. Впервые данный термин предложил Клигмэн (Kligman) в 1961 году, когда обнаружил патологическую реакцию волосяного фолликула на различные негативные воздействия и назвал данный тип телогеновым выпадением волос [3–4]. Данное выпадение возникает при увеличении количества волос, находящихся в стадии телогена более чем на 20%. Телогеновая алопеция может проходить в острой форме (длиться менее 6 месяцев), а также в хронической форме (длиться более 6 месяцев) [5–6].

Первоначальную классификацию телогеновой алопеции предложил Хэдингтон (Headington) в 1961 году в зависимости от фаз роста волос [7]. Данная классификация остается наиболее полной и актуальной и в настоящее время.

Классификация телогеновой алопеции

Первый тип – преждевременное завершение фазы анагена, при котором фолликулы, которые должны были находиться в фазе роста, преждевременно вступают в фазу телогена. Чаще всего выпадение волос начинается после стресса, а также эпизодов повышения температуры тела. При высокой температуре тела пи-

рогены, в основном циркулирующие цитокины, приводят кератиноциты волосяных фолликулов к апоптозу. Вследствие чего начинается фаза катагена, а затем телогена.

Второй тип – позднее завершение фазы анагена, при котором волосяные фолликулы длительное время остаются в фазе анагена вместо того, чтобы перейти в фазу телогена. Данный тип характерен для послеродового выпадения волос [8]. Во время беременности процент волос в фазе анагена превышает нормальный диапазон в 85–90%. После родов волосяные фолликулы, пребывающие в фазе анагена, быстро вступают в фазу катагена, а затем в фазу телогена, как следствие, через 3–4 месяца отмечается усиленное выпадение волос.

Третий тип – немедленное вступление в фазу телогена (преждевременный телоптоз), при котором волосяные фолликулы, в норме запрограммированные на отделение луковицы от фолликула, через интервал 100 дней после окончания анагена преждевременно вступают в фазу телогена. Данный тип характерен для выпадения волос на фоне начала терапии топическим раствором миноксидила.

Четвертый тип – позднее завершение телогена – (отсроченный телоптоз)- тип, при котором волосяные фолликулы длительное время остаются в фазе телогена, вместо того, что бы

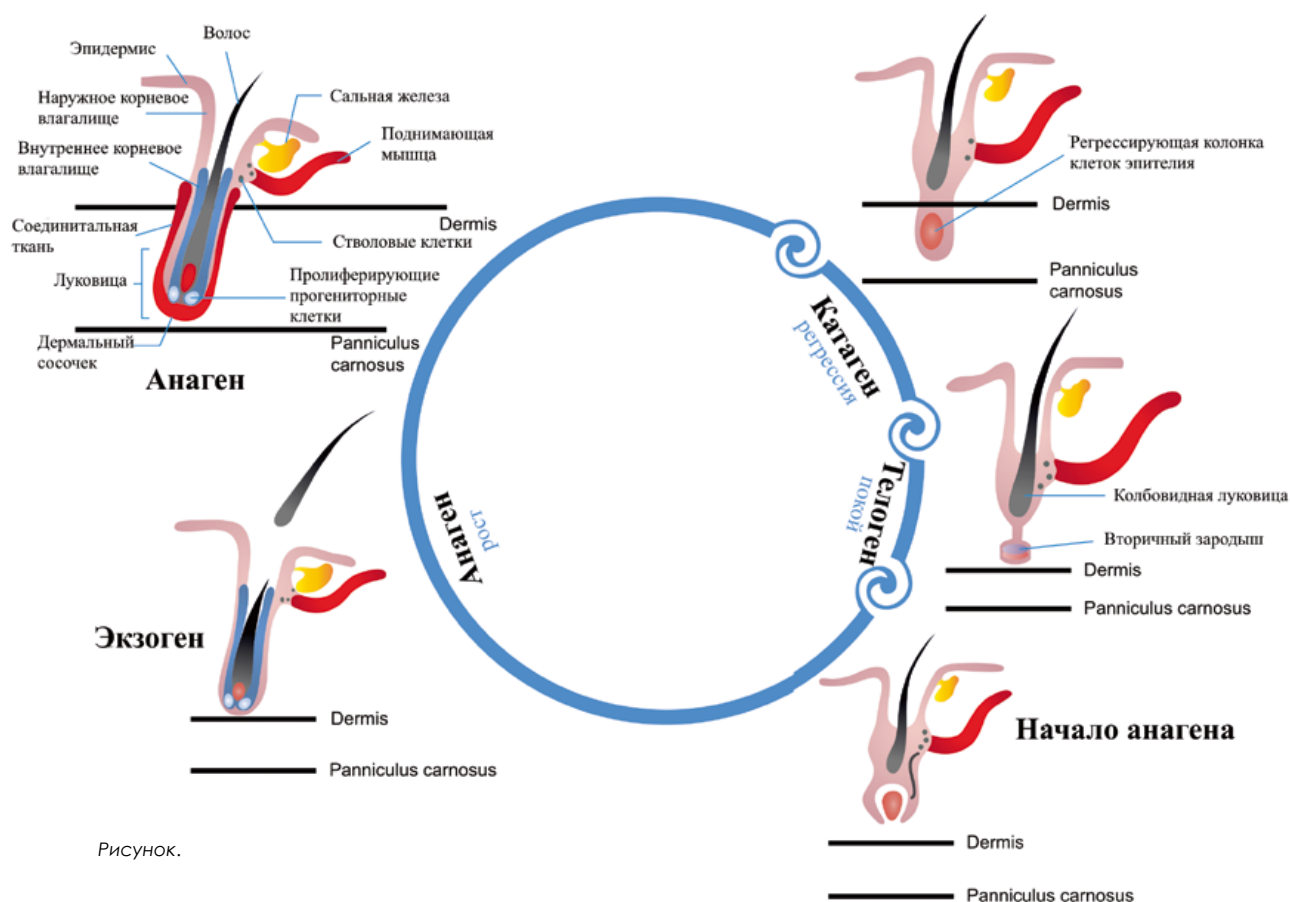


Рисунок.

завершить фазу и вступить в фазу анагена. Данный тип характерен для сезонного выпадения волос.

Пятый тип – сокращение продолжительности фазы анагена, при котором происходит уменьшение продолжительности фазы анагена, укорачивается цикл роста волос и большое количество волос вступает в фазу телогена.

Патогенез телогеновой алопеции сложен и до сих пор остается малоизученным. Причины телогеновой алопеции могут быть множественными и трудноопределяемыми.

Триггеры телогеновой алопеции [9]

- Физиологический стресс. Такие причины, как высокая температура, хирургическая травма, приводят к телогеновому выпадению волос [10].
- Эмоциональный стресс. Существуют случаи острой обратимой потери волос, возникающей при сильном стрессе [11]. Но связь между выпадением волос и повседневными стрессами остается противоречивой.
- Хронические заболевания. Нарушение функции щитовидной

железы, аутоиммунные заболевания, хронические инфекции и др. могут приводить к телогеновому выпадению волос.

- Лекарственные препараты. К лекарственным препаратам, вызывающим выпадение волос, относят: контрацептивы, β -блокаторы, антидепрессанты, антикоагулянты (гепарин натрия, варфарин), ретиноиды (изотретиноин), интерферон, вещества с антигипертензивным действием (пропилтиоурацил), гиполипидемические вещества, колхицин и др. [12].
- Дефицитные состояния. Недостаточность питания (белково-калорийная недостаточность), дефицит железа [13, 14], цинка [15], витамина D являются пищевыми причинами выпадения волос. Многими авторами предполагается, что дефицит железа напрямую влияет на деление клеток луковицы волоса, снижая их продуктивность. Нехватка в организме железа оказывает влияние не только на уменьшение количества волос, но также и на физические свойства волоса-

ного стержня, вызывая его истончение, ломкость и потерю блеска. Недостаток цинка в организме влияет на состояние кожных покровов в виде нарушения кератинизации, роста и структуры волос. Дефицит витамина D – недостаточность биологических эффектов витамина D в организме человека проявляется в замедлении пролиферации эпидермиса и угнетении роста волосяных фолликулов.

Пациенты, помимо выпадения волос, могут жаловаться на ощущения дискомфорта и появление болей в области волосистой части головы. Ребора и соавт. [16] первоначально предложили термин «триходия». В исследованиях было обнаружено, что у пациентов, основной жалобой которых было выпадение волос, присутствовали проявления триходии. Пациенты отмечали боли или дискомфорт волосистой части головы. Следует отметить, что триходия обычно увеличивает беспокойство, связанное с озабоченностью пациента выпадением волос или страхом потери волос [17].

Диагностика телогенового выпадения волос

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови. Биохимический анализ крови позволяет определить нарушение белкового, углеводного обмена, а также содержание микронутриентов (железо, цинк и др.). Определение уровня гормонов щитовидной железы и определение уровня половых гормонов [18]. Трихоскопическое исследование и фототрихограмма [19].

Лечение телогеновой алопеции заключается в определении и устранении провоцирующего фактора – триггера, вызвавшего выпадение волос

Применяется наружная терапия, которая заключается в назначении средств, улучшающих кровообращение волосяного фолликула. При хроническом телогеновом выпадении волос применяется местный стимулятор роста волос – миноксидил [20].

Для ускорения темпа роста волос и улучшения эмоционального состояния пациентов применяются различные физиотерапевтические методы лечения, направленные на улучшение трофики волосяных фолликулов. В последнее время появляются новые методики, которые используются при лечении выпадения волос.

Фототерапия. Низкоинтенсивная лазерная терапия (LLLT)

Фотобиомодуляция была открыта в 1967 году Эндре Местером в Университете Земмельвайса (Венгрия). Местер обнаружил, что разрезы, которые были сделаны для пересадки опухолей у животных, которых облучали лазером, заживали быстрее, чем у животных в контрольной группе. А также на выбритых участках кожи, которые были облучены рубиновым лазером, наблюдалось более быстрое восстановление роста волос. Местер назвал это явление лазерной биостимуляцией, а позже оно стало известно как низкоинтенсивная лазерная терапия (LLLT) [21]. Первоначальное исследование Местера [22] включало облучение депилированной брюшной области черных и белых мышей импульсами рубинового лазера длиной 694 нм мощностью 1 Дж (длитель-

ность импульса 1 мс) и размером пятна облучения 1 см² раз в неделю в течение 11 недель. Перед каждой следующей процедурой кожа снова депилировалась. У всех черных мышей между 5-й и 7-й процедурами наблюдался повышенный рост волос в облучаемом пятне. Эта реакция продолжалась до девятой процедуры. У белых мышей до восьмого облучения не было обнаружено влияния на рост волос, но после эффективности стимуляции роста волос была несколько меньше, чем у черных мышей.

Недавно международное сообщество пришло к консенсусу относительно использования термина «фотобиомодуляция» (ФБМ) вместо LLLT. Этот выбор был обусловлен тремя причинами. Во-первых, не было достигнуто согласия в отношении того, что на самом деле означает термин «низкоинтенсивный». Во-вторых, продолжает расти количество исследований, подтверждающих, что некогерентные источники света, такие как светоизлучающие диоды (СИД), могут быть такими же эффективными, как и лазеры. В-третьих, тот факт, что многие варианты применения данной технологии связаны с торможением биологических процессов, а не с обычной стимуляцией, означало, что термин «модуляция» является более подходящим. В ранних исследованиях использовался красный свет (600–700 нм), впоследствии было установлено, что ближний инфракрасный (БИК) свет (760–1 000 и более нм) был также (если не более) эффективен [1]. Результаты ФБМ для лечения выпадения волос позволяют предположить, что она способствует увеличению волосяных фолликулов, находящихся в стадии анагена. Это может быть связано со способностью ФБМ стимулировать митохондрии в стволовых клетках фолликула. Также известно, что ФБМ обладает выраженным противовоспалительным эффектом [23].

Lanzafame и соавт. опубликовали ряд работ [24, 25], описывающих исследование шлемового устройства, состоящего из светодиодов 655 нм и лазера с длиной волны 655 нм на 44 мужчинах и 47 женщинах. Пациенты получали лечение в течение 25 минут каждые 2 дня в течение 16 не-

дель. Мужчины показали увеличение количества волос в активной группе на 62,5% по сравнению с 37,0% в контрольной группе ($p = 0,003$). Женщины показали увеличение на 48,0% в основной группе против 11,0% в контрольной ($p < 0,001$).

IPL-терапия (intensive pulsed light) – это терапия, основанная на применении интенсивного импульсного света. В 2002 году были описаны случаи в терапии интенсивным импульсным излучением (IPL) при воздействии лазеров, используемых для проведения эпиляции, было замечено увеличение густоты и цвета волос [26–29]. Данный феномен называли «парадоксальный гипертрихоз». Группа исследователей также наблюдала превращение мелких пушковых волос в более крупные терминальные волосы с помощью диодного лазерного излучения с низкой плотностью и назвала это явление терминализацией волосяных фолликулов [30, 31]. В настоящее время считается, что рост волос вызывает субоптимальная мощность потока излучения, слишком низкая, чтобы вызвать термоллиз, но достаточно высокая, чтобы стимулировать рост фолликулов.

Фракционные лазеры

1. CO₂-лазер. До недавнего времени фракционные лазеры не рассматривались в качестве лечения выпадения волос. Но появились данные, свидетельствующие о том, что фракционные лазеры могут способствовать росту волос. CO₂-лазер работает на длине волны 10 600 нм и эффективно воздействует на воду, что делает его отличным выбором для абляции поверхности. Вае и соавт. обрабатывали депилированную кожу спин мышей импульсами при различных параметрах энергии (10–40 мДж на пятно) и плотности (100–400 пятен на 1 см²) для определения правильной дозировки и максимального эффекта. Затем образцы тканей направлялись на иммуногистохимическое и ПЦР – исследования для изучения состояния волосяных фолликулов. Наиболее эффективными оказались параметры энергии 10 мДж на пятно и плотности 300 пятен на 1 см² [32].

Также исследования показали, что фракционный CO_2 – абляционный лазер эффективен с применением местной терапии [33]. Huang и соавт. исследовали эффективность и безопасность применения факторов роста волос и абляционной фракционной лазерной терапии на CO_2 -лазере. 28 мужчин были включены в рандомизированное исследование и разделены на две группы. Было проведено шесть процедур с 2-недельными интервалами. Средняя густота волос увеличилась с 114 ± 27 до 143 ± 25 на 1 см^2 ($p < 0,001$) в комбинированной группе и с 113 ± 24 до 134 ± 19 на 1 см^2 в группе с факторами роста ($p < 0,001$). Также сравнивали среднее отклонение от исходного уровня между двумя группами ($p = 0,003$). Фотографии показали улучшение у 93 % (25/27) пациентов в комбинированной группе и 67 % (18/27) пациентов в группе с факторами роста. Исследования показали, что в результате комбинированного воздействия увеличиваются плотность роста волос и диаметр стержня волос.

2. (Er): YAG-лазер с длиной волны 2940 нм. В проведенном рандомизированном контролируемом исследовании на 88 мышах было установлено, что Er: YAG-лазер в сочетании с местной терапией миноксидилом индуцировали фазу анагена [34]. Авторы обнаружили, что уровни Wnt-10b и β -катенина были выше в группах, получавших лазер и комбинированную терапию, и сделали выводы о том, что лазер способствует росту волос. Несмотря на то что это исследование было проведено на мышах, результаты являются решающими для проведения дальнейших исследований.

3. Фракционный неабляционный лазер Er с длиной волны (1550 нм) работает на глубине 0,4–2,0 мм, вызывая термическое повреждение без разрушения ткани.

Лее и соавт. в свое исследование включили 28 пациентов [35]. Пациенты прошли 10 процедур с 2-недельными перерывами на фракционном лазере Er:Glass с длиной

волны 1550 нм и следующими параметрами: насадка – 5–10 мм, энергия – 6 мДж, плотность – 800 точек на 1 см^2 , статический режим. Фототрихограмма и фотографии были сделаны до лечения и в конце лазерного лечения для оценки плотности роста волос и диаметра стержня волоса. При первом посещении средняя плотность волос составляла 100 ± 14 на 1 см^2 , а средняя толщина волос составляла 58 ± 12 мкм. После 5 месяцев лечения лазером плотность волос заметно увеличилась до 157 ± 28 на 1 см^2 ($p < 0,001$) и толщина волос также увеличилась до 75 ± 13 мкм ($p < 0,001$). Фотографии показали улучшение у 24 (87,5 %) из 27 пациентов. Два (7,4 %) пациента сообщили о легком зуде после лазерного лечения, однако проблема разрешилась в течение 2 часов.

Предварительные данные свидетельствуют о том, что фракционная лазерная терапия положительно влияет на рост волос [36]. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для оптимизации параметров лечения и определения долгосрочной эффективности, а также безопасности новых технологий.

Комбинированное лечение позволяет добиться хорошего клинического эффекта и улучшить качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Michael R Hamblin. Photobiomodulation for the management of alopecia: mechanisms of action, patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019; 12: 669–678.
2. Burg D, Yamamoto M, Namekata M, Haklani J, Koike K, Halasz M. Promotion of anagen, increased hair density and reduction of hair fall in a clinical setting following identification of FGF5-inhibiting compounds via a novel 2-stage process. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017; 10: 71–85.
3. Ralph M. Trueb. The Difficult Hair Loss Patient. Guide to successful Management of Alopecia and Related Conditions. Springer International Publishing Switzerland 2015.
4. Kligman AM. Pathologic dynamics of human hair loss. *Telogen effluvium*. *Arch Dermatol*. 1961; 83: 175–198.
5. Harrison S., Sinclair R. Telogen effluvium. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27: 389–395.
6. Ralph M. Trueb. Telogen effluvium: Is there a need for a new classification? *Skin Appendage Disord*. 2016 Sep; 2 (1–2): 39–44.
7. Headington J.T. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol*. 1961; 83: 175–198.
8. Gizlenti S, Ekmekci TR. The changes in the hair cycle during gestation and the post-partum period. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014; 28: 878–881.

9. Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76: 361–67.
10. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999; 341: 491–497.
11. Goette DK, Odum RB. Alopecia in crash dieters. *JAMA* 1976; 235: 2622–2623.
12. Pillans PI, Woods DJ. Drug-induced alopecia. *Int J Dermatol* 1995; 34: 149–158.
13. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 824–44.
14. Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol*. 2003; 121: 985–8.
15. Cheung EJ, Sink JR, English JC III. Vitamin and mineral deficiencies in patients with telogen effluvium: a retrospective cross-sectional study. *J Drugs Dermatol*. 2016; 15: 1235–1237.
16. Rebora A, Semino MT, Guarnera M. Trichodynia (letter) *Dermatology*. 1996; 192: 292–293.
17. Willmann B, Trüeb RM. Hair pain (trichodynia): frequency and relationship to hair loss and patient gender. *Dermatology*. 2002; 205: 374–377.
18. Круглова А.С., Гисмиева А.В. Диффузная телогеновая алопеция. Медицинский вестник МБА. 2020. №5 (109). С.52–56.
19. Rebora A. Telogen effluvium: a comprehensive review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019; 12: 583–590.
20. Buhl AE. Minoxidil's action in hair follicles. *J Invest Dermatol*. 1991; 96: 73–45.
21. Mester E, Ludany G, Sellyei M, Szende B, Gyenes G, Tota G.J. Studies on the inhibiting and activating effects of laser beams. *Langenbecks Arch Chir*. 1968; 322: 1022–1027.
22. Mester E, Szende B. The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol Radiother*. 1968; 9: 621–626.
23. Schindl A, Schindl M, Pernstorfer-Schon H, Schindl L. Low-intensity laser therapy: A review. *J Invest Med*. 2000; 48 (5): 312–326.
24. Lanzafame RJ, Blanche RR, Bodian AB, Chiacchierini RP, Fernandez-Obregon A, Kazmirek ER. The growth of human scalp hair mediated by visible red-light laser and LED sources in males. *Lasers Surg Med*. 2013; 45: 487–495. DOI: 10.1002/lsm.22173
25. Lanzafame RJ, Blanche RR, Chiacchierini RP, Kazmirek ER, Sklar JA. The growth of human scalp hair in females using visible red-light laser and LED sources. *Lasers Surg Med*. 2014; 46: 601–607. DOI: 10.1002/lsm.22277
26. Wikramanayake TC, Rodriguez R, Choudhary S, Mauro LM, Nouri K, Schachner LA, Jimenez JJ. Effects of the Lexington Laser Comb on hair regrowth in the C3H/HeJ mouse model of alopecia areata. *Lasers Med Sci*. 2012; 27 (2): 431–436.
27. Vlachos SP, Kontos PP. Development of terminal hair following skin lesion treatments with an intense pulsed light source. *Aesthetic Plast Surg*. 2002; 26 (4): 303–307.
28. Moreno-Arias GA, Castelo-Branco C, Ferrando J. Side-effects after IPL photodepilation. *Dermatol Surg*. 2002; 28 (12): 1131–1134.
29. Moreno-Arias G, Castelo-Branco C, Ferrando J. Paradoxical effect after IPL photodepilation. *Dermatol Surg*. 2002; 28 (11): 1013–1016.
30. Bernstein EF. Hair growth induced by diode laser treatment. *Dermatol Surg*. 2005; 31 (5): 584–586.
31. Bouzari N, Firooz AR. Lasers may induce terminal hair growth. *Dermatol Surg*. 2006; 32 (3): 460.
32. Bae JM, Jung HM, Goo B. Hair regrowth through wound healing process after ablative fractional laser treatment in a murine model. *Lasers Surg Med*. 2016; 47: 433.
33. Huang Y, Zhuo F, Li L. Enhancing hair growth in male androgenetic alopecia by a combination of fractional CO_2 laser therapy and hair growth factors. *Lasers Med Sci*. 2017; 32: 1711.
34. Ke J, Guan H, Li S, et al. Erbium: YAG laser (2,940 nm) treatment stimulates hair growth through upregulating Wnt 10b and β -catenin expression in C57BL/6 mice. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8: 20883.
35. Lee GY., Lee SJ., Kim WS. The effect of a 1550 nm fractional erbium-glass laser in female pattern hair loss. *J Eur Acad Venerol*. 2011; 25: 1450.
36. Потехин Н.Н., Круглова А.С. Лазер в дерматологии и косметологии.-Москва.-МДВ.-2012.-280 с.

Применение аутологичной жировой ткани (липофилинг) при лечении линейной склеродермии (обзор литературы)

А. Р. Мисбахова, пластический хирург отделения пластической хирургии¹

Н. Е. Мантурова, д.м.н., гл. внештатный специалист – пластический хирург Минздрава России, зав. кафедрой пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий²

Н. Н. Мурашкин, д.м.н., проф., зав. отделением дерматологии³

А. Г. Стенько, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии⁴, зав. отделением косметологии¹

¹АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

Autologous adipose tissue (lipofilling) in treatment of linear scleroderma (literature review)

A. R. Misbakhova, N. E. Manturova, N. N. Murashkin, A. G. Stenko

Institute for Plastic Surgery and Cosmetology, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, National Medical Research Centre for Children's Health, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia; Moscow, Russia

Резюме

Жировая ткань является биологической субстанцией, вызывающей всевозрастающий научный интерес. Аутологичная жировая ткань считается идеальным филлером в силу своей биосовместимости без риска аллергической реакции или отторжения, легкости получения и финансовой экономичности. Показания к применению липофилинга возрастают с каждым днем по мере признания липофилинга в качестве эффективной и надежной методики. Результаты анализа показывают, что пересадка аутологичной жировой ткани позволяет компенсировать эстетические и функциональные проявления, вызванные линейной склеродермией.

Ключевые слова: жировая ткань, линейная склеродермия, липофилинг.

Summary

Autologous fat is a biological substance that attracting increased scientific interest. Autologous fat considered as ideal filler due to its biocompatibility without risk of an allergic reaction or rejection. Likewise, this substance could be obtained easily, and costs are relatively low. Therapeutic indications for use fat grafting appear day by day, as it is recognized as an effective, reliable methodology and enhancing of areas and pathologies of application in medical specialties. The analysis results show that autologous fat transplantation gives a possibility to compensate for aesthetic and functional signs caused by facial scleroderma.

Key words: adipose tissue, linear scleroderma, fat grafting.

Введение

Аутологичная жировая ткань считается идеальным филлером в силу своей биосовместимости без риска аллергической реакции или отторжения, легкости получения и финансовой экономичности [1]. Пересадка аутологичной жировой ткани была впервые описана более столетия назад [2], но интерес к трансплантации аутологичной жировой ткани существенно возрос с распространением липосакции [3]. В 1980–90-е годы полное отсутствие консенсуса в сфере методик трансплантации жировой ткани привело к большому многообразию результатов по долгосрочной жизнеспособности трансплантатов. Деятельность доктора Колмана (Coleman) [4] способствовала внедрению специфической надежной

методики получения жировой ткани. Но его главным вкладом считается не методика как таковая, а акцент на значения подробного планирования и выбора инструментов для гарантированного получения конкретных результатов. Строгость методики обеспечивает воспроизводимость техники, надежность результатов и сопоставимый характер исследований [5].

При линейной склеродермии на коже возникают очаги эритемы и (или) склероза линейной формы, локализующиеся, как правило, на одной половине тела или по ходу нервно-сосудистого пучка. Линейная склеродермия на лице и волосистой части головы обычно выглядит в виде плотного тяжа склерозированной кожи, в которой отсутствует рост волос (форма «удара сабли»). Со временем

поверхность очага сглаживается, образуя западение, обусловленное атрофией кожи, мышц и костной ткани. Линейная склеродермия в основном проявляется в детском возрасте, в 2–16 лет [6]. Частота локализованной склеродермии составляет 2,7 случая на 100 тысяч человек, и 40 % относятся к линейному подтипу [6]. Заболевание встречается у представителей любой расы, чаще у женщин, чем у мужчин (2,6:1) [6].

Результаты

Нами было изучено 20 публикаций на тему опыта применения липофилинга при лечении склеродермии (с учетом литературных обзоров). В настоящее время аутологичная жировая ткань широко применяется в разных областях современной медицины [7, 8].

Жировая ткань – источник плюрипотентных стволовых клеток. В частности, благодаря мезодермальному происхождению клетки-предшественники можно получить из мезинхимальных стволовых клеток (МСК). В свою очередь, МСК, чьи функциональные свойства снижаются при старении, легко получить из подкожно-жировой клетчатки. В связи с достаточным количеством и относительной простотой получения жировая ткань считается перспективным источником аутологичных стволовых клеток, также называемых стволовыми клетками жировой ткани (СКЖТ). Жировая ткань имеет сложную структуру и состоит из матриц адипоцитов, перемежающихся волокнами коллагена, стромальными клетками, СКЖТ, нервно-сосудистыми структурами [8]. Жировая ткань играет важную роль в процессах старения, метаболизма и гомеостаза. Она составляет основной объем соединительнотканной матрицы, обеспечивает резерв энергии при стрессовых состояниях, регулирует работу иммунной системы, стимулирует ангиогенез и, помимо этого, является важным эндокринным органом. Было доказано, что стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ) моделируют иммунную систему, поддерживает ангиогенез, разрушают избыточный внеклеточный матрикс. Аутологичная жировая ткань содержит СКЖТ, которые обеспечивают мощный противовоспалительный ответ. Такие факторы, как индолмин-2,3-диоксигенеза и оксид азота, секретируются стволовыми клетками жировой ткани (СКЖТ) и вызывают апоптоз Т-клеток. Более того, доказано, что СКЖТ секретируют противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-10, которые ингибируют высвобождение провоспалительных медиаторов. При трансплантации жировой ткани образуются новые кровеносные сосуды, которые питают только что пересаженный жир, а СКЖТ обеспечивают факторы роста [9]. Пересадка жира снижает фиброз за счет ограничения отложения белков внеклеточного матрикса и повышения активности коллагеназы [10].

На основании литературных обзоров, никакие фармакологические препараты не доказали эффективность

при коррекции рубцовых изменений кожи и липоатрофию в плохо васкуляризованных тканях, что часто встречается у пациентов с линейной склеродермией [11]. В отличие от этого, липофилинг позволил сразу после процедуры исправить контурные деформации и липоатрофию даже в плохо васкуляризованной ткани [12]. Кроме того, аутологичный жир смягчает измененную кожу [13].

В работе доктора Roh [14] продемонстрирована сохранность жира от 51–75% через год после проведения липофилинга у пациентов с линейной склеродермией. При введении жира в область подбородка его сохранность через год равна 50% [14]. Коррекция деформаций в области носа показала минимальный эффект. Также многими авторами было отмечено [1, 2, 6, 14], что введение жира в губы и периоральную область способствовало улучшению эстетического вида, приему пищи и гигиены полости рта. При проведении процедуры липофилинга необходимо правильно соблюдать технику получения жировой ткани.

Выбор донорского участка

Некоторые авторы считают, что стволовыми клетками наиболее богата область живота, особенно ее нижняя часть [2, 5, 14]. По мнению доктора Fraser [6], лучший донорский участок – бедро. A. Rohrich и Li [6] пришли к выводу, что нет различий при получении жира из живота или бедра. Основной вывод состоит в том, что в литературе отсутствует информация о различиях между источниками донорского материала, с точки зрения жизнеспособности клеток и приживляемого объема. С другой стороны, возможно, существуют различия между слоями жировой ткани. Доктор Di Taranto [5] отметил, что в поверхностной жировой ткани более выражен стромальный компонент и выше содержание CD105⁺ по сравнению с глубокими тканями, и в этом состоит ее преимущество как донорской ткани, с точки зрения выживаемости жирового трансплантата.

Влияние местной анестезии

Местная анестезия (лидокаин) может отрицательно влиять на метабо-

лизм адипоцитов, ухудшая транспорт глюкозы и липолиз, выживаемость и дифференцировку преадипоцитов (СКЖТ). Особенно вредны артикаин + адреналин и лидокаин 2%. Адреналин в различных концентрациях не оказывает отрицательного влияния на количество живых клеток при 100-кратном увеличении. Наконец, жизнеспособность клеток при применении тумесцентной анестезии и сухой техники не различается.

Методы забора

Coleman [5] разработал ряд канюль для атравматичного получения жировой ткани и ее безопасной инфльтрации, Ozsoy [5] сравнил канюли диаметром 4, 3, 2 мм и установил, что жизнеспособность клеток более высока при использовании канюли диаметром 4 мм. О подобном результате сообщал и Erdim [5], обнаруживший, что жизнеспособность при использовании канюль большого диаметра (6 мм) выше, чем при использовании канюль для липосакции диаметром 4 и 2 мм, но, по некоторым данным, использование микроканюли (диаметр 2 мм, мультиперфорированная) лучше, с точки зрения регенерации тканей и микротрансплантации. Trivisonno [15] отмечал повышенное количество стромальных и сосудистых клеток в образцах, полученных при помощи канюли диаметром 2 мм.

Техника липосакции

За последние годы произошло развитие техники липосакции. Физически эти техники основаны на выделении адипоцитов из ткани. Наиболее популярны ультразвуковая липосакция (UAL), вибрационная липосакция (PAL), водоструйная липосакция (WAL). Было проведено несколько исследований, которые показали, что технология забора жировой ткани (WAL, PAL, UAL) не влияет на результат выживаемости жировой ткани.

Учитывая данные из разных литературных источников, можно сделать ряд выводов: локализация донорского участка не является важным фактором; присутствие лидокаина губительно для клеток, поэтому жировая ткань требует промывания; диаметр канюли, вероятно, не имеет особого

значения, но использование канюль большого диаметра связано с лучшей выживаемостью; технология забора жира не влияет на результат.

За последнее десятилетие проведено множество исследований, посвященных проблеме выживаемости трансплантата [16]. Несмотря на широкое изучение, нет «золотого стандарта» обработки трансплантируемой жировой ткани. К обработке относятся все техники и процедуры, выполняемые с трансплантируемой жировой тканью с момента получения до момента введения. Многими авторами были отмечены методы центрифугирования, декантации, фильтрации и промывания. Центрифугирование, наиболее широко используемая техника обработки жира, считалось «золотым стандартом».

Эту методику предлагал Coleman [5], и ее надежность клинически доказана. Жировую ткань центрифугируют около 3000 об./мин в течение 3 минут. Получают три слоя: водянистый нижний слой, средний слой жировой ткани, тонкий верхний слой жира из поврежденных адипоцитов. Сохраняют для введения только средний слой, остальные два утилизируют. Декантация состоит в простом разделении полученной жировой ткани на два слоя за счет разницы плотности: водянистый нижний слой и верхний – сохраняемый и трансплантируемый [17]. При простой декантации допускается высокое содержание примесей, повреждающих жировую ткань трансплантата вследствие провоспалительной реакции. Доказано, что при простой декантации снижается выживаемость трансплантата и наблюдаются кистозные изменения по сравнению с другими методами. Фильтрация состоит в выделении жировой ткани из аспирата путем механической сепарации. Для этого требуется сито или фильтр, которые пропускают примеси, но удерживают жировую ткань.

Существуют разные фильтры: простая фильтрация через марлю, скачивание в марлю, фильтрация через металлическое сито. Промывание состоит в очищении аспирата с помощью физиологического раствора. Единой точки зрения относительно оптималь-

ного состава и длительности промывания не существует. Теоретически раствор Рингера позволяет создать менее агрессивную среду для жировой ткани по сравнению с обычным раствором NaCl.

Также нами было отмечено, что в последние годы некоторые исследователи сосредоточились на изучении техник обогащения трансплантируемой жировой ткани [1, 2, 5, 6, 18]. Существует ряд методик: обогащение трансплантируемой ткани стволовыми клетками, обогащение тромбоцитами плазмы (PRP) или обогащенной факторами роста плазмы (PRGF) [19]. К настоящему моменту ни один из названных методов обогащения не получил широкой клинической валидации. Получение доказательной базы для любой из этих перспективных стратегий требует дополнительных клинико-лабораторных исследований [20].

Заключение

С клинической точки зрения, пересадка жира показала значительные перспективы в улучшении контурных деформаций, связанных с линейной склеродермией, улучшения качества кожи. Хотя эти исследования дают представление о потенциальном использовании аутологичной жировой ткани, ограниченное число изученных пациентов не позволяет определить показания для липофилинга у пациентов со склеродермией. Не определено оптимальное время для пересадки жировой ткани (то есть следует ли проводить липофилинг на ранних стадиях заболевания). Оптимальный объем для инъекции при каждом сеансе липофилинга и количество процедур, которые должны получить пациенты, еще предстоит выяснить. Первый шаг – это провести исследования с достаточным количеством пациентов с линейной склеродермией, которым была проведена трансплантация жировой ткани. Очень важно документировать количество курсов введения и объем вводимого жира. Долгосрочное наблюдение данных пациентов определит, какой из методов введения, обработки и способов введения более эффективен,

может ли проводиться липофилинг в сочетании с системной терапией. Также важно исследовать реципиентную зону, в которую вводилась жировая ткань, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Эти фундаментальные исследования дадут понимание механизма, с помощью которого аутологичная жировая ткань изменяет реципиентный участок у пациентов со склеродермией, который затем может быть обобщен и на другие аутоиммунные заболевания.

Список литературы

1. Gheisari M, Ahmadzadeh A, Nobari N, Iranmanesh B, Mozafari N. Autologous Fat Grafting in the Treatment of Facial Scleroderma. *Dermatol Res Pract*. 2018 Aug.
2. Daumas A, et al. Fat Grafting for Treatment of Facial Scleroderma. *Clin Plast Surg*. 2020 Jan.
3. Barin EZ, Cinal H, Cakmak MA, Tan O. Treatment of Linear Scleroderma (en Coup de Sabre) With Dermal Fat Grafting. *J Cutan Med Surg*. 2016 May.
4. Ayoub R, Saba SC. Treatment of linear scleroderma «En coup de Sabre» with single-stage autologous fat grafting: A case report and review of the literature. *J Cosmet Dermatol*. 2020 May 19.
5. Эрнан Пинто, Жоан Фонтдевила. Регенеративные процедуры для врачей эстетической медицины. Springer nature Switzerland AG 2019.
6. Strong AL, Rubin JP, Kozlow JH, Cederna PS. Fat Grafting for the Treatment of Scleroderma. *Clin Plast Surg*. 2020.
7. Kim KT, Sun H, Chung EH. A surgical approach to linear scleroderma using Medpor and dermal fat graft. *Arch Craniofac Surg*. 2019 Apr; 20.
8. Griffin MF, Almadori A, Butler PE. Use of Lipotransfer in Scleroderma. *Aesthet Surg J*. 2017 Jul 1.
9. Consorti G, Tieghi R, Clauser LC. Frontal linear scleroderma: long-term result in volumetric restoration of the fronto-orbital area by structural fat grafting. *J Craniofac Surg*. 2012.
10. Ho-Asjoe M, Khan J, Frame JD. Dermal grafting for a patient with scleroderma. Case report. *J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1996.
11. Hwang DY, Paik HW, Byeon JH. Correction of facial linear scleroderma 'coup de sabre' with BoneSource. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009.
12. Ibler KS, Gramkow C, Siemssen PA. Autologous fat transplantation for the treatment of linear scleroderma en coup de sabre. *Skinmed*. 2015 Jan-Feb.
13. Karadilfin MV, Akpınar AC, Baghaki S, Akpınar F. Treatment of «en coup de sabre» deformity with adipose-derived regenerative cell-enriched fat graft. *J Craniofac Surg*. 2012.
14. Roh MR, Jung JY, Chung KY. Autologous fat transplantation for depressed linear scleroderma-induced facial atrophic scars. *Dermatol Surg*. 2008 Dec.
15. Serratrice N. New Fat-derived products for treating skin-induced lesions of Scleroderma in nude mice. *Stem Cell Res Ther*. 2014 Dec.
16. Magalon G. Regenerative approach to Scleroderma with Fat Grafting. *Clin Plast Surg*. 2015 Jul.
17. Chen B, Wang X, Long X, Zhang M, Huang J, Yu N, Xu J. Supportive Use of Adipose-Derived Stem Cells in Cell-Assisted Lipotransfer for Localized Scleroderma. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jun.
18. Cho SB, Roh MR, Chung KY. Recovery of scleroderma-induced atrophic alopecia by autologous fat transplantation. *Dermatol Surg*. 2010.
19. Clauser LC, Tieghi R, Galli M, Carinci F. Structural fat grafting: facial volumetric restoration in complex reconstructive surgery. *J Craniofac Surg*. 2011.
20. Cohen SR, Womack H, Ghanem A. Fat Grafting for Facial Rejuvenation through Injectable Tissue Replacement and Regeneration: A Differential, Standardized, Anatomic Approach. *Clin Plast Surg*. 2020.

Для цитирования: Мисбахова А.Р., Мантурова Н.Е., Мурашкин Н.Н., Стенько А.Г. Применение аутологичной жировой ткани (липофилинг) при лечении линейной склеродермии (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020; (24): 15–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-15-17>.

For citation: Misbakhova A.R., Manturova N.E., Murashkin N.N., Stenko A.G. Autologous adipose tissue (lipofilling) in treatment of linear scleroderma (literature review). *Medical alphabet*. 2020; (24): 15–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-15-17>.

Выбор биологических генно-инженерных препаратов первой линии при средней и тяжелой степени тяжести псориаза у пациентов с коморбидной патологией

Л.С. Круглова, д.м.н., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹
А.А. Хотко, к.м.н., зам. главврача по медицинской части²

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

²ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Choice of first-line genetically engineered biological drugs for moderate and severe psoriasis in patients with comorbid pathology

L.S. Kruglova, A.A. Hotko

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow,
Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar; Russia

Резюме

Изучение иммунопатогенеза привело к разработке новых методов терапии псориаза средней и тяжелой степени. Ингибиторы фактора некроза опухоли, блокаторы ИЛ-17, ИЛ-12/-23, ИЛ-23 интегрированы в схемы терапии распространенных форм псориаза. Результаты клинических исследований и реальной практики показали высокую эффективность и хороший профиль безопасности биологических препаратов при псориазе, однако вопросы дифференцированного применения, в том числе в зависимости от коморбидной патологии, требуют дальнейшего изучения. Принятие клинических решений должно проводиться с учетом наиболее рационального подхода, а также преимуществ и ограничений применения генно-инженерных препаратов. В статье обсуждаются рекомендации относительно выбора биологической терапии первой линии для пациентов с псориазом и различными сопутствующими заболеваниями и факторами, связанными с пациентом. Представлены данные об эффективности и безопасности применения препарата некакимаб у пациентов с псориазом и коморбидной патологией.

Ключевые слова: псориаз, среднетяжелое и тяжелое течение, псориатический артрит, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, блокатор интерлейкина-17А, некакимаб.

Summary

The study of immunopathogenesis has led to the development of new methods of therapy for moderate-to-severe psoriasis. Tumor necrosis factor inhibitors, blockers of IL-17, IL-12/-23, IL-23 are integrated into the therapy regimens for common forms of psoriasis. The results of clinical studies and real practice have shown high efficacy and a good safety profile of biological agents in psoriasis, however, the issues of differentiated use, including depending on comorbid pathology, require further study. Clinical decision-making should be carried out taking into account the most rational approach, as well as taking into account the advantages and limitations of the use of genetically engineered drugs. This article discusses recommendations regarding the choice of first-line biological therapy for patients with psoriasis and various comorbidities and patient-related factors. In addition, the article presents data on the efficacy and safety of using the original IL-17 inhibitor netakimab in patients with psoriasis and comorbid pathology.

Key words: psoriasis, moderate-to-severe and severe course, psoriatic arthritis, cardiovascular diseases, chronic heart failure, interleukin-17A blocker, netakimab.

Актуальность проблемы

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное кожное заболевание, которым страдает около 2% населения планеты [1]. Псориаз связан с сопутствующими заболеваниями, включая значительно повышенный риск развития гипертонии, сахарного диабета второго типа, гиперлипидемии, метаболического синдрома [2, 3], сердечно-сосудистых событий, воспалительных заболеваний кишечника, тревожно-депрессивных состояний [4]. Хроническое системное воспаление и образ жизни пациента потенциально могут объяснить ассоциации между псориазом и коморбидными заболеваниями [2–4].

ИЛ-23 является главным регулятором пути Th17 и необходим как для пролиферации, так и созрева-

ния Th17 [5]. Субпопуляция клеток Th17 уникальна, поскольку отличается от дифференцировки Th1- и Th2-клеток. Наивные (то есть не имевшие контакта с антигеном) CD4⁺ Т-клетки трансформируются в Th17 в ответ на стимуляцию цитокинами ИЛ-1b, ИЛ-6, TGF-β (трансформирующий фактор роста β) и ИЛ-21 [6, 7]. На этой стадии Th17 экспрессируют ИЛ-17 и рецептор к ИЛ-23, который необходим для окончательной дифференцировки клеток [8, 9]. Семейство цитокинов ИЛ-17 включает в общей сложности шесть гомодимерных цитокинов, от ИЛ-17А до ИЛ-17F. В патогенезе псориаза важными являются ИЛ-17А, ИЛ-17F и гетеродимер ИЛ-17А/Е, поскольку они действуют на кератиноциты и их уровень повышается в пределах псориазных

поражений. Ведущую роль играет ИЛ-17А, так как имеет множество мишеней, включая кератиноциты, эндотелиальные клетки, хондроциты, фибробласты и моноциты [8, 10]. Считается, что ИЛ-17А увеличивает экспрессию дефензинов и кателицидина в кератиноцитах, которые участвуют во врожденном иммунном ответе [9, 11]. Этот цитокин также привлекает и активирует нейтрофилы, ингибирует апоптоз нейтрофилов и увеличивает ангиогенез [12]. Кроме того, ИЛ-17А действует синергетически с ФНО-α, увеличивая ответ кератиноцитов на воспалительные цитокины [13].

Роль ИЛ-17А при псориазе была выяснена в исследованиях, где были обнаружены более высокие уровни ИЛ-17А в сыворотке крови и псориазных очагах у пациентов с псо-

риазом по сравнению с контрольной группой [14, 15]. В данном исследовании описали корреляцию между уровнями ИЛ-17А и тяжестью заболевания. У пациентов с генерализованным пустулезным псориазом наблюдались самые высокие сывороточные уровни ИЛ-17А [16]. Клинические исследования, в которых изучено блокирование ИЛ-17А, доказывают его важность в патогенезе псориаза и ПсА [17].

В настоящее время арсенал методов для лечения псориаза средней и тяжелой степени включает системные базисные препараты (метотрексат, ацитретин, циклоспорин), таргетную генно-инженерную терапию и блокаторы внутриклеточных сигналов. Разработка и внедрение в клиническую практику биологических препаратов, в том числе ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- α), ингибитора интерлейкинов 12/23 (ИЛ-12/-23), ингибиторов интерлейкина 17А (ИЛ-17А) и нового класса ингибиторов интерлейкина-23 (ИЛ-23), изменило наше видение возможностей не только достижения конечных целей в виде полного (практически полного) очищения кожи, но и возможности долгосрочного контроля над заболеванием и системным воспалительным процессом. Безусловно, не существует универсального препарата, который подходил бы всем пациентам, в связи с чем врач должен подбирать индивидуальные схемы лечения с учетом сопутствующих соматических заболеваний и факторов, связанных с пациентом.

В 2019 году в РФ зарегистрирован для применения наталимаб (Эфлейра), который является инновационным препаратом для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза. Наталимаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело IgG1 против ИЛ-17А с модифицированными CDR-областями и Fc-фрагментом. Наталимаб показал высокую эффективность в лечении псориаза, более 80 % пациентов достигли PASI 75 и sPGA 0–1 (почти чистой и чистой кожи) к 12-й неделе лечения. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность [18]. Другое исследование также показыва-

ет, что Наталимаб является современным средством для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза. Препарат демонстрирует высокий терапевтический ответ по индексам PASI 75, PASI 90, PASI 100 и sPGA в течение года непрерывного применения, характеризуется благоприятным профилем безопасности и практически полным отсутствием иммуногенности [19]. Проведено клиническое исследование препарата наталимаб в терапии ПсА, продемонстрировавшее его высокую эффективность в отношении всех ключевых проявлений псориатического артрита [20].

Псориатический артрит

Распространенность псориатического артрита (ПсА) составляет 11–40 % среди пациентов с псориазом кожи [21, 22]. Воспаление суставов может привести к структурным повреждениям, значительным функциональным нарушениям и инвалидности. Основным вопросом является поздняя диагностика ПсА. В этом плане важно проводить скрининг псориатического артрита врачами дерматологами. Для этого необходим не только целенаправленный сбор жалоб, но и использование разработанных тестов, заполняемых самим пациентом, например, тест Pest [23] или универсальный опросник для выявления признаков иммуновоспалительных заболеваний [24]. В то же время раннее назначение биологических препаратов для предотвращения необратимого повреждения суставов является привлекательной стратегией тактики ведения пациентов с псориазом. Имеются данные об эффективности блокаторов ФНО- α (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб) в отношении ингибирования рентгенологической прогрессии суставных повреждений при уже развившемся ПсА. Так, в рандомизированном клиническом исследовании адалимумаб замедлял рентгенологическое прогрессирование ПсА на 24-й неделе [25]. При применении этанерцепта отмечалось значительное улучшение симптомов утренней скованности, снижение отеков суставов и активности ПсА, что подтверждалось динамикой клинических индексов и данными рентгенологического исследования [26]. На фоне

терапии инфликсимабом наблюдалась выраженная положительная динамика в виде подавления рентгенологического прогрессирования ПсА [27]. При этом следует отметить, что эффективность различных препаратов ингибиторов ФНО- α при ПсА сопоставима [28], однако они умеренно эффективны в отношении кожных проявлений псориаза, и при их применении часто формируется вторичная неэффективность или «ускользание» эффекта [29]. Вопросы безопасности ингибиторов ФНО- α , особенно после появления новых классов ГИБП, в ряде клинических ситуаций ограничивают их применение.

Ингибиторы ИЛ-17 при ПсА рассматриваются как препараты выбора первой линии терапии или при неэффективности ингибиторов ФНО- α . Имеются данные о высокой эффективности представителей данного класса ГИБП при ПсА – секукиумаба [30], бродалумаба [31], иксекиумаба [32].

Как альтернатива при неэффективности ингибиторов ФНО- α или ИЛ-17 может рассматриваться устекинумаб [33], хотя данный препарат более эффективен в отношении кожных высыпаний и показания для его назначения – распространенные высыпания на коже в сочетании с ПсА умеренной степени тяжести.

Таким образом, при наличии у пациента псориаза гладкой кожи (среднетяжелый и тяжелый псориаз) и ПсА любой степени тяжести наиболее целесообразно назначать препараты из группы блокаторов ИЛ-17. При наличии тяжелого артрита и тяжелого псориаза предпочтительны ингибиторы ФНО- α . И наоборот, если артрит легкий, а псориаз распространенный, устекинумаб может быть препаратом выбора [34].

Кардиоваскулярные заболевания

Псориаз и ПсА являются факторами риска развития серьезных кардиоваскулярных нарушений. Выявлено повышение стандартного показателя смертности больных ПсА и псориазом по сравнению с общей популяцией, при этом основными причинами летальных исходов (36,2 %) являлись сердечно-сосудистые заболевания. В масштабных клинических иссле-

Таблица
Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Абс. число пациентов	Процент общего числа пациентов
Мужчины	16	61,5
Женщины	10	38,5
Длительность заболевания более 10 лет	18	69,2
Количество обострений в год более 3 (период: год до включения в исследование)	26	100,0
Отягощенный анамнез по псориазу	11	42,3
Отягощенный анамнез по ПсА	2	7,7
Вульгарный псориаз	26	100
Поражение волосистой части головы	23	88,5
Поражение ладоней и подошв	15	57,7
Инверсный псориаз	7	26,9
Псориатическая ониходистрофия	19	73,1
Псориатический артрит	14	53,8
Атеросклероз	11	42,3
Гипертоническая болезнь I степени тяжести	22	84,6
1–2-й класс ХСН по шкале NYHA	16	61,5
Применение базисных препаратов (метотрексат, ацитретин, циклоспорин) в анамнезе	21	80,8
Применение методов фототерапии в анамнезе	17	65,4
Применение биологических препаратов в анамнезе	3	11,5

дованиях с выборкой более 3 тысяч пациентов с ПсА выявлено, что атеросклероз встречается в 1,4 раза чаще, ИБС – в 1,3 раза, заболевания, связанные с нарушением периферического кровообращения – в 1,6 раза, сахарный диабет второго типа – в 1,5 раза, гиперлипидемия – в 1,2 раза, артериальная гипертензия – в 1,3 раза, чем в среднем по популяции [35]. У половины пациентов с псориазом и ПсА у выявляют метаболический синдром, нарушения ритма сердца, субклинический атеросклероз в виде утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, повышение артериальной ригидности, дисфункцию эндотелия магистральных артерий, стеноз аортального клапана [36, 37, 38].

Согласно современным рекомендациям по тактике ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) следует избегать применения ингибиторов ФНО- α у пациентов с классом 3 и 4 ХСН по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). В исследовании АТТАСН было показано, что высокие дозы инфликсимаба (10 мг/кг) у данной категории пациентов продемон-

стрировали ухудшение клинического состояния, о чем свидетельствовало увеличение смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности по сравнению с плацебо [39]. Более того, ряд сообщений продемонстрировали впервые возникшую ХСН и обострение ХСН у пациентов, получающих терапию ингибиторами ФНО- α [40]. Для пациентов с 1-м и 2-м классами ХСН ингибиторы ФНО- α следует назначать с осторожностью и отменять при появлении новых симптомов или обострения болезни, перед лечением следует провести эхокардиограмму и, если фракция выброса ниже 50%, ингибитор ФНО- α не назначать [41]. Высокий профиль безопасности ингибитора ИЛ-12/23 [42] или ингибиторов ИЛ-17 [43] позволяет рассматривать их как препараты выбора у пациентов с ХСН.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 26 пациентов с тяжелым псориазом (PASI > 20 баллов), диагностированным псориатическим артритом и сопутствующей соматической патологией. Длительность заболевания

в среднем составила $12,7 \pm 2,3$ года. Средний возраст пациентов составил $41,2 \pm 3,7$ года. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Все пациенты получали терапию генно-инженерным препаратом натакимаб (Эфлейра). Его вводили в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл препарата с концентрацией 60 мг/мл, каждая доза вводится раз в неделю на 0-й, 1-й и 2-й неделях, затем раз каждые четыре недели. Перед назначением препарата пациенты прошли обследование в соответствии с клиническими рекомендациями при назначении биологической терапии (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, исследование на туберкулез, гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис), а также были проконсультированы ревматологом (УЗ-, рентгенологическое исследование) и кардиологом (ЭКГ). Так как у всех пациентов данной выборки наблюдались сердечно-сосудистые заболевания, мониторинг безопасности проводился совместно с кардиологом с применением ЭКГ и функциональных тестов (шкала NYHA). Градация по шкале NYHA: ФК I – у пациента нет ограничения физической активности, привычные нагрузки не вызывают патологических симптомов (слабости, одышки, давящих болей, сердцебиения); ФК II – ограничение нагрузок оценивается как умеренное, признаков патологии в покое не наблюдается, но выполнение обычной физической нагрузки становится невозможным из-за возникающих сердцебиения, одышки, ангинозных болей, чувства дурноты; ФК III – выраженное ограничение нагрузок, симптомы купируются только в покое, а выполнение даже меньших, чем обычно, физических нагрузок провоцирует появление клинических признаков болезни (слабость, стенокардия, одышка, перебои в работе сердца); ФК IV – неспособность переносить даже малейшие (бытовые) физические нагрузки, то есть нетолерантность к ним, дискомфорт и патологические симптомы вызывают такие действия, как умывание, бритье и т.д. Также признаки сердечной недостаточности или давящие загрудинные боли могут возникать в покое.

В исследовании у пациентов диагностировалась артериальная гипертензия I степени тяжести, у 16 наблюдалась ХСН 1–2-го класса по шкале NYHA. По рекомендациям кардиолога пациентам назначались диета и антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов).

В работе использовались клинические методы, включающие индекс PASI (индекс тяжести и распространенности псориаза), NAPSI (индекс тяжести псориазического поражения ногтей) и ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни). Анализ и обработка статистических данных выполнялись на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0 и VMDP для IBM PC.

Результаты исследования

Для оценки эффективности применения нетакимаба больные были разделены на две группы: пациенты с псориазом ($n = 12$) и пациенты с псориазом и диагностированным псориазическим артритом ($n = 14$). Через 2 месяца терапии индекс PASI снизился на 68,0% у пациентов с изолированным поражением кожи и на 65,9% у пациентов с псориазом и Пс А. Через 4 месяца индекс PASI снизился на 83,2% у пациентов с изолированным поражением кожи и на 82,5% у пациентов с псориазом и Пс А. Через 6 месяцев индекс PASI снизился на 87,0% у пациентов с изолированным поражением кожи и на 88,1% у пациентов с псориазом и ПсА (рис. 1).

Следует отметить, что высокая эффективность и быстрая положительная динамика отмечались вне зависимости от локализации процесса (гладкая кожа, волосистая часть головы, ладони и подошвы, инверсные зоны). Аналогичные результаты наблюдались и в отношении клинических симптомов псориазической ониходистрофии: так, через 6 месяцев индекс NAPSI в среднем снизился на 68,5% (с $38,4 \pm 3,7$ до $12,1 \pm 2,8$ балла при $p < 0,01$) и на 68,1% у пациентов с псориазом и ПсА (с $32,9 \pm 3,5$ до $10,5 \pm 3,1$ балла при $p < 0,01$).

Общая терапевтическая эффективность оценивалась в соответствии с количеством пациентов с дости-

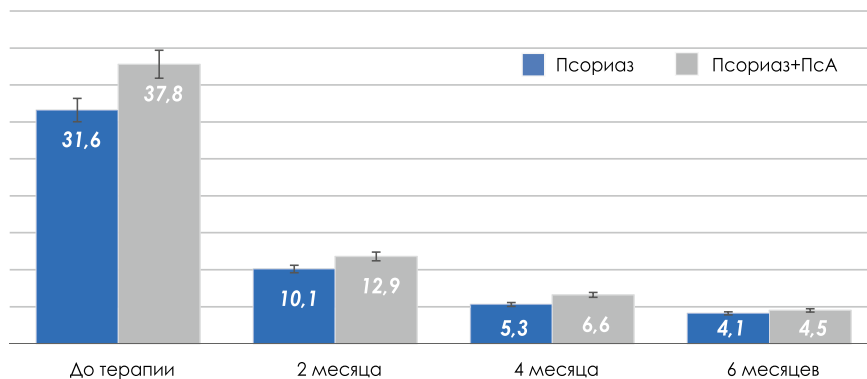


Рисунок 1. Сравнительные данные динамики индекса PASI, баллы у пациентов с псориазом до и через 2, 4, 6 месяцев терапии нетакимабом ($p < 0,05$ для всех значений в сравнении с исходными данными).

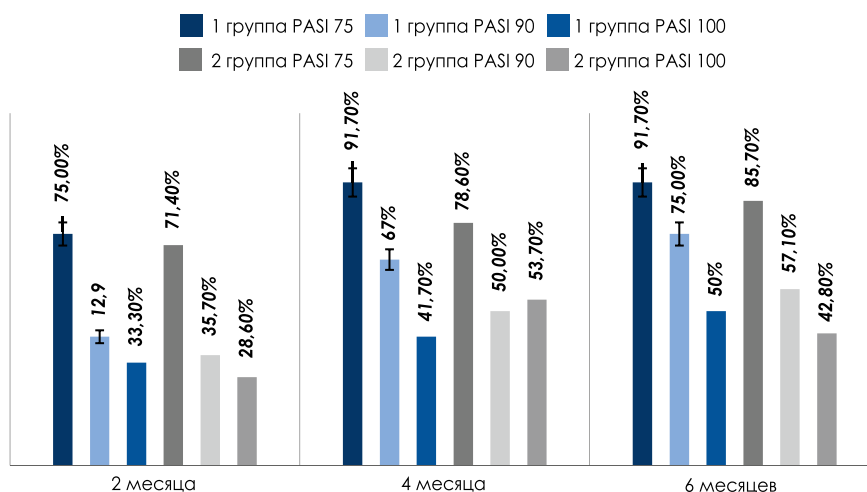


Рисунок 2. Количество пациентов с псориазом с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 через 2, 4, 6 месяцев терапии нетакимабом.

жением PASI 75, PASI 90, PASI 100. Среди пациентов с псориазом ($n = 12$) количество больных с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 через 2 месяца составило 9 (75,0%), 5 (41,7%), 4 (33,3%) соответственно. Количество больных с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 через 4 месяца составило 11 (91,7%), 8 (66,7%), 5 (41,7%) соответственно. Через 6 месяцев количество больных с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 составило 11 (91,7%), 9 (75,0%), 6 (50,0%) соответственно (рис. 2).

Среди пациентов с псориазом и псориазическим артритом ($n = 14$) количество больных с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 через 2 месяца составило 10 (71,4%), 5 (35,7%), 4 (28,6%) соответственно. Количество больных с достижением PASI 75, PASI 90, PASI 100 через 4 месяца составило 11 (78,6%), 7 (50,0%), 5 (35,7%) соответственно. Через 6 месяцев количество больных с достижением PASI

75, PASI 90, PASI 100 составило 12 (85,7%), 8 (57,1%), 6 (42,8%) соответственно (рис. 2).

На фоне терапии нетакимабом пациенты отметили значительное улучшение качества жизни (рис. 3). Через 6 месяцев у пациентов с псориазом индекс ДИКЖ снизился на 85,4%, с псориазом и ПсА – на 81,7% (рис. 3).

Следует отметить, что на фоне применения нетакимаба не отмечались нежелательные явления, которые требовали бы отмены препарата. У пациентов с артериальной гипертензией не было отмечено изменений систолического и диастолического давления критического характера, также не было отмечено изменений на ЭКГ. При интерпретации данных функциональных тестов в соответствии со шкалой NYHA повышения степени ХСН не наблюдалось, что свидетельствует о возможности безопасного применения нетакимаба у данной категории пациентов.

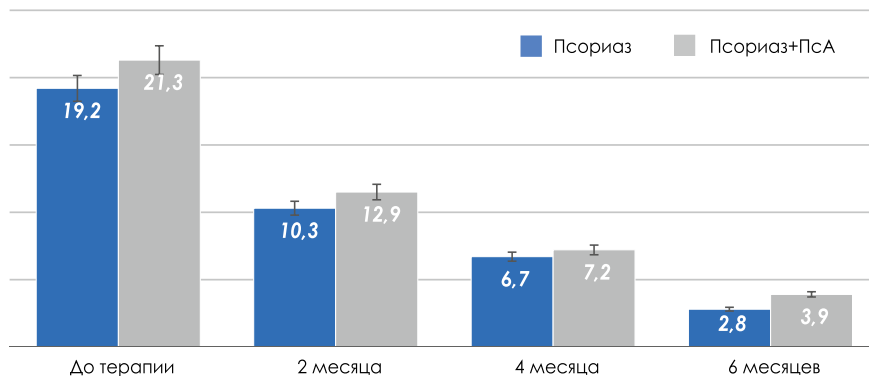


Рисунок 3. Сравнительные данные динамики индекса ДИКЖ, баллы у пациентов с псориазом на фоне терапии препаратом натакамаб ($p < 0,05$ для всех показателей в сравнении с исходными данными).

Выводы

Натакамаб – генно-инженерный препарат, действие которого направлено на блокаду ИЛ-17А, обладает высокой эффективностью в отношении клинических симптомов псориаза, в том числе с локализацией процесса на волосистой части головы, ладоней и подошв, в складках и аногенитальной области.

На фоне применения препарата натакамаб отмечается выраженная положительная динамика в отношении псориазической ониходистрофии.

Натакамаб может использоваться у пациентов с артериальной гипертензией I степени тяжести и 1-м и 2-м классами по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА).

Список литературы

- Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Псориазическая болезнь. Москва, МДВ. 2014. 264 с.
- Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol*. 2013; 149 (10): 1173–9.
- Tsai TF, Wang TS, Hung ST, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci*. 2011; 63 (1): 40–6.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76 (3): 377–90.
- Fitch E, Harper E, Skorcheva I, et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Current rheumatology reports*. 2007; 7 (9): 461–467.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006; 441 (7090): 235–238.
- Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor- β induces development of the Th17 lineage. *Nature*. 2006; 441 (7090): 231–234.
- Martin DA, Towne JE, Kricorian G, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013; 133 (1): 17–26.
- Ely LK, Fischer S, Garcia KC. Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines. *Nature immunology*. 2009; 10 (12): 1245–49.

10. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130 (1): 145–154.
11. Kao CY, Chen Y, Thai P, et al. IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF- κ B signaling pathways. *J Immunol*. 2004; 173: 3482–91.
12. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nature reviews Drug discovery*. 2012; 11 (10): 763–776.
13. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011; 131 (3): 677–687.
14. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine & growth factor reviews*. 2003; 14 (2): 155–174.
15. Harper EG, Guo C, Rizzo H, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129 (9): 2175–2183.
16. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, et al. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Archiv Dermatol Res*. 2012; 304: 465–9.
17. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130 (1): 145–154.
18. Кубанов А. А., Бакулев А. А., Самцов А. В., Хайрудинов В. Р. Натакамаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (2): 15–28.
19. Бакулев А. А., Самцов А. В., Кубанов А. А., Хайрудинов В. Р. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата натакамаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Результаты открытого продолженного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext*. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (3): 54–64.
20. Коротеева Т. В., Мазуров В. И., Лица А. М., Гайдукова И. З., Бакулев А. А., Самцов А. В., Хайрудинов В. Р., Еремеева А. В., Морозова М. А. Эффективность и безопасность натакамаба у пациентов с псориазическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (5): 480–488.
21. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53 (4): 573.
22. Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5795 members of the Nordic Psoriasis Associations. *Acta Dermatol Venereol*. 2002; 82 (2): 108–13.
23. Чамуриева М. Н., Логинова Е. Ю., Коротеева Т. В., Баткаев Э. А. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (6): 636–642.
24. Абдулганиева Д. И. и соавт. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориазический артрит, болезнь Крона). *Современная ревматология*. 2018; 12 (3): 4–18.
25. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (10): 3279–89.
26. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006; 33 (4): 712–21.
27. van der Heijde D, Kavanaugh A, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (8): 2698–707.
28. Fenix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castano-Lara R, et al. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2013; 38 (4): 286–93.
29. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review // *BioDrugs*. Springer International Publishing. 2017. Vol. 31, N4. P. 299–316.
30. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 386 (9999): 1137–46.
31. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014; 370 (24): 2295–306.
32. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389 (10086): 2317–27.
33. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (6): 1000–6.
34. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Tailored first-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45 (5): 519–32.
35. Buckley C, Cavill C, Taylor G, et al. Mortality in psoriatic arthritis – a single-center study from the UK. *J Rheumatol*. 2010; 37: 2141–2144.
36. Gelfand J. M., Dommasch E. D., Shin D. B. et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129 (10): 2411–2418.
37. Gelfand J. M., Neimann A. L., Shin D. B. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006; 296 (14): 1735–1741.
38. Lin H. W., Wang K. H., Lin H. C. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64 (3): 495–501.
39. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure. *Circulation*. 2003; 107 (25): 3133–40.
40. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003; 138 (10): 807–11.
41. Desai F, Furst DE. Problems encountered during anti-tumor necrosis factor therapy. *Best Pract Res*. 2006; 20 (4): 757–90.
42. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013; 168 (4): 844–54.
43. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4): 345–56.

Для цитирования: Круглова Л. С., Хотко А. А. Выбор биологических генно-инженерных препаратов первой линии при средней и тяжелой степени тяжести псориаза у пациентов с коморбидной патологией. *Медицинский алфавит*. 2020; (24): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-18-22>.

For citation: Kruglova L. S., Hotko A. A. The choice of first-line genetically engineered biological drugs for moderate and severe psoriasis in patients with comorbid pathology. *Medical alphabet*. 2020; (24): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-18-22>.



ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА С ЗАБОТОЙ О БУДУЩЕМ ПАЦИЕНТА

- **Доказанная эффективность**
в отношении кожных и суставных
проявлений псориаза¹
- **Снижение риска развития**
псориатического артрита¹⁻²
- **Более 1000 пациентов в России**
уже получили терапию
препаратом Эфлейра®³

¹ Препарат нетакимаб продемонстрировал эффективность в терапии проявлений псориаза в рамках международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA. На данный момент представлены результаты основного плацебо-контролируемого периода исследования и открытого периода на протяжении 1 года. Так, к 12 неделе терапии нетакимабом в зарегистрированном режиме дозирования позволяет достигнуть ответа PASI75 у 83%, полного очищения кожи – у 33%. К году терапии доля пациентов, достигших PASI75, PASI90, PASI100, составила 93%, 77% и 56%, соответственно. Проявления онихоматозии по индексу NAPSI снизились в среднем на 90% к году терапии нетакимабом. Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрулдинов В. Р., Соколовский Е. В., Кохан М. М., Артемьева А. В., Чернышева 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 У пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом (BSA>3) вероятность развития псориатического артрита в 2 раза выше, чем при отсутствии кожных проявлений (OR 2,27; 95% CI 1,73-3,01). Нетакимаб обеспечивает снижение тяжести псориатического поражения, тем самым снижая риск прогрессирования псориаза и развития псориатического артрита.

Mease PJ, Etzel CJ, Huster WJ, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriatic arthritis: experience from the Corona Registry. RMD Open 2019;5:e000867. doi:10.1136/rmdopen-2018-000867

³ Уже более 800 пациентов в России нашли возможным лечить псориаз с помощью препарата Эфлейра. Согласно проведенному фармакоэкономическому анализу, нетакимаб является наиболее доступным и оптимальным с фармакоэкономической точки зрения препаратом в терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.

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; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом 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 анамnestическими 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.

Режим дозирования:

• Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.

• Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.

• Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

Особые указания:

• Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.

• Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.

• 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 и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5% случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

Влияние сочетанной фототерапии и регуляторного полипептида селанк на цитокиновый профиль крови больных атопическим дерматитом

Е. В. Донцова, д.м.н., проф. кафедры
Л. А. Новикова, д.м.н., проф., зав. кафедрой
Л. Н. Борзунова, к.м.н., доцент кафедры
Н. А. Воронькова, ассистент кафедры

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

Effect of combined phototherapy and regulatory polypeptide selank on cytokine blood profile of patients with atopic dermatitis

E. V. Dontsova, L. A. Novikova, L. N. Borzunova, N. A. Voron'kova
Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность комплексной терапии с применением сочетанного узкополосного средневолнового и широкополосного длинноволнового излучений и регуляторного полипептида селанк в коррекции цитокинового профиля крови и уровня иммуноглобулина E (IgE) у больных атопическим дерматитом (АтД). **Материал и методы.** В группе из 124 пациентов со среднетяжелой формой АтД (61 мужчина, 63 женщины; средний возраст: $23,7 \pm 6,06$ года) проводился сравнительный анализ влияния терапии на уровни в крови интерлейкинов (ИЛ) -1 β , -4, -10, -13, иммуноглобулина E (IgE). Сравнивали результаты базового медикаментозного лечения (БТ), дополнительного назначения регуляторного пептида селанк (С), сочетанной фототерапии (СФТ) диапазонов 311 нм и 320–400 нм, а также комплексной терапии с их комбинированным применением (С + СФТ + БТ). **Результаты.** Иммунный статус больных АтД характеризуется высокими уровнями ИЛ-1 β , -4, -10, -13 и IgE крови по сравнению со здоровыми лицами. Базовая медикаментозная терапия оказала наименьшее влияние на цитокиновый профиль и уровень IgE крови у пациентов. Применение селанка повышает противовоспалительный эффект базовой терапии. Еще более значительно усиливается регулирующий эффект в отношении цитокиновой активности и уровня IgE крови с применением сочетанной фототерапии. Наиболее выраженный иммунокорректирующий эффект продемонстрировала комплексная терапия с комбинированным применением сочетанной методики УФ-облучения и селанка. **Выводы.** Комбинированное применение сочетанного узкополосного средневолнового (311 нм) и широкополосного длинноволнового (320–400 нм) излучений и регуляторного полипептидного препарата селанк вызывает наиболее выраженное положительное влияние на цитокиновый профиль крови и уровень IgE у больных АтД, что свидетельствует о большей противовоспалительной активности данного метода лечения по сравнению с группами монотерапии ($p < 0,001$) и базовой терапии ($p < 0,001$).

Ключевые слова: атопический дерматит, интерлейкины -1 β , -4, -10, -13, иммуноглобулин E, сочетанная фототерапия, селанк.

Summary

Aim. To evaluate the effectiveness of complex therapy using the regulatory polypeptide selank and combined narrow-band medium-wave and wide-band long-wave ultraviolet (UV) radiation in the correction of the cytokine blood profile and immunoglobulin E (IgE) level in patients with atopic dermatitis (AD). **Material and methods.** In a group of 124 patients with medium-heavy AD (61 men, 63 women; average age $23,7 \pm 6,06$ years), a comparative analysis of the effect of therapy on the interleukins (IL) -1 β , -4, -10, -13, immunoglobulin E (IgE) blood levels was performed. We compared the results of basic drug treatment (BT), additional prescription of selank (S), combined UV phototherapy (CFT) in the range of 311 nm and 320–400 nm, as well as complex therapy (S + CFT + BT). **Results.** The immune status of AD patients is characterized by high blood levels of IL-1 β , -4, -10, -13 and IgE in comparison with healthy individuals. Standard drug therapy had the least effect on the cytokine profile and level IgE blood of patients. The use of selank increases the anti-inflammatory effect of BT. The regulatory effect on cytokine activity and level IgE is even more significantly enhanced with the use of CFT. The most pronounced immunocorrective effect was demonstrated by complex therapy with the use of combined UV radiation techniques and selank. **Conclusions.** The use of a combined narrow-band medium-wave (311 nm) and wide-band long-wave (320–400 nm) UV radiation and regulatory polypeptide drug (selank) causes the most pronounced positive effect on the cytokine blood profile and IgE level in patients with AD, which indicates a greater anti-inflammatory activity of this treatment method ($p < 0.001$) compared to the monotherapy groups and basic therapy ($p < 0.001$).

Key words: atopic dermatitis, interleukins -1 β , -4, -10, -13, immunoglobulin E, combined phototherapy, selank.

Введение

Атопический дерматит (АтД) представляет собой мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. В индустриально развитых странах этим заболеванием страдают около 20 % детей и примерно 5 % взрослых [2]. В Российской Федерации распространенность АтД составила в 2018 году 426,3 случая на 100 тыс. человек, а заболеваемость – 188,2 случая на 100 тыс. человек [3].

Симптомы АтД, относящегося к числу зудящих дерматозов, оказывают выраженное негативное влияние на психологическое и даже психическое состояние пациентов, снижают качество жизни пациентов, что ложится существенным бременем на пациентов, их семьи, а также на экономику развитых стран. В частности, прямые затраты на лечение больных только в США достигают 3 млрд долл. в год [4].

В фокусе внимания исследователей постоянно находится цитокиновая модель патогенеза АтД. В генезе иммунных нарушений при АтД участвуют цитокины, регулирующие синтез иммуноглобулина E (IgE) – интерлейкины (ИЛ) -4, -5, -12, -13, -31 и другие [5]. У пациентов с АтД кератиноциты приобретают

способность синтезировать тимус-стромальный лимфопоэтин, который подает сигнал Т-лимфоцитам дифференцироваться преимущественно в сторону формирования Th2-клеток [6]. Таким образом запускаются иммунные процессы с участием Th2-клеток, в результате чего и происходит выработка антиген-специфических IgE, а гиперпродукция IgE уже определяет развитие клинических проявлений АтД.

При хронизации процесса начинает сказываться постоянное влияние экзогенных факторов, колонизации кожи патогенными микроорганизмами, зуда и расчесывания кожи, что сопровождается высвобождением внутриклеточных протеинов, приобретающих свойства аутоантигенов. В результате преобладающим становится иммунный ответ по Th1-типу, что определяет хронический характер кожного патологического процесса [7].

Известные на сегодняшний день медикаментозные методики лечения пациентов с АтД, включающие применение увлажняющих и смягчающих средств, топических и системных глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина не обладают достаточной эффективностью и безопасностью, что диктует необходимость поиска новых подходов для решения данной проблемы.

Новые возможности в лечении пациентов с АтД открывает использование препаратов из группы регуляторных пептидов, среди которых большой интерес представляет препарат селанк (С), обладающий иммуно- и нейромодуляторной активностью [8], и сочетанного применения узкополосного средневолнового и широкополосного длинноволнового (УФБ 311 нм и УФА 320–400 нм) излучений, для которых свойственны избирательные эффекты в отношении кожных структур и меньшая частота побочных эффектов [9]. Перспективными могут быть терапевтические методы, основанные на их комбинированном применении.

Цель исследования

Оценить эффективность комплексной терапии с применением сочетанного узкополосного средневолнового и широкополосного длинноволнового излучений (УФБ 311 нм и УФА 320–400 нм) и регуляторного полипептида селанк в коррекции цитокинового профиля крови и уровня IgE у больных с АтД.

Материал и методы

В исследование было включено 124 больных АтД, находившихся на стационарном лечении в БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» с 2013 по 2019 год. Среди них 61 мужчина и 63 женщины, средний возраст которых составил $23,70 \pm 6,06$ года. Контрольная группа (сопоставимая по возрасту и полу) была сформирована из 30 человек, не имевших клинических признаков заболеваний кожи и других соматических заболеваний в анамнезе.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз АтД среднетяжелой формы с распространенным поражением кожи, частыми обострениями (3–4 раза в год), продолжительностью ремиссии менее 4 месяцев, упорным течением с невыраженным эффектом проводимой терапии; возраст – 18 лет и старше.

Критерии невключения: наличие у пациента сопутствующей соматической патологии в стадии обострения;

алкоголизм, наркомания, психические расстройства; беременность, кормление грудью; злокачественные новообразования кожи в прошлом или в настоящий момент; наличие фоточувствительных заболеваний; сопутствующая иммуносупрессивная терапия (в том числе циклоспорином); применение фотосенсибилизирующих препаратов и средств (в том числе пищевых продуктов и косметических средств); сопутствующие заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии.

Для оценки степени тяжести АтД у больных определяли индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) [10].

Пациенты, в зависимости от метода лечения, были рандомизированы случайным образом в четыре группы – три основных (92 человека) и группу сравнения (32 человека). В качестве базовой терапии (БТ) во всех группах использовали антигистаминные препараты, детоксицирующие средства и местную терапию (глюкокортикостероидные, увлажняющие и смягчающие средства). Пациенты группы 1 (БТ; $n = 32$) получали только базовую терапию. Больным группы 2 (С + БТ; $n = 33$) в дополнение к базовой терапии АтД назначался препарат селанк (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролин-диацетат) (ЗАО ИНПЦ «Пептоген», Россия) интраназально в виде 0,15%-го раствора в дозировке по две капли в каждый носовой ход три раза в день продолжительностью 14 дней. Пациенты группы 3 (СФТ + БТ; $n = 30$) наряду с базовой терапией получали курс сочетанной фототерапии (СФТ) – узкополосного средневолнового и широкополосного длинноволнового (УФБ 311 нм и УФА 320–400 нм) излучений, начальная доза узкополосного средневолнового излучения составляла 0,05–0,20 Дж/см², начальная доза широкополосного длинноволнового излучения – 0,05–0,20 Дж/см² с последующим наращиванием дозы обоих спектров на 0,05–0,10 Дж/см² на каждую последующую процедуру при четырехразовых облучениях в неделю. На курс 15–20 процедур. Пациенты группы 4 (С + СФТ + БТ; $n = 29$) получали комплексное лечение, включающее, кроме базовой терапии, также селанк и курс сочетанного УФ-облучения.

Определение в крови уровней ИЛ-1 β , -4, -10, -13 проводили с помощью набора реактивов для иммуноферментного определения (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Во всех использованных наборах применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Концентрацию общего IgE в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Immulite 2000 с использованием реагентов производства компании Siemens (США).

Статистическая обработка данных, полученных в процессе исследования, проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica 10.0.

Результаты

Как можно видеть из приведенных в табл. 1 данных, иммуновоспалительный статус больных АтД характеризуется значительно более высокими, чем в контрольной группе, уровнями ИЛ-1 β (в 3,8 раза), ИЛ-4 (в 2,5 раза), ИЛ-10 (в 2,0 раза), ИЛ-13 (в 2,3 раза) и IgE (в 2,9 раза).

Таблица 1
Цитокиновый профиль и уровень IgE крови у пациентов с АД
в сравнении с контрольной группой

Показатель	Контрольная группа	Группа пациентов с АД	Уровень p
ИЛ-1β, пг/мл	1,35 ± 0,18	5,14 ± 0,23	< 0,001
ИЛ-4, пг/мл	3,25 ± 0,34	8,13 ± 0,94	< 0,001
ИЛ-10, пг/мл	11,30 ± 0,62	22,7 ± 1,18	< 0,001
ИЛ-13, пг/мл	24,40 ± 0,86	56,10 ± 3,31	< 0,001
IgE, МЕ/мл	36,60 ± 1,56	105,20 ± 2,80	< 0,001

При анализе результатов проведенного лечения в группе пациентов, которым была назначена БТ, установлено, что уровень IgE в крови снизился через месяц от начала лечения в 1,24 раза ($p = 0,01$) и через 3 месяца сохранялся на том же уровне без статистически значимых изменений ($p > 0,05$) (табл. 2).

В группе больных, дополнительно получавших селанк (С + БТ), исходный показатель уменьшился в 1,5 раза ($p < 0,001$), оставаясь на том же уровне через 3 месяца ($p > 0,050$). В группе пациентов, получавших дополнительно сочетанную фототерапию (СФТ + БТ), уровень IgE через месяц лечения снизился в 1,7 раза ($p < 0,001$) и на данном уровне сохранялся через 3 месяца наблюдения ($p > 0,050$). В группе комбинированной терапии (С + СФТ + БТ) исходное значение IgE уменьшилось через месяц лечения в наибольшей степени – в 2,1 раза по отношению к исходному значению и показателям в остальных группах ($p < 0,001$). Через 3 месяца наблюдения данный показатель значимо не изменился ($p > 0,050$) (рис. 1).

Анализ динамики сывороточных цитокинов под влиянием лечения показал, что уровень в крови ИЛ-1β в группе БТ через 1 и 3 месяца статистически достоверно не изменился (табл. 3).

В группе С + БТ отмечено уменьшение данного показателя в 1,23 раза ($p = 0,012$) с сохранением на достигнутом уровне через 3 месяца наблюдения ($p > 0,050$). В группе пациентов, получавших дополнительно сочетанную фото-

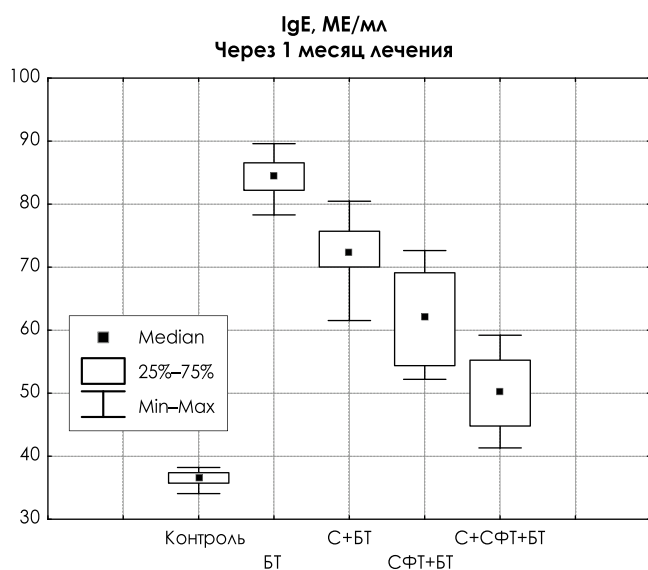


Рисунок 1. Уровни IgE в крови у пациентов сравниваемых групп через месяц лечения.

Таблица 2
Динамика уровня IgE при различных вариантах лечения (МЕ/мл)

Группы	Уровень IgE (M ± SD)		
	До лечения	После лечения	
		1 месяц	3 месяца
БТ	105,2 ± 2,8	84,6 ± 2,9*	85,30 ± 2,70*
С + БТ	107,3 ± 5,2	72,3 ± 5,0*	72,50 ± 5,04*
СФТ + БТ	106,2 ± 4,3	62,2 ± 6,8*	62,40 ± 6,79*
С + СФТ + БТ	106,9 ± 3,7	50,2 ± 5,8*	50,70 ± 5,77*

Примечание (здесь и в табл. 2–6): * – различия с показателем до лечения значимы при уровне $p < 0,05$.

Таблица 3
Динамика уровня ИЛ-1β при различных вариантах лечения (пг/мл)

Группа	Уровень ИЛ-1β (M ± SD)		
	До лечения	После лечения	
		1 месяц	3 месяца
БТ	5,14 ± 0,23	4,95 ± 0,24	5,13 ± 0,24
С + БТ	5,15 ± 0,23	4,20 ± 0,24*	4,19 ± 0,24*
СФТ + БТ	5,19 ± 0,21	3,24 ± 0,44*	3,22 ± 0,43*
С + СФТ + БТ	5,17 ± 0,14	1,77 ± 0,11*	1,82 ± 0,12*

терапию (СФТ + БТ), динамика уровня ИЛ-1β была такова: исходное значение через месяц от начала лечения снизилось в 1,6 раза ($p < 0,001$) и через 3 месяца сохранялось на том же уровне без статистически значимых изменений ($p > 0,05$). В группе пациентов, получавших комбинированную терапию, через месяц от начала лечения произошло снижение данного показателя наиболее значительно – в 2,9 раза по отношению к исходному значению и к показателям в остальных группах ($p < 0,001$). Через 3 месяца он оставался на достигнутом уровне ($p > 0,050$) (рис. 2).

Исходный уровень ИЛ-4 крови в группе БТ через 1 и 3 месяца от начала лечения статистически значимо не изменился ($p > 0,05$) (табл. 4).

В группе пациентов, получавших селанк (С + БТ), данный показатель через месяц от начала лечения снизился в 1,2 раза ($p = 0,014$) и продолжал оставаться на том же

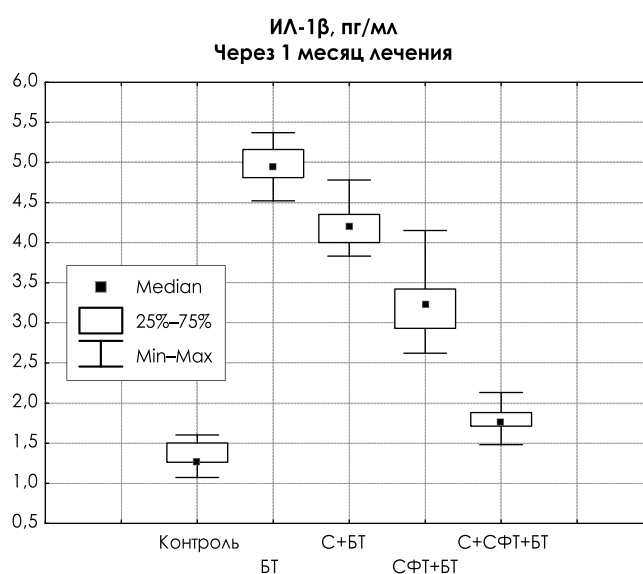


Рисунок 2. Уровни ИЛ-1β в крови у пациентов сравниваемых групп через месяц лечения.

Таблица 4

Динамика уровня ИЛ-4 при различных вариантах лечения (пг/мл)

Группы	Уровень ИЛ-4 (М ± SD)		
	До лечения	После лечения	
		1 месяц	3 месяца
БТ	8,13 ± 0,94	7,96 ± 0,89	8,08 ± 0,89
С + БТ	8,17 ± 0,85	6,83 ± 0,95*	6,75 ± 0,96*
СФТ + БТ	8,19 ± 1,11	5,53 ± 1,12*	5,60 ± 1,06*
С + СФТ + БТ	8,15 ± 0,87	3,90 ± 0,78*	3,80 ± 0,85*

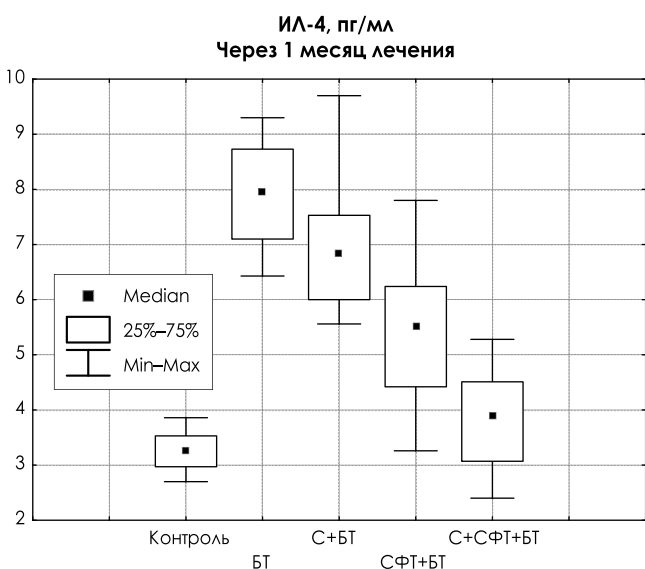


Рисунок 3. Уровни ИЛ-4 в крови у пациентов сравниваемых групп через месяц лечения.

уровне через 3 месяца наблюдения ($p > 0,050$). В группе СФТ + БТ исходное значение ИЛ-4 через месяц достоверно уменьшилось в 1,5 раза ($p < 0,001$) и через 3 месяца удерживалось на достигнутом уровне ($p > 0,050$). Уровень ИЛ-4 в группе комбинированной терапии (С + СФТ + БТ) через месяц от начала лечения снизился в 2,1 раза ($p < 0,001$ по отношению к исходному значению и показателям в остальных группах), с сохранением того же значения через 3 месяца наблюдения ($p > 0,050$) (рис. 3).

Уровень ИЛ-10 в крови больных АтД группы БТ через 1 и 3 месяца наблюдения не претерпел статистически значимых изменений в сравнении с исходным уровнем ($p > 0,050$) (табл. 5).

В группе пациентов, получавших селанк (С + БТ), данный показатель через месяц от начала лечения снизился в 1,19 раза ($p = 0,010$), и через 3 месяца достигнутое значение сохранялось ($p > 0,050$). В группе СФТ + БТ через месяц лечения уровень ИЛ-10 снизился в 1,4 раза ($p < 0,001$) и через 3 месяца был отмечен на том же уровне ($p > 0,050$). В группе комбинированной терапии (С + СФТ + БТ) исходный уровень ИЛ-10 через месяц уменьшился в 1,7 раза ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем и к показателям в остальных группах), и через 3 месяца наблюдения его значение было аналогичным показателю через месяц лечения ($p > 0,050$) (рис. 4).

Исходное значение уровня ИЛ-13 в группе БТ не претерпело статистически значимых изменений через 1 и 3 месяца наблюдения ($p > 0,050$ для обоих показателей) (табл. 6).

Таблица 5

Динамика уровня ИЛ-10 при различных вариантах лечения (пг/мл)

Группа	Уровень ИЛ-10 (М ± SD)		
	До лечения	После лечения	
		1 месяц	3 месяца
БТ	22,7 ± 1,18	21,9 ± 1,16	22,9 ± 1,17
С + БТ	22,9 ± 1,39	19,21 ± 0,88*	19,05 ± 0,89*
СФТ + БТ	22,6 ± 1,62	15,82 ± 1,41*	15,6 ± 1,09*
С + СФТ + БТ	22,8 ± 1,34	13,56 ± 1,04*	13,49 ± 1,06*

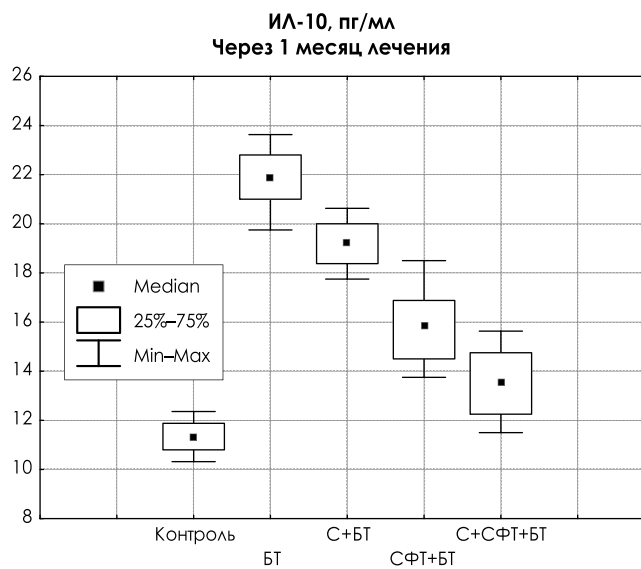


Рисунок 4. Уровни ИЛ-10 в крови у пациентов сравниваемых групп через месяц лечения.

Таблица 6

Динамика уровня ИЛ-13 при различных вариантах лечения (пг/мл)

Группа	Уровень ИЛ-13 (М ± SD)		
	До лечения	После лечения	
		1 месяц	3 месяца
БТ	56,12 ± 3,31	55,90 ± 3,41	56,10 ± 3,30
С + БТ	56,15 ± 3,19	46,36 ± 2,84*	45,50 ± 2,83*
СФТ + БТ	55,95 ± 2,50	39,04 ± 2,37*	39,80 ± 2,43*
С + СФТ + БТ	56,17 ± 2,07	31,72 ± 1,77*	31,15 ± 1,75*

В группе С + БТ через месяц лечения значение ИЛ-13 в крови снизилось в 1,21 раза ($p = 0,010$). Через 3 месяца данный показатель сохранялся на прежнем уровне ($p > 0,050$). В группе СФТ + БТ уровень ИЛ-13 через месяц лечения уменьшился в 1,4 раза ($p < 0,001$) и оставался на том же уровне через 3 месяца наблюдения ($p > 0,050$). В группе пациентов, получавших комбинированную терапию (С + СФТ + БТ), через месяц лечения отмечено уменьшение уровня ИЛ-13 в 1,8 раза ($p < 0,001$ по отношению к исходному значению и показателям в остальных группах), и такой его уровень сохранялся через 3 месяца наблюдения ($p > 0,050$) (рис. 5).

Обсуждение

В лечении пациентов с АтД традиционно используются увлажняющие и смягчающие средства, топические и системные глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус). Новые перспективы в терапии появились с разработкой таргетных препаратов (монокло-

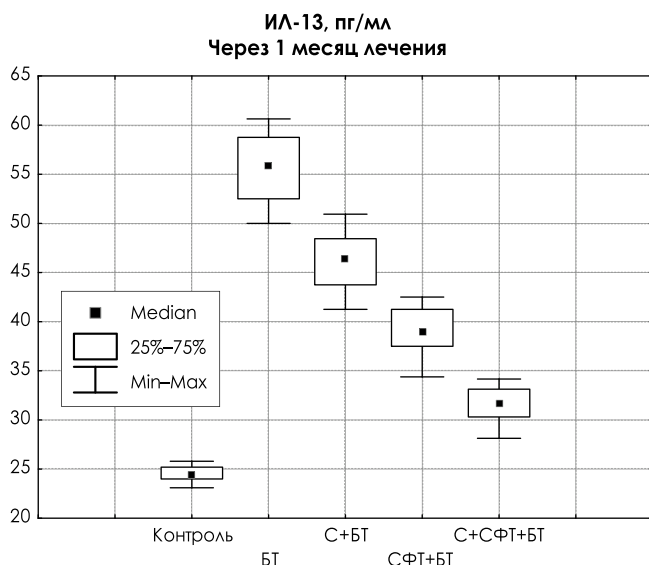


Рисунок 5. Уровни ИЛ-13 в крови у пациентов сравниваемых групп через месяц лечения.

нальных антител к провоспалительным цитокинам) – дупилумаба, кризаборола, тралокинумаба и др. [11, 12]. При неэффективности медикаментозного лечения применяются методы фототерапии [5]. Однако известные на сегодняшний день методики лечения, по мнению экспертов, не обладают достаточной эффективностью и безопасностью, порой они дорогостоящие, что диктует необходимость поиска новых подходов для решения данной проблемы.

В условиях хронического стресса, обусловленного АД, происходит активация иммунного ответа со стороны Th-1 клеток с последующим переключением на Th-2-тип реагирования, в процессе которого нарастает продукция провоспалительных цитокинов и увеличивается тяжесть кожного воспалительного процесса [13]. Генетически детерминированное преобладание активности Th2-лимфоцитов через активацию цитокинового каскада приводит к снижению экспрессии филагтрина и ряда других молекул, обеспечивающих нормальное функционирование кожного барьера [2]. В коже широко представлены антиген-презентирующие клетки, которые первыми реагируют на чужеродные молекулы и при контакте с последними активируются и запускают развитие процессов воспаления и иммунного ответа [14]. Среди первоначальных иммунных реакций отмечается выработка ИЛ-1, имеющего широкий спектр физиологической активности, который способен стимулировать продукцию других провоспалительных цитокинов [15].

При атопических заболеваниях Т-хелперы второго типа активно продуцируют ИЛ-4, которому отводится ведущая роль в осуществлении воспалительного процесса аллергического генеза. Выброс ИЛ-4 необходим для запуска Th2-ответа на контакт с аллергенами, в то время как ИЛ-13 обладает самостоятельной способностью реализовывать основные патофизиологические механизмы атопии [16]. О провоспалительной направленности эффектов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13 указывалось в классической работе J. M. Hanifin (1994) [17].

Ранее было показано, что базовая медикаментозная терапия оказывает недостаточное влияние на цитокино-

вый статус больных АД [18]. Согласно нашим данным, применение селанка повышает противовоспалительный эффект базовой терапии. Еще более значительно усиливается регулирующий эффект в отношении цитокиновой активности и IgE с применением сочетанной фототерапии. Согласно данным других авторов [19], курс фототерапии способен повысить влияние базовой медикаментозной терапии на активность провоспалительных цитокинов.

Заключение

Комбинированное применение узкополосного средневолнового и широкополосного длинноволнового (УФБ 311 нм и УФА 320–400 нм) излучений и регуляторного полипептидного препарата селанка вызывает более выраженное положительное влияние на цитокиновый профиль крови и уровень IgE у больных АД, что свидетельствует о большей противовоспалительной активности данного метода лечения по сравнению с группами монотерапии ($p < 0,001$) и базовой терапии ($p < 0,001$) и лежит в основе высокой эффективности разработанного метода.

Список литературы

1. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. М., 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf
2. Simon D., Wollenberg A., Renz H., Simon H-U. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019 International Archives of Allergy and Immunology. 2019; 178: 207–218. doi: 10.1159/000497383.
3. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (4): 8–23. doi: org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
4. Psomadakis C.E., Han G. New and Emerging Topical Therapies for Psoriasis and Atopic Dermatitis. J Clin Aesthet Dermatol. 2019 Dec; 12 (12): 28–34.
5. Круглова А.С., Котенко К.В., Корчажнина Н.Б., Турбовская С.Н. Физиотерапия в дерматологии. – Москва. – ГЭОТАР. – 2016. – 304 с.
6. Wilson S.R., Thé L., Batia L.M., et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. Cell. 2013 Oct 10; 155 (2): 285–95. DOI: 10.1016/j.cell.2013.08.057.
7. Boothe D.W., Tarbox J.A., Tarbox M.B. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. Adv Exp Med Biol. 2017; 1027: 21–37. DOI: 10.1007/978-3-319-64804-0_3.
8. Скребицкий В.Г., Касян А.П., Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Сломинский П.А. Нейропептидный препарат селанк: биологическая активность и фундаментальные механизмы действия. Нервные болезни. 2016; 4: 52–57.
9. Бобровицкий И.П., Круглова А.С. УФ-Б311 нм – фототерапия в восстановительной коррекции функциональных систем организма у больных атопическим дерматитом. Вестник восстановительной медицины. 2008. № 6 (28). С. 78–80.
10. Атопический дерматит. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) (2016). [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://raaci.ru/dai/pdf/atopic_dermatitis.pdf.
11. Seegreber M., Srouf J., Walter A., Knop M., Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018 May; 11 (5): 467–474. DOI: 10.1080/17512433.2018.1449642.
12. Drucker A.M., Ellis A.G., Bohdanowicz M., et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020; 156 (6): 659–667. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.0796.
13. Arck P.C., Słominski A., Theoharides T.C., Peters R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. J Invest Dermatol. 2006; 126 (8): 1697–1704.
14. Козлов И.Г. Иммунопатогенез дерматологических заболеваний. М.: Ваш полиграфический партнер, 2010. 8 с.
15. Серебрянникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса. Сибирский медицинский журнал. 2012; 8: 5–7.
16. Круглова А.С., Грязева Н.В. Путь пациента к атопическому дерматиту: исследование приверженности пациентов к терапии. Медицинский Совет. 2020;(12):46–53.
17. Hanifin J.M. Dohi Memorial Lecture. New therapeutic rewards from clinical research in atopic dermatitis. J Dermatol. 1994 Oct; 21 (10): 705–8. DOI: 10.1111/j.1346-8138.1994.tb03272.x.
18. Донцова Е.В., Резников К.М. Оптимизация лечения атопического дерматита. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2011; 10 (1): 114–119.
19. Кошелева И.В., Хасанова А.Р. Современные терапевтические подходы к атопическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей. Лечащий врач. 2018; 4: 24–26.

Для цитирования: Донцова Е.В., Новикова Л.А., Борзунова Л.Н., Воронькова Н.А. Влияние сочетанной фототерапии и регуляторного полипептида селанк на цитокиновый профиль крови больных атопическим дерматитом. Медицинский алфавит. 2020;(24):24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-24-28>.

For citation: Dontsova E.V., Novikova L.A., Borzunova L.N., Voron'kova N.A. Effect of combined phototherapy and regulatory polypeptide selank on cytokine blood profile of patients with atopic dermatitis. Medical alphabet. 2020; (24):24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-24-28>.



Малые молекулы в сочетании с узкополосной УФВ-терапией в лечении больных псориазом

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

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

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

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

Small molecules combined with narrowband UVB therapy for psoriasis patients

A. A. Khotko, L. S. Kruglova

Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar; Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow

Резюме

Псориаз – гетерогенное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений. У пациентов с псориазом и псориатическим артритом повышен риск развития коморбидных состояний, поэтому при назначении терапии необходимо учитывать аспекты полипрагмазии, риски развития инфекций. Апремиласт эффективен для лечения пациентов с псориазом и сопутствующей коморбидной патологией. Для повышения эффективности терапии апремиластом (достижение PASI 90 и PASI 100) возможно использование комбинации с узкополосной средневолновой фототерапией. Комбинированный метод позволяет достигать чистой или почти чистой кожи у подавляющего большинства пациентов и отличается высокой безопасностью, что подтверждается отсутствием тяжелых побочных эффектов. Метод безопасен при применении у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом, повышенной массой тела и риском развития инфекций.

Ключевые слова: псориаз, апремиласт, УФВ-фототерапия 311 нм, PASI 90, PASI 100.

Summary

Psoriasis is a heterogeneous disease characterized by a wide range of clinical manifestations. Patients with psoriasis and psoriatic arthritis have an increased risk of developing comorbid conditions, therefore, when prescribing therapy, it is necessary to take into account aspects of polypharmacy and the risks of developing infections. Apremilast is effective for the treatment of patients with psoriasis and comorbid comorbidity. To increase the effectiveness of apremilast therapy (achieving PASI 90 and PASI 100), it is possible to use a combination with narrow-band medium-wave phototherapy. The combined method allows achieving clear or almost clear skin in the vast majority of patients and is highly safe, as evidenced by the absence of severe side effects. The method is safe when used in patients with impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, increased body weight and the risk of infections.

Key words: psoriasis, apremilast, UVB 311 nm phototherapy, PASI 90, PASI 100.

Актуальность исследования

Псориаз является распространенным хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, в патогенезе которого ключевое значение имеют провоспалительные цитокины ФНО-α, ИЛ-23 и ИЛ-17 [1]. Псориаз представляет собой не только разнообразную клиническую (вульгарный псориаз, инверсный, пустулезный и т.д.), но и сложную генетическую (генотипы псориаза) гетерогенность, его связь перекрывается с коморбидностями и аутоиммунными заболеваниями [2]. Развитие псориаза может провоцироваться внешними и внутренними триггерами, включая травму, ультрафиолет, инфекции, системные препараты и стресс.

В последнее десятилетие растет осознание того, что псориаз – это больше, чем просто поражение кожи, и что он имеет системные прояв-

ления, которые являются общими с другими хроническими воспалительными заболеваниями, такими как болезнь Крона, сахарный диабет, метаболический синдром, депрессия и, возможно, онкологические заболевания кожи [3]. Псориатический артрит имеет общие пути в патогенезе и отчетливый терапевтический спектр. У пациентов с псориазом и псориатическим артритом повышен риск развития коморбидных состояний, при этом у 42 % пациентов с ПсА имеется более трех коморбидностей [4].

На выбор терапии пациентов с псориазом влияет много факторов. Безусловно, каждый случай индивидуален, но в целом можно выделить следующие основные аспекты: степень тяжести заболевания, коморбидные состояния, экономическое бремя болезни и терапии, предпочтение пациента [5]. Особое внимание

клиницистов уделяется коморбидной патологии, так как при распространенных формах при назначении препаратов системной терапии многие из них являются причиной противопоказаний и повышенного риска побочных эффектов. Также необходимо учитывать возможные реакции лекарственного взаимодействия – применение дополнительной терапии по поводу сопутствующей патологии, то есть аспекты полипрагмазии. Так, по данным ряда авторов, среди пациентов на фоне терапии метотрексатом более половины получали препараты, которые потенциально могли усилить токсичность метотрексата, среди них тиазидные диуретики, производные сульфонилмочевины и др. [6].

Эволюция разработки новых препаратов для лечения псориаза шла по пути от неспецифических методов лечения к более таргетным.

Были синтезированы биологические препараты генно-инженерной терапии, действие которых направлено на сигнальные пути, задействованные в патогенезе псориаза. Появились препараты, направленные на блокирование внутриклеточных сигналов (блокирование фосфодиэстеразы-4, янускиназ), за счет чего появляется возможность воздействовать на системное воспаление не только за счет регуляции контроля уровня провоспалительных цитокинов, но и противовоспалительных цитокинов.

В 2016 году в России зарегистрирован первый препарат с принципиально новым механизмом действия – ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4) для лечения активного псориатического артрита и бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов. Апремиласт – представитель класса малых молекул для перорального приема с уникальным внутриклеточным механизмом действия, доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Апремиласт оказывает селективное сбалансированное воздействие на факторы вос-

паления при псориатическом поражении кожи и опорно-двигательного аппарата. Препарат одобрен для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой псориаза при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к базисной противовоспалительной терапии. По сравнению с другими препаратами системной терапии псориаза апремиласт имеет благоприятный профиль безопасности, при длительном применении препарата нет риска серьезных инфекционных осложнений, онкологических заболеваний, гепатотоксичности, иммуногенности. Кроме того, препарат может назначаться больным с сопутствующими патологиями, такими как заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболический синдром и сахарный диабет. Апремиласт занимает важное место в лечении псориаза и псориатического артрита благодаря форме для перорального приема, доказанной эффективности в отношении различных форм псориаза, благоприятному профилю безопасности, отсутствию необходимости скрининга на туберкулез и постоянного мониторинга лабораторных показателей [7].

В рандомизированных клинических исследованиях по применению апремиласта принимали участие пациенты с повышенной массой тела и нарушениями углеводного обмена, при этом у трети пациентов отмечалось нарушение толерантности к глюкозе, у 10 % – сахарный диабет. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и СД, принимавших апремиласт, отмечались снижение массы тела и стабильный тренд снижения гликированного гемоглобина [8]. Исследования о воздействии апремиласта на компоненты метаболического синдрома продолжаются. В частности, проводятся исследования по влиянию апремиласта на воспалительные процессы в сосудистой стенке (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1) у пациентов с псориазом, а также взаимосвязи между иммунными и метаболическими нарушениями при псориатическом артрите, где также исследуются плеiotропные эффекты апремиласта. Основной вопрос при назначении апремиласта касается умеренной эффективности: большинство пациентов достигают лишь PASI 50 или PASI 75, что в свете современной концепции лечения до достижения цели не может считаться достаточным [9]. В плане повышения эффективности перспективными являются комбинированные методы, например с топической терапией или фототерапией.

Материал и методы исследования

На базе клинического кожно-венерологического диспансера (г. Краснодар) находился под наблюдением 31 пациент (17 женщин и 14 мужчин) со средним возрастом $45,2 \pm 3,5$ года. Длительность заболевания в среднем составила $12,7 \pm 2,9$ года. У всех пациентов был диагностирован вульгарный псориаз, процесс носил распространенный характер, и исходно индекс PASI отмечался на уровне выше 10 баллов. У всех пациентов в анамнезе была сопутствующая соматическая патология (индекс отягощенности составил в среднем по группе $2,13 \pm 0,31$). Наиболее часто встречались следующие заболевания: инсулинорезистентность и сахарный диабет

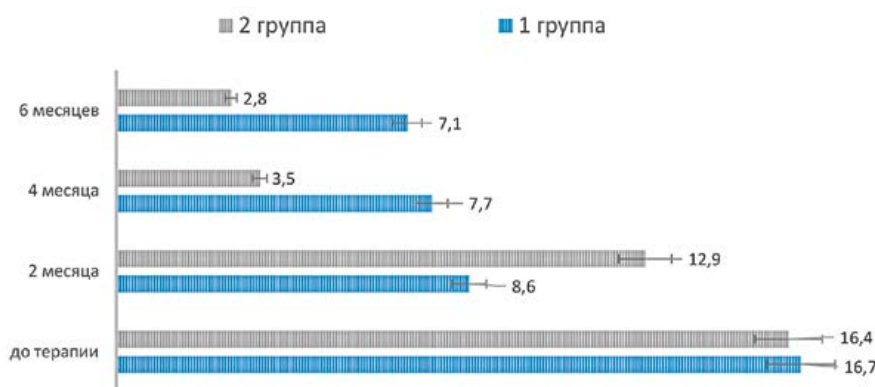


Рисунок 1. Сравнительные данные динамики индекса PASI ($p < 0,05$; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с псориазом до и после терапии.

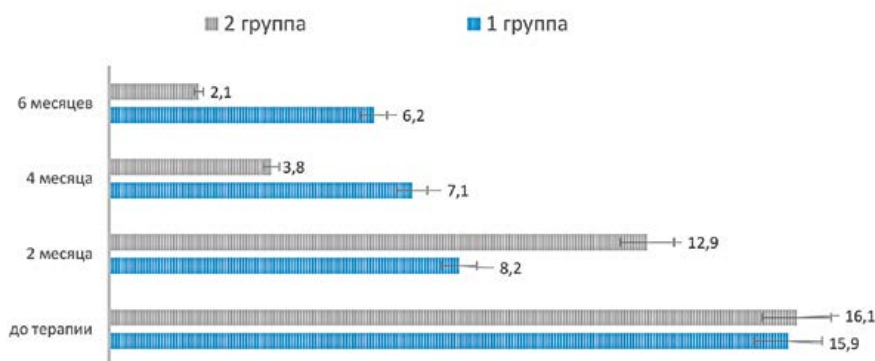


Рисунок 2. Сравнительные данные динамики индекса BSA ($p < 0,05$; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с псориазом до и после терапии.

второго типа – 18 (58,1 %) пациентов, гипертоническая болезнь – 12 (38,7%), метаболический синдром – 11 (35,5%), хронический гастрит – 5 (16,1%), гепатит В – 4 (12,9%), аутоиммунный тиреоидит – 4 (12,9%), хронический пиелонефрит – 2 (6,5 %) пациента. До настоящего обострения получали только топическую терапию 8 (25,8 %) пациентов, метотрексат – 6 (19,4 %), циклоспорин – 5 (16,1 %), ацитретин – 3 (9,7 %), фототерапию – 17 (54,8 %), комбинированные методики (топическая и системная терапия, фототерапия) – 21 (67,7 %), ГИБТ – 3 (9,7 %) пациента.

Пациенты получали апремиласт по инструкции к препарату. Через 2 месяца после оценки эффективности они были разделены на две группы: первая – достижение PASI 50 и продолжение терапии апремиластом; вторая – пациенты, не достигшие PASI 50, которым дополнительно к апремиласту была назначена узкополосная фототерапия. Процедуры УФВ 311 нм проводились с помощью аппарата Waldman UV-7002 K (Waldman, Германия). Минимальную дозу облучения определяли после установления фототипа кожи пациента (В. В. Владимиров, 2008). При I фототипе начальная доза УФВ (311 нм) составляла 0,2 Дж/см², при II–IV – 0,3 Дж/см², увеличение дозы проводилось на 0,1 Дж/см² через процедуру при I типе кожи и на 0,1 Дж/см² на каждую последующую процедуру при других фототипах. Процедуры назначали 4–5 раз в неделю, на курс – 25–30 процедур.

Всем больным применялись клинические методы, включающие индекс PASI (psoriatic area and severity index), BSA (Body Surface Area), а также индекс качества жизни ДИКЖ, которые являются объективными показателями, не только отражающими тяжесть процесса, но и высоковалидными инструментами оценки эффективности проводимого лечения. Анализ и обработка статистических данных выполнялись на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0 и BMDP для IBM PC с применением методов математической статистики для малых выборок.

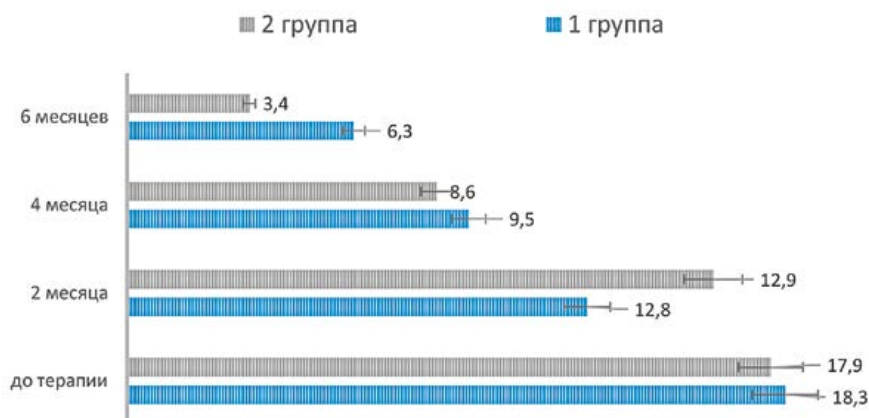


Рисунок 3. Сравнительные данные динамики индекса ДИКЖ ($p < 0,05$; сравнение с показателем до терапии) у пациентов с псориазом до и после терапии.

Результаты исследования

Через 2 месяца терапии у 13 (41,9 %) пациентов отмечалось достижение PASI 50, у 18 (58,1 %) отмечалась положительная динамика

(среднее снижение PASI – 21,4 %), однако первичной конечной точки PASI 50 достигнуто не было. Данным пациентам была дополнительно назначена УФВ-фототерапия 311 нм. Через



Рисунок 4. Пациент Н. До и после терапии с применением комбинированного метода, включающего апремиласт и УФВ-терапию (PASI 100).



Рисунок 5. Пациентка Ж. До и после терапии с применением комбинированного метода, включающего апремиласт и УФВ-терапию (PASI 90).

4 месяца динамика PASI в первой группе в среднем составила 53,9%, через 6 месяцев – 57,5%. Во второй группе после комбинированной терапии (4 месяца от начала приема апремиласта, 2 месяца комбинированной терапии) индекс PASI снизился на 78,7%, через 6 месяцев – на 82,9% (рис. 1).

Данная динамика индекса PASI подтверждалась динамикой индекса площади поражения BSA (рис. 2).

Пациенты отметили значительное улучшение качества жизни на фоне комбинированной терапии. Через 6 месяцев в первой группе индекс ДИКЖ снизился на 65,6%, во второй – на 81,0% (рис. 3).

Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота и (или) диарея у 35,5% этих пациентов, потеря веса наблюдалась у 12,9%. Желудочно-кишечные побочные эффекты были управляемы у большинства пациентов. Головная боль отмечалась у 25,8% пациентов.

Преимущества апремиласта включают удобное пероральное введение и дозирование, благоприятный профиль безопасности и переносимости, отсутствие необходимости мониторинга лабораторных показателей, а также значительную эффективность в комбинации с УФВ-фототерапией (311 нм) при псориазе средней и тяжелой степени тяжести.

Выводы

Псориаз – гетерогенное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений. У пациентов с псориазом и псориатическим артритом повышен риск развития коморбидных состояний, поэтому при назначении терапии необходимо учитывать аспекты полипрагмазии, риски развития инфекций. Апремиласт эффективен для лечения пациентов с псориазом и сопутствующей коморбидной патологией. Для повышения эффективности терапии апремиластом (достижение PASI 90 и PASI 100) возможно использование комбинации с узкополосной средневолновой фототерапией. Комбинированный метод позволяет достигать чистой или почти чистой кожи у подавляющего большинства пациентов и отличается высокой безопасностью, что подтверждается отсутствием тяжелых побочных эффектов. Метод безопасен при применении у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом, повышенной массой тела и риском развития инфекций.

Список литературы

- Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1207–11.
- Круглова А. 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.
- Круглова А. С., Львов А. Н., Пушкина А. В. Риски и предикторы псориатического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов. *Клиническая дерматология и косметология*. 2020. 19 (3). С. 289–296.
- Bavière W, Deprez X, Houvenagel E, Philippe P. Association Between Comorbidities and Quality of Life in Psoriatic Arthritis: Results from a Multicentric Cross-sectional Study. *The Journal of Rheumatology* March 2020, 47 (3) 369–376.
- Потекаев Н. Н., Круглова А. С. Псориатическая болезнь. Издательство МДФ. 2014. 246 с.
- Ung B., et al. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number: 2138. October 19–24, 2018 in Chicago, IL.
- Хотко А. А., Помазанова М. Ю., Круглова А. С., Хотко Р. А., Козырь Я. В. Описание клинического случая применения препарата апремиласт у пациентки с псориазом, псориатическим артритом и сопутствующей патологией. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019. № 3. С. 174–180.
- Puig L, et al. The AAD 2018 Annual Meeting, February 16–20/2018; San Diego, CA; poster 7524.
- Круглова А. С., Хотко А. А., Петрий М. А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом. *Медицинский алфавит. Дерматология*. 2019. № 7 (382), Т1. С. 25–28.

Состояние здоровья и показатели физического развития детей с аллергией на белки коровьего молока в зависимости от формирования пищевой толерантности

А. А. Галимова, м.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

Е. Е. Емельяшенков, аспирант отдела профилактической педиатрии¹

С. Г. Макарова, д.м.н., зав. отделом профилактической педиатрии¹, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины²

Н. Н. Мурашкин, д.м.н., проф., зав. отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, зав. лабораторией патологии кожи у детей¹, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии³, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии⁴

А. П. Фисенко, д.м.н., проф., директор¹

О. А. Еreshko, м.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

И. В. Зубкова, м.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

М. А. Сновская, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии¹

Т. Р. Чумбадзе, к.м.н., с.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

Д. С. Ясаков, м.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

И. Г. Гордеева, м.н.с. отдела профилактической педиатрии¹

О. В. Кожевникова, д.м.н., проф., зав. отделением инструментальной диагностики, г.н.с. лаборатории лучевой и инструментальной диагностики¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Health and growth indices in children with cow's milk protein allergy depending on oral tolerance development

A. A. Galimova, E. E. Emelyashenkov, S. G. Makarova, N. N. Murashkin, A. P. Fisenko, O. A. Ereshko, I. V. Zubkova, M. A. Snovskaya, T. R. Chumbadze, D. S. Yasakov, I. G. Gordeeva, O. V. Kozhevnikova

National Medical Research Centre for Children's Health, Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky of First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Актуальность. Безмолочная диета является основой успешного лечения аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ). Продолжительность ее индивидуальна, и не у всех детей формируется толерантность. Целью настоящего исследования было изучение состояния здоровья и показателей физического развития детей с аллергией на белки коровьего молока (БКМ) в зависимости от формирования толерантности к этому белку к возрасту 5 лет. Материалы и методы. В исследование было включено 153 ребенка от 1 до 18 месяцев с диагностированной АБКМ. IgE-опосредованная форма АБКМ имела место у 117 (76,5%) детей. Оценка формирования толерантности осуществляли на основании открытой провокационной пробы через 6–12 месяцев безмолочной диеты и в возрасте 5 лет. Также оценивали наличие аллергических заболеваний, показатели физического развития (Anthro Plus) и уровни специфических IgE (Immuno CAP 250) и IgG4 (ИФА) к пищевым белкам. Результаты. Толерантность к белку БКМ была сформирована у 50,3% детей после 6–12 месяцев безмолочной диеты. К 5 годам полная переносимость молочных продуктов отмечалась у 63,3% детей, частично сформированная толерантность была у 22,9% детей. 13,8% пациентов по-прежнему имели клинические реакции на БКМ при обследовании. У детей, частично сформировавших и не сформировавших толерантность к БКМ, преобладала IgE-опосредованная форма. Для них было более характерно формирование атопического марша и снижение показателей физического развития. Заключение. Учет предикторов формирования толерантности может позволить персонализировать ведение детей с АБКМ. Для изучения причин снижения показателей физического развития детей на фоне персистирования АБКМ необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, белок коровьего молока, безмолочная диета, толерантность.

Summary

Relevance. Dairy-free diet is the basis of cow's milk allergy (CMA) patient's management. Duration of the diet is individual, but some children don't develop tolerance. The aim of the study was to investigate health and growth indices in children with CMA depending on tolerance development by the age of five. Materials and methods. 153 children from 1 to 18 months with diagnosed CMA were included in the prospective study (76.5% with IgE-mediated form). The tolerance was determined after 6–12 months of a milk-free diet and at the age of 5 using an open challenge test. Anthropometry indices (Anthro Plus), levels of specific IgE (Immuno CAP 250) and IgG4 (ELISA) to dietary proteins and the presence of allergic diseases in children also were assessed. Results. 50.3% of children developed tolerance to cow's milk protein after 6–12 months of a milk-free diet. By the age of 5 63.3% of patients had complete tolerance of dairy products. Partially formed tolerance was observed in 22.9%. 13.8% of patients still had clinical reactions to cow's milk proteins. Patients with persistent CMA typically had IgE-mediated form, lower growth indices and multiple allergic pathology. Conclusion. The consideration of tolerance development predictors can allow to personalize the management of CMA. Additional researches are needed to clarify the causes of growth indices decline in children with persistent CMA.

Key words: children, food allergy, cow's milk protein, dairy-free diet, tolerance.

Белки коровьего молока (БКМ) являются наиболее клинически значимыми пищевыми аллергенами у детей раннего возраста [1, 2, 3]. По данным Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), частота аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) у детей грудного возраста составляет 2–3% [3]. Недавнее эпидемиологическое исследование с участием 12049 детей из европейских стран показало, что подтвержденная провокационной пробой АБКМ у детей до 2 лет встречается реже – с частотой от 1,26–1,08% в Великобритании и Нидерландах до менее 0,30% – в Германии, Греции и Литве [4].

Основой успешного лечения АБКМ является диета с полным исключением продуктов, содержащих молочные белки [2, 3, 5]. При этом минимальная продолжительность лечебной элиминационной диеты определена международными и отечественными клиническими рекомендациями и составляет 6–12 месяцев в зависимости от тяжести клинических проявлений [2, 3, 5].

При назначении элиминационной диеты, исключающей даже одну группу данных продуктов, возникает риск нарушения нутритивного статуса ребенка [6]. Так, показано, что до 14% детей, страдающих пищевой аллергией, могут иметь показатель роста относительно возраста ниже –2 Z-score, а при АБКМ это число может достигать 25%. Риск возрастает еще больше при необходимости исключения двух и более групп продуктов [7].

Формирование естественной толерантности на фоне элиминационной диеты происходит не у всех детей и в разные сроки. Считается, что важную роль в развитии толерантности играет иммунофенотип заболевания [8, 9, 10]. В настоящее время общепринятым является мнение, что после 2-летнего возраста у детей, полностью не сформировавших толерантность к белкам коровьего молока (БКМ), следует ввести молочные продукты в тех объемах и формах термической обработки, в которых ребенок их способен перенести [11, 12].

Целью настоящего исследования было изучение состояния здоровья и показателей физического развития

детей с АБКМ в зависимости от формирования толерантности к этому белку к возрасту 5 лет.

Материалы и методы

Открытое когортное проспективное одноцентровое наблюдательное исследование проводилось в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с мая 2014 по май 2019 года. Протокол исследования утвержден на заседании локального независимого этического комитета, № 04–14 от 18.04.2014.

Дизайн исследования включал два этапа. На первом этапе было включено 153 ребенка в возрасте от 1 до 18 месяцев (69 мальчиков, средний возраст $9,0 \pm 7,8$ месяца). Дети включались в исследование после подтверждения наличия АБКМ, по данным аллергологического обследования и диагностического введения продукта. Ведение детей с установленной АБКМ осуществлялось согласно клиническим рекомендациям [5]. Использовался общепринятый комплекс обследования детей с АБКМ: анализ анамнестических и клинических данных, аллергологическое обследование, диетодиагностика [5]. Верификацию диагноза и оценку выраженности проявлений атопического дерматита (АтД) у детей с кожными проявлениями пищевой аллергии оценивали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [13]. Оценка физического развития детей проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus (2009), использовались рекомендованные ВОЗ критерии и параметры: Z-score WAZ (масса тела / возраст), HAZ (рост/возраст) и BAZ (ИМТ/возраст) [14].

Всем детям назначались безмолочная диета и общепринятая терапия по показаниям. Согласно дизайну исследования, через 6–12 месяцев проводилось диагностическое введение молочного продукта [5], на основании результатов которого делалось заключение о сформированной или несформированной толерантности и необходимости продолжения диеты.

Второй этап исследования осуществлялся по достижении детьми возраста 5 лет. По разным причинам

из исследования выбыло 44 ребенка, в связи с чем во второй этап было включено 109 детей, из них 48 мальчиков. На втором этапе проводились клинический осмотр, обследование, анкетирование, диагностическое введение молочного продукта и делалось заключение о наличии или отсутствии толерантности к БКМ.

Оценку уровня специфических IgE сыворотки крови к аллергенам коровьего и козьего молока, сои, овса, к глютену пшеницы, овальбумину, а также к фракциям белка коровьего молока (казеин, β -лактоглобулин, бычий сывороточный альбумин) методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе Immuno CAP 250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific). В интерпретации результатов использовалось рекомендованное для данного метода разделение от 0 до VI класса сенсibilизации, где концентрация ниже 0,35 kUA/l расценивается как отсутствие сенсibilизации, 0,35–0,7 kUA/l – низкий (I класс), 0,7–3,5 kUA/l – средний (II класс), 3,5–17,5 kUA/l – умеренно высокий (III класс), 17,5–50,0 kUA/l – высокий (IV класс), 50–100 kUA/l – очень высокий (V класс), концентрация более 100 свидетельствует о предельно высоком уровне сенсibilизации (VI класс).

Определение уровня специфических IgG4 ко всем указанным ранее аллергенам проводилось с помощью ИФА с использованием наборов «ИФА-Лактест» (рег. уд. ФСР 2008/03083 от 30 июля 2008), оценка класса концентрации проводилась согласно инструкции: 0–5 мкг/мл – низкий (0 класс), 5–25 мкг/мл – умеренный (I класс), 25–100 мкг/мл – высокий (II класс), выше 100 мкг/мл – очень высокий (III класс). Определение уровня специфических IgE и IgG4 к пищевым белкам проводилось трижды: при включении в исследование, через 6–12 месяцев от начала элиминационной терапии и в возрасте 5 лет.

Статистический анализ проведен с помощью ПО IBM SPSS Statistics for Windows 20.0. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Значимость различий для частотных показателей анализировали с помощью метода хи-квадрата. Полученные количественные данные проверялись на соответствие нормальному рас-

пределению с помощью критерия Шапиро–Уилка, который показал, что данные распределены правильно. Таким образом, для выборок определяли среднее и стандартное отклонение. Различия для признаков оценивались с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На момент включения в исследование атопический дерматит был установлен у 80,4 % детей (легкой степени тяжести – у 57, среднетяжелой – у 54, тяжелой – у 12 детей). Гастроинтестинальная пищевая аллергия была диагностирована у 42,5 % детей (из них в 35,3 % случаев в сочетании с кожными симптомами).

117 (76,5 %) детей имели IgE-опосредованную форму АБКМ. Сенсибилизация к БКМ выявлялась в 56,9 %, к бычьему сывороточному альбумину – в 44,4 %, к β -лактоглобулину – в 25,5 % к казеину – в 24,8 % случаев. У 43,1 % детей имелась сенсибилизация к козьему молоку вне зависимости от использования его в питании матери и (или) ребенка. Сенсибилизация к белкам говядины выявлялась у 15,0 %, к овальбумину – у 24,5 %, к сое – у 9,7 % и глютену – у 9,2 % детей. У трети (34,6 %) больных отмечалась множественная сенсибилизация к пищевым белкам.

При анализе показателей физического развития детей на момент включения в исследование величина Z-score ИМТ / возраст соответствовала нормальным значениям (BAZ – 1 + 2) у большинства обследованных детей (95,8 %). Недостаточность питания (BAZ < –1) легкой степени диагностирована у 9 (4,2 %) из всех обследованных детей.

Всем детям была назначена безмолочная диета. Если ребенок получал грудное молоко, безмолочная диета назначалась матери. При множественной пищевой аллергии другие причинно-значимые продукты также полностью исключались из питания ребенка и (или) кормящей матери. Толерантность к БКМ после 6–12 месяцев безмолочной диеты оценивалась по результатам диагностического введения в питание молочного продукта [5] и была установлена у 50,3 % наблюдаемых детей, при этом к концу первого года жизни толерантность сформировали 42 ребенка (27,5 %), к концу

второго года жизни – 35 детей (22,8 %). Результаты первого этапа исследования были опубликованы ранее [15, 16].

Исходно низкие уровни IgE к БКМ и его фракциям, а также снижение исходно высоких уровней IgE в динамике на один класс и выше оказались маркерами более раннего формирования толерантности ($p < 0,05$). Уровень IgG4 не имел диагностического значения, однако исходно (до элиминационной диеты) очень высокие (3+) уровни IgG4 к БКМ ($p < 0,05$) или нарастание IgG4 в динамике до очень высокого (3+) уровня оказались предикторами более раннего формирования толерантности [15, 16].

На втором этапе исследования проводилась оценка показателей физического развития, клинических проявлений аллергии и формирования толерантности к БКМ у детей, включенных в исследование, достигших 5-летнего возраста (109 детей). Длительность безмолочной диеты составляла в обследованной на втором этапе группе детей от 6 до 52 месяцев. Дети на искусственном и смешанном вскармливании получали лечебные смеси: на основе аминокислот – 8 (7,3 %), на основе высокогидролизованного молочного белка – 62 (56,8 %) ребенка. Продолжительность приема лечебной смеси в среднем составила $9,41 \pm 7,40$ месяцев.

Критерием сформированной толерантности к БКМ считали переносимость молочных продуктов в полном возрастном объеме при полном отсутствии патологических реакций. Толерантность к БКМ в возрасте 5 лет сформировали 69 (63,3 %) из наблюдаемых детей (группа А). Средний возраст развития толерантности составил $3,05 \pm 2,20$ года.

Дети с очевидными клиническими проявлениями аллергической реакции при употреблении молочных продуктов считались не сформировавшими толерантность. В эту группу вошли 15 (13,8 %) детей (группа В).

Переносимость небольшого объема молочных продуктов, по данным диагностического введения продукта, рассматривали как частично сформированную толерантность (группа АВ). В эту группу вошли дети, у которых имелась переносимость небольшого объема молочных продуктов: кефир – $197,30 \pm 96,44$ мл, творог – $88,88 \pm 54,64$ г, сыр – $50,00 \pm 43,58$ г в неделю,

молоко в составе выпечки – при отсутствии каких-либо симптомов или обострений аллергических заболеваний.

Среди детей с не IgE-опосредованной АБКМ ($n = 34$) доля детей, сформировавших толерантность, была выше – 29 (85 %) и 2 (6 %) детей соответственно с полностью и частично сформированной толерантностью. При IgE-опосредованной АБКМ ($n = 75$) 40 (53 %) детей сформировали толерантность и 23 (31 %) частично сформировали толерантность.

Оценка антропометрических показателей в группах показала лучшие значения физического развития в группе А по сравнению с группами АВ и В (табл. 1, 2, 3). Так, в группе А более 80 % детей имели нормальные показатели: Z-score WAZ, HAZ и BAZ были в пределах от –1 до +1 SD у 60 (87 %), 58 (84 %) и 57 (83 %) детей соответственно. Так, в группах детей, не сформировавших и частично сформировавших толерантность, реже встречались показатели физического развития, соответствующие нормальным значениям, и чаще встречались дети с показателями, соответствующими белково-энергетической недостаточности. Однако различия не достигали статистически значимой разницы.

Проведенный индивидуальный анализ показал, что пониженный статус питания в ряде случаев (но не во всех) отмечался у детей с недостаточно сбалансированным рационом питания.

В возрасте 5 лет в наблюдаемой группе аллергические заболевания на момент обследования имели место у 54 (49,5 %) детей. Наиболее часто отмечался атопический дерматит – у 12 (11,0 %) детей. Из них у 8 (7,3 %) течение заболевания соответствовало легкой степени тяжести, у 2 (1,8 %) – среднетяжелой. Тяжелый АтД был у 2 (1,8 %) детей. Сочетание АтД с другими аллергическими заболеваниями отмечено у 5 (4,6 %) детей: бронхиальная астма (2), крапивница (1), отек Квинке (1), полиноз (1). Гастроинтестинальные симптомы пищевой аллергии в возрасте 5 лет имели место у 3 (2,7 %) детей. Согласно проведенному анализу, IgE-опосредованная АБКМ статистически значимо чаще встречалась в группах детей, частично сформировавших (АВ) ($p = 0,02$) и не сформировавших (В) ($p = 0,003$) толерантность.

Таблица 1

Распределение Z-scores антропометрических индексов детей со сформированной толерантностью к БКМ в возрасте 5 лет (n = 69)

Z-scores	Менее -2SD,% (n)	От -2 до -1 SD% (n)	От -1 до +1 SD% (n)	От +1 до +2 SD% (n)	Более +2 SD% (n)
WAZ (масса тела / возраст)	1,4% (1)	2,9% (2)	87,0% (60)	7,2% (5)	1,4% (1)
HAZ (рост/возраст)	0	4,3% (3)	84,1% (58)	10,1% (7)	1,4% (1)
BAZ (ИМТ/возраст)	1,4% (1)	5,8% (4)	82,6% (57)	8,7% (6)	1,4% (1)

Таблица 2

Распределение Z-scores антропометрических индексов детей с частично сформированной толерантностью к БКМ в возрасте 5 лет (n = 25)

Z-scores	Менее -2SD,% (n)	От -2 до -1 SD% (n)	От -1 до +1 SD% (n)	От +1 до +2 SD% (n)	Более +2 SD% (n)
WAZ (масса тела / возраст)	8,0% (2)	16,0% (4)	64,0% (16)	4,0% (2)	4,0% (1)
HAZ (рост/возраст)	4,0% (1)	12,0% (3)	72,0% (18)	12,0% (3)	0
BAZ (ИМТ/возраст)	4,0% (1)	20,0% (5)	68,0% (17)	4,0% (1)	4,0% (1)

Таблица 3

Распределение Z-scores антропометрических индексов детей с несформированной толерантностью к БКМ в возрасте 5 лет (n = 15)

Z-scores	Менее -2SD,% (n)	От -2 до -1 SD% (n)	От -1 до +1 SD% (n)	От +1 до +2 SD% (n)	Более +2 SD% (n)
WAZ (масса тела / возраст)	6,7% (1)	13,4% (2)	73,3% (11)	6,7% (1)	0
HAZ (рост/возраст)	0	26,7% (2)	73,3% (11)	13,4% (2)	0
BAZ (ИМТ/возраст)	6,7% (1)	20,1% (3)	66,7% (10)	6,7% (1)	0

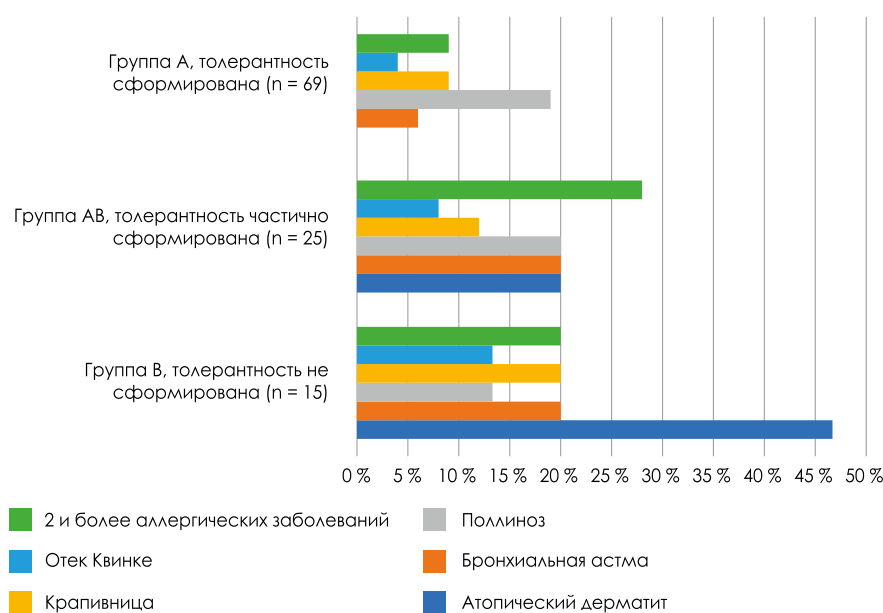


Рисунок 1. Частота аллергических заболеваний в возрасте 5 лет у детей, сформировавших, частично сформировавших и не сформировавших толерантность к БКМ. По оси абсцисс: случаи диагностированных заболеваний (процент детей в каждой группе).

В группе детей А у детей отмечались следующие аллергические заболевания: крапивница – у 6 (9%); отек Квинке – у 3 (4%); бронхиальная астма – у 4 (6%); поллиноз, аллергический ринит – у 13 (19%) детей; сочетание двух и более аллергических заболеваний зарегистрировано в 6 (9%) случаях. У 37 (54%) детей этой группы каких-либо аллергических заболеваний выявлено не было (рис. 1). В этой группе довольно высокий процент составили дети с не IgE-

опосредованной формой АБКМ – 29 (42%). У детей с IgE-опосредованной формой уровни IgE к БКМ составляли от 0,02 до 0,32 kUA/l ($0,13 \pm 0,09$ kUA/l), к козьему молоку – от 0,01 до 0,07 kUA/l ($0,04 \pm 0,03$ kUA/l). При этом у всех детей, в том числе у детей с исходно высоким уровнем сенсибилизации, к 5 годам уровни IgE к БКМ находились в пределах нормы.

В группе АВ – детей, частично сформировавших толерантность,

в возрасте 5 лет отмечалось наличие следующих аллергических заболеваний: атопический дерматит, бронхиальная астма и поллиноз – у 5 (20%); отек Квинке – у 2 (8%); крапивница – у 3 (12%) пациентов. Сочетание двух аллергических заболеваний отмечалось у 2 (8%) детей, трех и более – у 5 (20%) пациентов. В этой группе 23 (92%) ребенка имели IgE-опосредованную форму АБКМ и 2 (8%) – не-IgE-опосредованную. Исходный уровень IgE к БКМ и его фракциям у детей с IgE-опосредованной формой варьировал от 0,38 до 4,10 kUA/l ($2,26 \pm 1,73$ kUA/l), к аллергену козьего молока – от 0,20 до 1,98 kUA/l ($0,896 \pm 0,720$ kUA/l). В возрасте 5 лет уровень IgE к БКМ и его фракциям составил от 0,01 до 0,53 kUA/l ($0,41 \pm 0,31$ kUA/l), аллергену козьего молока – от 0,01 до 1,38 kUA/l ($0,89 \pm 0,72$ kUA/l). Снижение уровня IgE к БКМ в группе за время наблюдения было статистически значимым ($p < 0,01$).

В группе В, так же, как и в группе АВ, значительно преобладали дети с IgE-опосредованной пищевой аллергией – 12 (80%). Аллергические заболевания в данной группе отмечались в форме АД (7 детей), бронхиальной астмы (3 ребенка), поллиноза (2 ребенка), крапивницы (3 ребенка). Сочетание двух аллергических забо-

леваный отмечался у 1 ребенка, сочетание трех и более аллергических заболеваний – у 2 пациентов.

Исходная концентрация IgE сыроворотки крови к аллергенам БКМ в этой группе составляла от 0,4 до 4,7 kUA/I ($3,10 \pm 1,56$ kUA/I), к аллергенам козьего молока – от 0,6 до 34,0 kUA/I ($16,4 \pm 9,0$ kUA/I). В возрасте 5 лет сохранялся высокий уровень сенсибилизации – IgE к аллергенам БКМ от 3,55 до 8,17 kUA/I ($3,1 \pm 1,9$ kUA/I) и козьего молока – от 1,49 до 8,17 kUA/I ($7,8 \pm 5,9$ kUA/I).

Анализ уровня IgG4 к молочным белкам и его динамики к возрасту 5 лет не выявил статистически значимой разницы между группами детей сформировавших, частично сформировавших и не сформировавших толерантность к БКМ.

Проведен анализ корреляции Спирмена между возрастом развития толерантности и возрастом появления первых симптомов АБКМ, возрастом первичной диагностики АБКМ, возрастом назначения лечебной безмолочной диеты, длительностью лечебной безмолочной лечебной диеты. Между возрастом формирования толерантности и возрастом появления первых симптомов АБКМ, а также возрастом диагностики АБКМ и возрастом, в котором была назначена лечебная смесь, корреляции не выявлено; средней тесноты корреляционная связь ($r_s = 0,314869^*$) выявлена с длительностью применения лечебной смеси, и слабая корреляционная связь ($r_s = 0,248846^*$) – с длительностью безмолочной диеты, что, по сути, отражает длительность анамнеза заболевания.

Заключение

Таким образом, к возрасту 5 лет полная переносимость молочных продуктов была выявлена у 63,3% детей, имевших проявления АБКМ в грудном и раннем возрасте. У 22,9% пациентов имела место частично сформированная толерантность, то есть переносимость молочных продуктов в ограниченном объеме. Еще у 13,8% детей сохранялись явные клинические реакции на молочные продукты. IgE-опосредованная форма значительно преобладала в груп-

пах детей, частично сформировавших и не сформировавших толерантность. Для детей с персистирующей АБКМ более характерно формирование атопического марша, чем для детей, сформировавших толерантность к БКМ. Задержка формирования толерантности типична для IgE-опосредованных форм заболевания и сопряжена с более частым наличием у детей хронической аллергической патологии, а также отсутствием снижения уровня IgE к молочным белкам. Уровень антител к белкам козьего молока никак не был связан с приемом в пищу продуктов на основе козьего молока, и как изначальный уровень, так и его динамика соотносились с IgE к белкам коровьего молока, что объясняется практически полной иммунологической гомологичностью этих аллергенов.

У детей, не сформировавших толерантность к БКМ к 5 годам, чаще встречалось отставание показателей физического развития от возрастных норм. Нами не получено статистически значимых различий, однако, возможно, это связано с небольшим размером выборки. Важно отметить, что снижение показателей физического развития не всегда можно было объяснить недостаточно сбалансированным рационом. Это может говорить как о недостаточном внимании к составлению диеты, так и о возможных недиагностированных симптомах на этапе расширения рациона. Данный вопрос, безусловно, нуждается в дальнейшем изучении, поскольку неясно, какой вклад в снижение нутритивного статуса вносят непосредственно пищевая гиперчувствительность, коморбидная патология и несбалансированный рацион.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с настоящим исследованием

Список литературы

1. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernández Rivas M, Santos AF, Zolkipili ZQ, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Clark AT, Demoly P, Dubois AEJ, DunnGalvin A, Eigenmann P, Halken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Ruëff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra BJ, Werfel T, Dhimi S, Panesar S, Akdis CA, Sheikh A. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026–1045. <https://doi.org/10.1111/all.12437>.
2. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy*

Organization. 2010. (https://www.researchgate.net/publication/49661115_Diagnosis_and_Rationale_for_Action_against_Cow's_Milk_Allergy_DRACMA_A_summary_report)

3. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55 (2): 221–229. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>
4. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siebert S, Dubak-iene R, Rudzaviciene O, Reche M, Fiandor A, Papadopoulos NG, Malamitsi-Puchner A, Flocchi A, Dahdah L, Sigurdardottir STh, Clausen M, Staričzyk-Przytuska A, Zeman K, Mills ENC, McBride D, Keil T, Beyer K. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70 (8): 963–972. <https://doi.org/10.1111/all.12630>.
5. Клинические рекомендации. Аллергия к белкам коровьего молока у детей, 2018. [Clinical Guidelines. Cow's milk proteins allergy in children, 2018] (http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_abkm2018.pdf)
6. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Transl Allergy.* 2016; 6: 25. Published 2016 Jul 14. DOI: 10.1186/s13601-016-0115-x.
7. Sova C, Feuling MB, Baumler M, Gleason L, Tam JS, Zafra H, Goday PS. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract.* 2013 Dec; 28 (6): 669–75. DOI: 10.1177/0884533613505870. Epub 2013 Oct 28. PMID: 24166727.
8. Dang TD, Peters RL, Allen KJ. Debates in allergy medicine: baked egg and milk do not accelerate tolerance to egg and milk. *World Allergy Organ J.* 2016; 9: 2. (<https://doi.org/10.1186/s40413-015-0090-z>)
9. Sackesen C, Suárez-Fariñas M, Silva R, Lin J, Schmidt S, Getts R, Gimenez G, Yilmaz EA, Cavkaytar O, Buyuk-tiryaki B, Soyer O, Grishina G, Sampson HA. A new Luminescence-based peptide assay to identify reactivity to baked, fermented, and whole milk. *Allergy.* 2019; 74: 327–336. <https://doi.org/10.1111/all.13581>
10. Caubet JC, Lin J, Ahrens B, Gimenez G, Bardina L, Niggemann H, Sampson A, Beyer K. Natural tolerance development in cow's milk allergic children: IgE and IgG4 epitope binding. *Allergy.* 2017; 72: 1677–1685. <https://doi.org/10.1111/all.13167>
11. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 342–347. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.043>
12. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Новик Г. А., Вишнева Е. А., Петровская М. И., Грибакин С. Г. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (3): 345–353. [Makarova S. G., Namazova-Baranova L. S., Novik G. A., Vishneva E. A., Petrovskaya M. I., Gribakin S. G. Concerning Diet Duration at Cow's Milk Protein Allergy. How and When Should Dairy Products Be Introduced Again? *Pediatric pharmacology.* 2015; 12 (3): 345–353. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i3.1364>]
13. Атопический дерматит у детей. Клинические рекомендации. 2016. [Atopic Dermatitis in children. Clinical Guidelines] (http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf)
14. Программа ВОЗ Anthro для персональных компьютеров, версия 3, 2009: программное средство для оценки роста и развития детей во всем мире. Женева: ВОЗ, 2009 [WHO Anthro: Software for personal computers for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO, 2009] (<http://who.int/childgrowth/software/en/>)
15. Петровская М. И. Клинико-лабораторные предикторы формирования толерантности к белкам коровьего молока при пищевой аллергии у детей раннего возраста: Автореф., дисс. кандидата медицинских наук. М., 2017; 23. [Clinical laboratory tolerance predictors at food allergy in early age children: Ph.D. abstract, dissertation. M., 2017; 23.]
16. Деев И. А., Петровская М. И., Намазова-Баранова Л. С., Макарова С. Г., Зубкова И. В., Маянский Н. А. IgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (3): 283–295. [Deev I. A., Petrovskaya M. I., Namazova-Baranova L. S., Makarova S. G., Zubkova I. V., Mayansky N. A. IgG4 and other tolerance predictors at food allergy in early age children. *Pediatric pharmacology.* 2015; 12 (3): 283–289. DOI: 10.15690/pf.v12i3.1352.]

Для цитирования: Галимова А. А., Емельяшенков Е. Е., Макарова С. Г., Мурашкин Н. Н., Фисенко А. П., Еreshko О. А., Зубкова И. В., Сновская М. А., Чумбадзе Т. Р., Ясаков Д. С., Гордеева И. Г., Козhevnikova O. V. Состояние здоровья и показатели физического развития детей с аллергией на белки коровьего молока в зависимости от формирования пищевой толерантности. *Медицинский алфавит.* 2020; (24): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-33-37>.

For citation: Galimova A. A., Emelyashenkov E. E., Makarova S. G., Murashkin N. N., Fisenko A. P., Ereshko O. A., Zubkova I. V., Snovskaya M. A., Chumbadze T. R., Yasakov D. S., Gordeeva I. G., Kozhevnikova O. V. Health and growth indices in children with cow's milk protein allergy depending on oral tolerance development. *Medical alphabet.* 2020; (24): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-33-37>.

Оценка влияния низких доз системного изотретиноина в монотерапии и комбинации на качественный и количественный состав микробиоты у пациентов с акне

А. А. Колодий, врач-дерматовенеролог, косметолог клиники «Чайка»

Н. В. Грязева, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

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

Evaluation of low doses effect of systemic isotretinoin in monotherapy and combination on qualitative and quantitative composition of microbiota in patients with acne

A. A. Kolodiy, N. V. Gryazeva

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

Резюме

Цель. Оценить влияние низких доз системного изотретиноина в монотерапии и комбинации на качественный и количественный состав микробиоты у пациентов с акне с акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести. **Материал и методы.** Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 78 пациентов. Первая группа состояла из 38 пациентов. Данная группа подразделялась на две возрастных подгруппы: А (12–24 года; n = 18) и В (25–45 лет; n = 20). Все пациенты первой группы получали монотерапию в виде системного приема изотретиноина в дозе 0,5–0,7 мг на кг массы тела в сутки ежедневно в течение 6 месяцев. Вторая группа состояла из 40 пациентов, которые также были разделены на две возрастных подгруппы: А (12–24 года; n = 21) и В (25–45 лет; n = 19). Данная группа получала комбинированную терапию изотретиноином в дозе 0,1–0,3 мг на 1 кг массы тела в сутки ежедневно в течение 6 месяцев в сочетании с фотолечением широкополосным некогерентным светом (длина волны 440–950 нм) раз в две недели курсом 4–6 процедур. Для изучения особенностей качественного и количественного состава микробиоты кожи больных акне у всех пациентов до и после терапии были проведены соскоб и мазок кожи стерильной ватной палочкой с последующим анализом по методу хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров. **Результаты.** На фоне монотерапии у пациентов разных возрастных групп присутствовала положительная динамика в отношении большинства показателей микробиоты, выраженность ее в подгруппе А (12–24 года) была статистически более значима ($p < 0,05$). Однако полной нормализации состава микробиоты кожи лица в обеих подгруппах не произошло. После комбинированной терапии отмечалась выраженная положительная динамика и нормализация большинства показателей микробиоты кожи лица независимо от возраста. Но количество некоторых целевых микроорганизмов оказалось несколько выше нормы и после терапии. **Вывод.** Использование монотерапии низкими дозами изотретиноина, а также комбинация его с широкополосным некогерентным светом не позволяют полностью нормализовать состав микробиоты у пациентов, страдающих акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести, что требует дальнейшего изучения и анализа.

Ключевые слова: акне, папуло-пустулезная форма средней степени тяжести, низкие дозы изотретиноина, метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров.

Summary

Objective. To evaluate the effect of low doses of systemic isotretinoin in monotherapy and combination on the qualitative and quantitative composition of the microbiota in patients with acne with moderate papulo-pustular acne. **Materials and methods.** 78 patients were monitored on an outpatient basis. Group 1 consisted of 38 patients. This group was divided into two age subgroups: A (12–24 years; n = 18) and B (25–45 years; n = 20). All patients in group 1 received monotherapy in the form of systemic administration of isotretinoin at a dose of 0.5–0.7 mg per 1 kg of body weight per day daily for 6 months. Group 2 consisted of 40 patients who were also divided into two age groups: A (12–24 years; n = 21) and B (25–45 years; n = 19). This group received combination therapy with isotretinoin at a dose of 0.1–0.3 mg per kg of body weight per day daily for 6 months in combination with phototherapy with broadband incoherent light (wavelength 440–950 nm) once every two weeks, a course of 4–6 procedures. To study the features of the qualitative and quantitative composition of the skin microbiota of acne patients, all patients were scraped and smeared with a sterile cotton swab before and after therapy, followed by analysis of microbial markers by chromatography-mass spectrometry. **Results.** Against the background of monotherapy in patients of different age groups, there was a positive dynamic in relation to the majority of microbiota indicators, its severity in subgroup A (12–24 years) was statistically more significant ($p < 0.05$). However, the complete normalization of the composition of the facial skin microbiota in both subgroups did not occur. After combination therapy, there was a pronounced positive dynamics and normalization of most indicators of the microbiota of the skin, regardless of age. However, the number of some targeted microorganisms turned out to be slightly higher than normal and after therapy. **Conclusions.** The use of low-dose isotretinoin monotherapy, as well as its combination with broadband incoherent light, does not allow to completely normalize the composition of the microbiota in patients suffering from acne papulo-pustular form of moderate severity, which requires further study and analysis.

Key words: acne, moderate papulo-pustular form, low doses of isotretinoin, method of chromatography-mass spectrometry of microbial markers.

Акне является самым распространенным хроническим кожным заболеванием, которым страдают около 80–90% населения в подростковом возрасте, после 25 лет с этой проблемой могут столкнуться 8–10% людей, после 35 лет до – 3%. У мужчин болезнь носит более тяжелый и распространенный характер, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями [1]. На долю тяжелых форм приходится до 5–14% случаев в общей заболеваемости акне [2]. Варианты тяжелого течения данного заболевания часто сопровождаются возникновением рубцовых кожных изменений,

что является причиной возникновения психоэмоциональных нарушений и обуславливает снижение качества жизни даже в случае наличия легкой и средней степени тяжести заболевания [3].

На развитие и течение дерматоза сильно влияют генетическая предрасположенность, тип и цвет кожи, национальные особенности. Показано, что возникновение тяжелых, длительно протекающих, торпидных форм заболевания составляет около 50% в случае, если ранее болели оба родителя [4]. По современным представлениям, возникновение акне обусловле-

но несколькими взаимосвязанными патогенетическими механизмами [3, 5].

В развитии акне большое значение обусловлено не только такими факторами риска, как андрогенная стимуляция, фолликулярный гиперкератоз, воспаление и активизация *C. acnes*, но и активацией врожденного и адаптивного иммунитета [3, 5, 6]. Важная роль иммуногенеза акне принадлежит интерлейкину-1 (ИЛ-1) и ряду других цитокинов, однако в источниках [7] указывается ряд противоречивых данных об особенностях иммунной системы в процессе развития различных клинических форм акне.

Длительный опыт клинической практики при конглобатных угрях свидетельствует о том, что изотретиноин обладает хорошим профилем безопасности и эффективности [5, 8]. В настоящее время есть опубликованные результаты исследований эффективности минидоз изотретиноина для менее тяжелых форм акне (средней степени тяжести), себореи, психологических проблем [5, 9]. Процесс поиска эффективных схем назначения минидоз изотретиноина для профилактики тяжелых побочных эффектов и повышения комплаентности препарата, в настоящий момент есть весьма перспективное направление при лечении акне.

Целью работы было оценить влияние низких доз системного изотретиноина в монотерапии и комбинации на качественный и количественный состав микробиоты у пациентов с акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести.

Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 78 пациентов с диагнозом папуло-пустулезной формы акне средней степени тяжести. Первая группа состояла из 38 пациентов с диагнозом акне средней степени тяжести. Данная группа подразделялась на две возрастных подгруппы: А (12–24 года; $n = 18$) и В (25–45 лет; $n = 20$). Все пациенты первой группы получали монотерапию в виде системного приема изотретиноина в дозе 0,5–0,7 мг на 1 кг массы тела в сутки в ежедневном режиме приема в течение 6 месяцев. Вторая группа состояла из 40 пациентов, которые также были разделены на две возрастных подгруппы: А (12–24 года; $n = 21$) и В (25–45 лет; $n = 19$). Данная группа получала комбинированную терапию изотретиноином в дозе 0,1–0,3 мг на 1 кг массы тела в сутки в ежедневном режиме приема в течение 6 месяцев в сочетании с фотолечением широкополосным некогерентным светом (длина волны 440–950 нм) раз в 2 недели курсом 4–6 процедур.

Для изучения особенностей качественного и количественного составов микробиоты кожи больных акне у всех пациентов до и после терапии были проведены соскоб и мазок кожи стерильной ватной палочкой

с последующим анализом по методу хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (*Actinomyces spp.*, *Actinomyces viscosus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium histolyticum*, *Corineform CDC-group*, *Nocardia asteroides*, *Pseudonocardia spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Peptostrept anaerob 17642*, *Propionibacterium freundenreihii*, *Propionibacterium acnes*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Micromycetes spp.* [кампестерол], *Micromycetes spp.* [ситостерол]) с помощью хромато-масс-спектрометра АТ 5973 (газовый хроматограф с масс-селективным детектором серийного выпуска; рег. уд. Минздрава РФ № 2001/978).

Метод детектирования микроорганизмов по видоспецифичным высшим жирным кислотам (ЖК) клеточной стенки сходен с генетическим анализом (ПЦР, определение последовательности нуклеотидов 16S РНК и пр.), поскольку состав жирных кислот детерминирован в ДНК и воспроизводится путем репликации участка генома транспортными РНК и последующего синтеза ЖК в митохондриях по матричным РНК. Для реализации метода используется хромато-масс-спектрометрия с мультиионным селективным детектированием структурных ЖК-маркеров микроорганизмов. Суть анализа состоит в прямом извлечении с помощью химической процедуры высших жирных кислот из подлежащего исследованию образца, их разделения на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализа состава в динамическом

режиме на масс-спектрометре.

До начала терапии у пациентов всех четырех подгрупп наблюдались девиации от нормальных значений в основном за счет увеличения количества резидентных, а также ряда транзиторных микроорганизмов и микроскопических грибов ($p < 0,01$ для всех данных) (рис. 1). Особое внимание обращает на себя характерное для всех четырех подгрупп значимое увеличение по сравнению с другими маркерными микроорганизмами количества *Clostridium histolyticum* ($10437,7 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $2396,0 \text{ кл/г} \times 10^5$), *Staphylococcus spp.* ($2049,98 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $398,00 \text{ кл/г} \times 10^5$), *Propionibacterium freundenreichii* ($2500,4 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $552,0 \text{ кл/г} \times 10^5$) а также грибов рода *Candida spp.* ($7571,3 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $3136,0 \text{ кл/г} \times 10^5$) и *Micromycetes spp.* (ситостерол) ($5291,9 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $622,0 \text{ кл/г} \times 10^5$). Эти изменения свидетельствуют о выраженных изменениях в составе микробиоты кожи лица, обусловленных наличием папуло-пустулезных высыпаний при акне. Отдельный интерес вызывает относительно невысокое количество *Propionibacterium acnes* у пациентов во всех подгруппах ($82,2 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $58,0 \text{ кл/г} \times 10^5$).

В подгруппе А1 (12–24 года) на фоне монотерапии (прием изотретиноина в дозе 0,5–0,7 мг на 1 кг массы тела в сутки в ежедневном режиме в течение 6 месяцев) отмечалась положительная динамика в отношении большинства показателей микробиоты. Наиболее выраженное снижение отмечалось среди микроорганизмов *Bacillus*

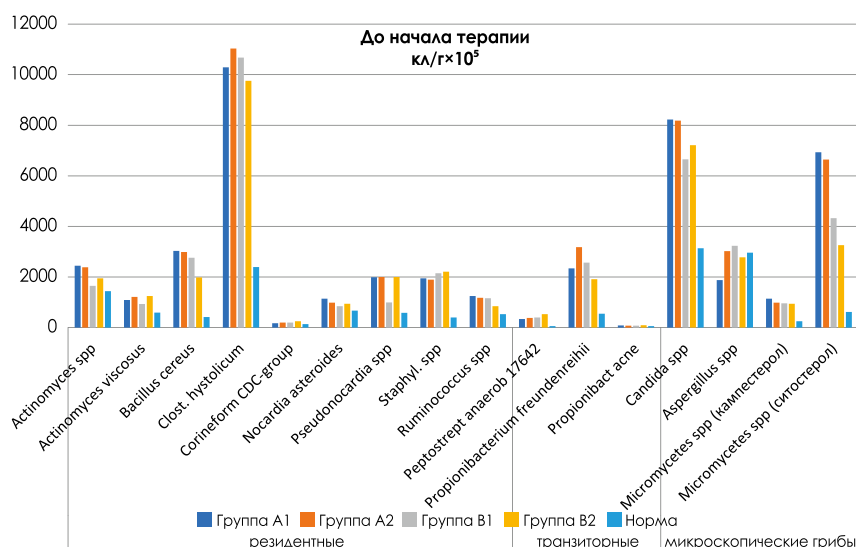


Рисунок 1. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с акне до начала терапии.

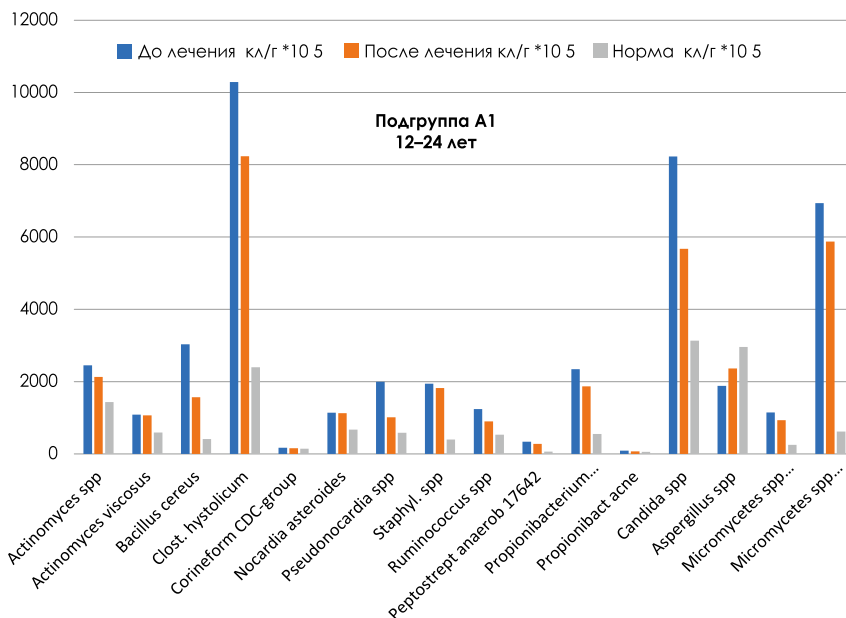


Рисунок 2. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с акне подгруппы A1 (12–24 года) до начала и после терапии стандартными дозами изотретиноина.

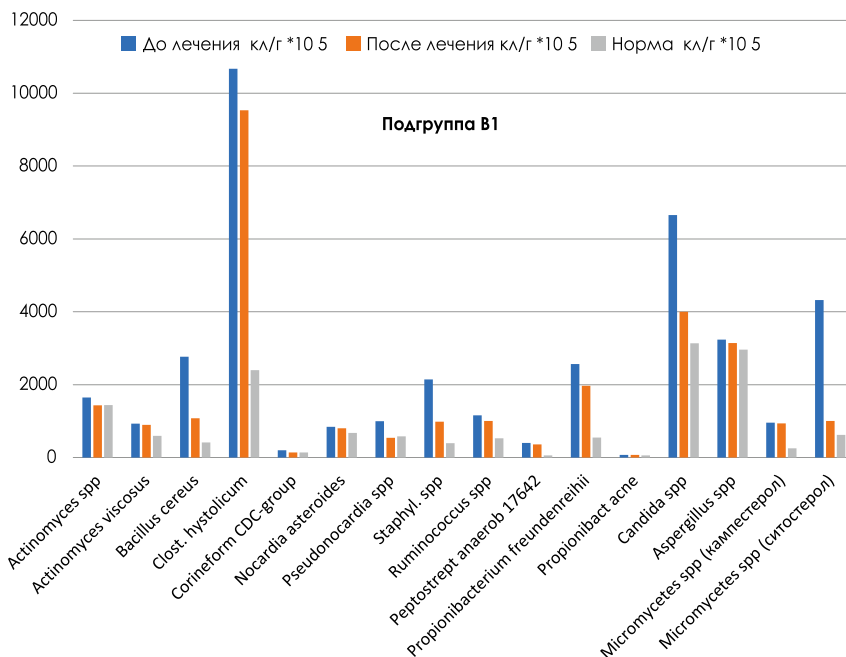


Рисунок 3. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с акне подгруппы B1 (25–45 лет) до начала и после терапии стандартными дозами изотретиноина.

cereus (с 3032,4 до 1568,0 кл/г × 10⁵), *Pseudonocardia spp.* (с 1995,2 до 1013,0 кл/г × 10⁵), микроскопических грибов рода *Candida spp.* (с 8231,2 до 5676,0 кл/г × 10⁵) и *Micromycetes spp.* (ситостерол) (с 6936,6 до 5876,0 кл/г × 10⁵). Несмотря на продемонстрированную положительную динамику, полной нормализации состава микробиоты кожа лица в данной подгруппе не произошло (рис. 2). В подгруппе B1 (25–45 лет) на фоне монотерапии (прием изотретиноина в дозе 0,5–0,7 мг на 1 кг массы тела в сутки в ежедневно в течение

6 месяцев) также присутствовала положительная динамика в отношении большинства показателей микробиоты, однако выраженность ее была меньше, чем в подгруппе A1. В данной подгруппе наиболее выраженное снижение отмечалось среди микроорганизмов *Bacillus cereus* (с 2765 до 1078 кл/г × 10⁵), *Clostridium hystolicum* (с 10673 до 9528 кл/г × 10⁵), *Staphylococcus spp.* (с 2145 до 986 кл/г × 10⁵), микроскопических грибов рода *Candida spp.* (с 6654 до 4001 кл/г × 10⁵) и *Micromycetes spp.* (ситостерол) (с 4324 до 1002 кл/г × 10⁵).

Так же, как и в подгруппе A1, несмотря на продемонстрированную положительную динамику, полной нормализации состава микробиоты кожа лица в данной подгруппе не произошло (рис. 3).

В подгруппе A2 (12–24 года) на фоне комбинированной терапии низкими дозами изотретиноина и широкополосным некогерентным светом отмечались значительная положительная динамика и нормализация большинства показателей микробиоты кожи лица. В данной подгруппе наиболее выраженное снижение отмечалось среди микроорганизмов *Bacillus cereus* (с 2993,1 до 371,0 кл/г × 10⁵), *Clostridium hystolicum* (с 11032 до 1967 кл/г × 10⁵), *Pseudonocardia spp.* (с 2001,2 до 601,0 кл/г × 10⁵), *Propionibacterium freudenreichii* (с 3181 до 543 кл/г × 10⁵). Среди микроскопических грибов также отмечалась выраженная положительная динамика, особенно среди показателей, изначально значительно превышающих нормальные значения: *Candida spp.* (с 8187 до 3123 кл/г × 10⁵) и *Micromycetes spp.* (ситостерол) (с 6645 до 931 кл/г × 10⁵). Стоит отметить, что, несмотря на положительную динамику и нормализацию большинства показателей микрофлоры в данной подгруппе, количество некоторых целевых микроорганизмов оказалось несколько выше нормы и после терапии: *Nocardia asteroides* (снижение с 983 до 847 кл/г × 10⁵ при норме 673 кл/г × 10⁵), *Micromycetes spp.* (ситостерол) (снижение с 6645 до 931 кл/г × 10⁵ при норме 622 кл/г × 10⁵) (рис. 4). Сходная картина наблюдалась и в подгруппе B2 (25–45 лет), где после терапии низкими дозами изотретиноина и широкополосным некогерентным светом отмечались выраженная положительная динамика и нормализация большинства показателей микробиоты кожи лица. В данной подгруппе пациентов наиболее значительно снижалось количество следующих целевых микроорганизмов: *Bacillus cereus* (с 1986 до 645 кл/г × 10⁵), *Clostridium hystolicum* (с 9765 до 1978 кл/г × 10⁵), *Pseudonocardia spp.* (с 2043 до 432 кл/г × 10⁵), *Propionibacterium freudenreichii* (с 1909 до 531 кл/г × 10⁵). Среди микроскопических грибов также присутствовала выраженная положительная динамика, особенно среди показателей, изначально значительно превышающих нормальные значения: *Candida spp.* (с 7213 до 2942 кл/г × 10⁵) и *Micromycetes spp.*

(ситостерол) (с 3262 до 587 кл/г $\times 10^5$). В данной подгруппе, как и в подгруппе A2, несмотря на положительную динамику и нормализацию большинства показателей микрофлоры, количество некоторых таргетных микроорганизмов оказалось несколько выше нормы и после терапии: *Bacillus cereus* продемонстрировал снижение с 1986 до 645 кл/г $\times 10^5$, однако так и не достиг нормальных значений – 414 кл/г $\times 10^5$ (рис. 5).

При изучении состава микробиоты у пациентов с акне выявлено значимое увеличение по сравнению с другими маркерными микроорганизмами количества *Clostridium histolyticum*, *Staphylococcus spp.*, *Propionibacterium freudenreichii*, а также грибов рода *Candida spp.* и *Micromyces spp.* (ситостерол). Эти изменения свидетельствуют о выраженных изменениях в составе микробиоты кожи лица при акне. Интересно, что у пациентов всех групп до лечения обнаружено относительно невысокое количество *Propionibacterium acne*.

На фоне монотерапии (прием изотретиноина в дозе 0,5–0,7 мг на 1 кг массы тела в сутки в ежедневно в течение 6 месяцев) у пациентов разных возрастных групп присутствовала положительная динамика в отношении большинства показателей микробиоты, однако выраженность ее в подгруппе 12–24 лет была статистически более значима ($p < 0,05$). Наиболее выраженное снижение отмечалось среди микроорганизмов *Bacillus cereus*, *Pseudonocardia spp.*, *Clostridium histolyticum*, *Staphylococcus spp.* (микроскопических грибов рода *Candida spp.* и *Micromyces spp.* [ситостерол]). Однако, несмотря на продемонстрированную положительную динамику, полной нормализации состава микробиоты кожа лица в обеих подгруппах не произошло.

После терапии низкими дозами изотретиноина и широкополосным некогерентным светом отмечались выраженная положительная динамика и нормализация большинства показателей микробиоты кожи лица независимо от возраста. Но, несмотря на положительную динамику и нормализацию большинства показателей микрофлоры, количество некоторых таргетных микроорганизмов оказалось несколько выше нормы и после терапии (*Nocardia*

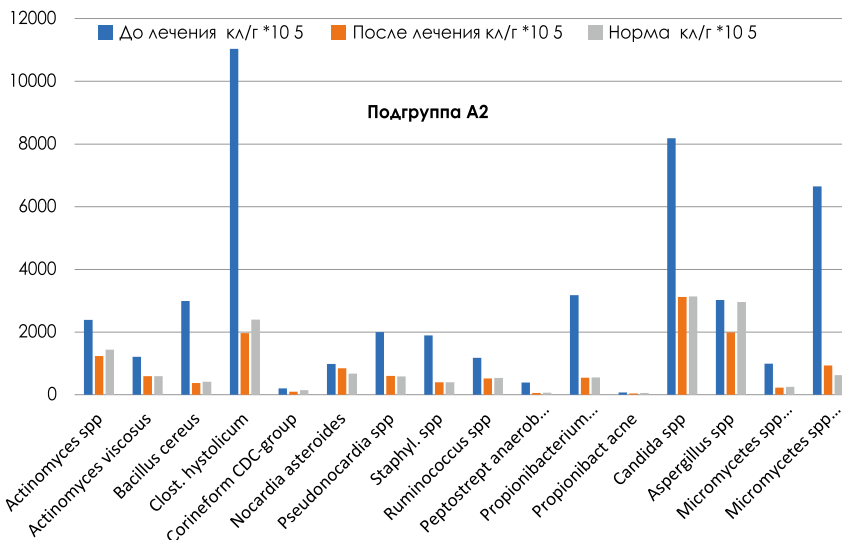


Рисунок 4. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с акне подгруппы A2 (12–24 лет) до начала и после терапии низкими дозами изотретиноина и широкополосным некогерентным светом.

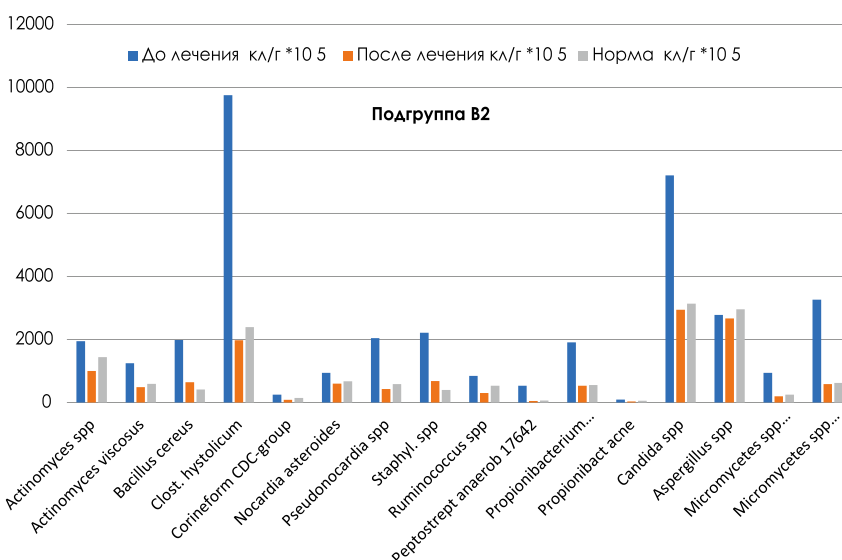


Рисунок 5. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с акне подгруппы B2 (24–45 лет) до начала и после терапии низкими дозами изотретиноина и широкополосным некогерентным светом.

asteroides, *Micromyces spp.* [ситостерол], *Bacillus cereus*).

Таким образом, использование монотерапии низкими дозами изотретиноина, а также комбинации его с широкополосным некогерентным светом не позволяет полностью нормализовать состав микробиоты у пациентов, страдающих акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести, что требует дальнейшего изучения и анализа.

Список литературы

1. Бакулев А. А., Кравченко С. С., Платонова А. Н., Игони И. А. Длительная терапия больных с тяжелым течением акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина. // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 1. С. 81–88.

2. Bhat K. What is new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2011–2012. / K. Bhat, H.C. Williams. // Clinical and Experimental Dermatology. 2014. Vol. 39 (3). P. 273–278.
3. Круглова А. С., Грязева Н. В., Талыбова А. М. Симптоматический постакне: методы профилактики и терапии. Клиническая дерматология и косметология. 2020. 19(5). – С. 622–629.
4. Анисимова М. Ю. Акне (acne vulgaris) с позиции доказательной медицины. // Вестник репродуктивного здоровья. 2010. № 3–4. С. 14–23.
5. Круглова А. С., Грязева Н. В. Сотрет: эффективность монотерапии системным изотретиноином при лечении тяжелых форм акне. Медицинский алфавит. – 2020. – 6 (420). – Том № 1. – С. 36–41.
6. Bergler-Czop B. Pro-inflammatory cytokines in patients with various kinds of acne treated with isotretinoin. / B. Bergler-Czop, L. Brzezińska-Wcisło. // Postępy dermatologii i alergologii. 2014. Vol. 31 (1). P. 21–28.
7. Harvey A. Inflammation and acne: putting the pieces together. / A. Harvey, T.T. Huynh // Journal of drugs in dermatology. 2014. Vol. 13 (4). P. 459–463.
8. Кубанова А. А. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации. / А. А. Кубанова, Е. Р. Аровицкая, Е. В. Соколовский, Е. К. Дворова, Е. И. Фадеева. // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 5. С. 102–114.
9. Масюкова С. А. Клинический опыт лечения акне низкими дозами изотретиноина. / С. А. Масюкова, В. В. Мордовцева, Н. Н. Кошвилю, Э. Г. Санакоева, А. С. Круглова, Ю. П. Соколова. // Клиническая дерматология и венерология. 2014. Т. 12. № 1. С. 68–74.

Для цитирования: Колодий А. А., Грязева Н. В. Оценка влияния низких доз системного изотретиноина в монотерапии и комбинации на качественный и количественный состав микробиоты у пациентов с акне. Медицинский алфавит. 2020; (24): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-38-41>.

For citation: Kolodiy A. A., Gryazeva N. V. Evaluation of low doses effect of systemic isotretinoin in monotherapy and combination on qualitative and quantitative composition of microbiota in patients with acne. Medical alphabet. 2020; (24): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-38-41>.

Профилактика и терапия акнеподобной сыпи у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами рецептора EGFR

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

И. А. Королева, д.м.н., проф. кафедры²

Е. А. Шатохина, к.м.н., доцент кафедры¹

¹Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

²Кафедра клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБВ «Медицинский университет „РЕАВИЗ“», г. Самара

Prevention and therapy of acne-like rash in cancer patients receiving therapy with EGFR receptor inhibitors

L. S. Kruglova, I. A. Korolyova, E. A. Shatokhina

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Samara Medical University 'REAVIZ', Samara; Russia

Резюме

Лекарственная терапия рака стремительно развивается. Успехи, которые были достигнуты в лечении ряда злокачественных опухолей, связаны прежде всего с появлением таргетных противоопухолевых препаратов, в частности ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста EGFR. Наиболее часто среди кожной токсичности ингибиторов EGFR встречается акнеподобная сыпь (у 60–80 % пациентов). Данное нежелательное явление развивается в ранние сроки – первые 2 недели терапии ингибитором EGFR. Диагностика акнеподобной сыпи порой вызывает затруднения, так как по-разному интерпретируется онкологами и дерматологами. Часто акнеподобная сыпь сопровождается субъективными симптомами в виде болезненности и зуда. Кожная токсичность негативно влияет на качество жизни пациентов, включая их физическое, психологическое самочувствие, эмоциональную и социальную адаптацию, может приводить к редукции дозы или отмене терапии ингибиторами EGFR. На сегодняшний день существуют данные о взаимосвязи между степенью выраженности кожной токсичности и эффективностью терапии ингибиторами EGFR, что отмечено в ряде исследований. Таким образом, профилактика и своевременная терапия дерматологических нежелательных явлений являются актуальной проблемой, так как в итоге влияют на прогноз противоопухолевого лечения. В настоящей статье рассмотрены современные рекомендации по профилактике и лечению акнеподобной сыпи, возникающей на фоне лечения ингибиторами EGFR. Авторы описывают собственный клинический случай ведения пациента с акнеподобной сыпью на фоне лечения панитумумабом – моноклональными антителами к EGFR.

Ключевые слова: ингибиторы EGFR, кожная токсическая реакция, акнеподобная сыпь, профилактика, терапия.

Summary

Cancer chemotherapy advanced dramatically. The success in the management of a broad spectrum of malignancies was achieved due to the development of targeted chemotherapeutic drugs, such as inhibitors of the epidermal growth factor receptor (iEGFR). The most common dermatologic side effect of iEGFR therapy is an acneiform rash that occurs in 60–80 % of patients. This adverse event develops during the first 2 weeks of treatment with iEGFR. Diagnostics of acneiform rash may be complicated because of different interpretations by oncologists and dermatologists. Acneiform rash is frequently associated with pain and itch. Skin toxicity affects a patient's quality of life, including physical and psychological well-being, emotional and social adaptation, may lead to dose reduction and iEGFR discontinuation. The degree of acneiform rash correlates with an iEGFR effectiveness, which is currently confirmed by different data. Thus, the prevention and prompt management of dermatologic adverse events is a pressing issue because they influence the anti-cancer treatment prognosis. This article reviews the current recommendations on the prevention and management of iEGFR associated acneiform rash. The authors present their own clinical case of a patient with acneiform rash during panitumumab (monoclonal antibody against EGFR) therapy.

Key words: EGFR inhibitors, skin toxic reaction, acneiform rash, prevention, therapy.

Эпидемиология и клиническая картина акнеподобной сыпи у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR

Лекарственная терапия рака стремительно развивается. Успехи, которые были достигнуты в лечении ряда злокачественных опухолей, связаны прежде всего с появлением таргетных противоопухолевых препаратов. Таргетная терапия (target – цель) предусматривает воздействие

на конкретную мишень, имеющую доказанное значение для опухоли, чаще всего эти рецепторы находятся на поверхности опухолевых клеток. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является рецепторной тирозинкиназой и гиперэкспрессирован в клетках различных злокачественных опухолей (рак толстой кишки, немелкоклеточный рак легкого). Специфические лиганды – эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста

(TGF-α), – связываются с экстрацеллюлярным доменом рецептора и запускают два пути передачи сигнала в ядро клетки: Ras-Raf-MEK-MAPK (регулирует пролиферацию клетки, инвазию и метастазирование) и PI3K-Akt (блокирует апоптоз опухолевой клетки). Анти-EGFR препараты, блокируя связывание EGFR с лигандами, подавляют рост опухоли.

Благодаря появлению новых классов противоопухолевой терапии изменился прогноз в отношении

Таблица 1

Частота дерматологической токсичности препаратов антиEGFR терапии [3]

Препарат	Частота возникновения акнеподобной сыпи, %	Частота возникновения акнеподобной сыпи 3–4 степени тяжести, %
Цетуксимаб	70–90	10
Панитумумаб	70–90	10
Эрлотиниб	49–80	5–9
Гефитиниб	37–66	2–3
Афатиниб	89,1	16,2
Вандетаниб	46,1%	3,5
Лапатиниб	28–45	Редко

Таблица 2

Частота дерматологической токсичности, по данным исследований III фазы эффективности антиEGFR терапии при опухолях ЖКТ [4]

НЯ, % пациентов	АнтиEGFR + химиотерапия, %	Только химиотерапия, %
Изменения со стороны кожи (объединенные данные)	77–96	15–70
Сыпь	44–85	5–13
Акнеподобная сыпь	75–89	3–14
Изменения со стороны ногтей	30–47	3–13
Паронихия	9–37	0–9
Мукозиты	35–54	15–36

многих онкологических заболеваний, при этом повышение выживаемости приводит к увеличению количества больных, испытывающих последствия самого противоопухолевого лечения. Рецептор EGFR экспрессирован не только на клетках опухоли, но и на здоровых клетках кожи (кератиноцитах, клетках сальных желез, волосяных фолликулов). Ингибиторы EGFR вызывают кожную токсичность, которая является их неотъемлемым класс-специфичным нежелательным действием. Как правило, это касается прогнозируемых нежелательных явлений и подразумевает междисциплинарный подход в тактике ведения таких пациентов.

Наиболее часто среди кожной токсичности ингибиторов EGFR встречается акнеподобная сыпь (до 60–80% пациентов), которая развивается в ранние сроки – первые 2 недели [1, 2] (табл. 1).

Частота кожных токсических реакций выше при комбинации ингибиторов EGFR и химиотерапии. Так, по данным исследований III фазы эффективности анти-EGFR терапии при опухолях ЖКТ кожная токсичность наблюдалась у 77–96% пациентов, при этом акнеподобная сыпь отмечалась у 75–89% (табл. 2).

Диагностика акнеподобной сыпи порой вызывает затруднения, так как по-разному интерпретируется онкологами и дерматологами. Часто фолликулит, ассоциированный с использованием ингибиторов EGFR, онкологи описывают как сыпь, дерматологи – как акне, встречается множество промежуточных терминов «акнеподобная сыпь», «акневидная фолликулярная сыпь», «макулопапулезная сыпь», «мономорфные пустулы», «мономорфные эритематозные макулопапулы», «фолликулярные папулы

и пустулы» [5, 6]. Мнение авторов статьи по терминологии сходится в отношении акнеподобной сыпи.

В клинической картине акнеподобной сыпи преобладают папулы, пустулы, в то же время присутствует и сосудистый компонент (эритематозный фон), локализация – типичная для акне (редко высыпания могут распространяться по всему телу), разрешение элементов не сопровождается формированием атрофических рубцов даже при тяжелой степени тяжести [2]. Часто акнеподобная сыпь сопровождается субъективными симптомами в виде болезненности и зуда [7]. Течение данной кожной токсической реакции напрямую коррелирует с инфузией препарата моноклональных анти-тел – ухудшение возможно после

каждой инфузии и регресс в течение нескольких недель после прекращения терапии [8].

Согласно общепринятой классификации принято выделять четыре степени тяжести (табл. 3).

Экспрессия EGFR, его роль в физиологии кожи и патогенезе кожной токсической реакции

Механизм развития акнеподобной сыпи при лечении ингибиторами рецептора EGFR обусловлен аффинностью препаратов к рецепторам, находящимся на клетках различных структур кожи. EGFR экспрессируется на поверхности клеток эпидермиса и фолликулярных кератиноцитов, клеток эпителия сальных желез, клеток эпителия эккринных потовых желез, антиген-презенти-

Таблица 3

Степени выраженности акнеподобной сыпи NCI-CTCAE 4.03 [8]

I степень	II степень	III степень	IV степень
Папулы и (или) пустулы, поражение тела менее 10%; сопровождается (не сопровождается) кожным зудом или болезненностью	Папулы и (или) пустулы; поражение тела 10–30%; сопровождается (не сопровождается) кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и (или) пустулы; поражение тела более 30%; сопровождается (не сопровождается) кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и (или) пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения внутривенной антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

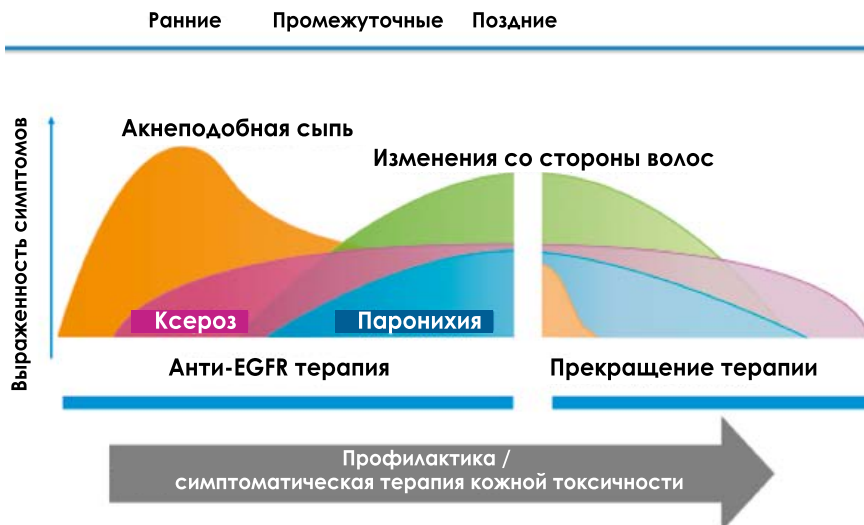


Рисунок 1. Кожные токсические реакции, развивающиеся на фоне ингибирования EGFR.

рующих дендритных клеток, клеток соединительной ткани. Сигнальный путь EGFR участвует в регулировании пролиферации клеток эпителия, эндотелия и фибробластов, хемотаксиса, играет важную роль в обменных и восстановительных процессах. Специфически связываясь с рецепторами на поверхности клеточных мембран, EGF стимулирует таксис противовоспалительных цитокинов клеток и дифференциацию восстанавливающихся клеток, что способствует быстрому и полноценному заживлению ран [9].

Последствия ингибирования EGFR в базальных кератиноцитах: лейкоцитарная инфильтрация; привлечение таких воспалительных элементов, как нейтрофилы и лимфоциты; выброс ферментов, повреждающих ткани; подавление роста клеток; преждевременная пролиферация и апоптоз базальных кератиноцитов, приводящие к гибели клеток; уменьшение толщины эпидермиса; истончение рогового слоя и патологическая дифференциация клеток; повышение восприимчивости к инфекции. В развитии дерматологической токсичности лежит асептическое воспаление. Таким образом, ингибирование EGFR приводит к лейкоцитарной инфильтрации, уменьшению толщины эпидермиса, истончению рогового слоя за счет подавления роста клеток, нарушения пролиферации кератиноцитов и повышенного синтеза провоспа-

лительных цитокинов и повреждающих тканевых ферментов.

В зависимости от временного фактора выделяют раннюю кожную токсичность (акнеподобная сыпь) и позднюю (ксероз, поражение ногтей, волос, слизистых оболочек), при этом механизм их формирования идентичен и отражает длительность действия этиологического фактора (ингибирование EGFR).

Профилактика и лечение акнеподобной кожной токсической реакции

Кожная токсичность негативно влияет на качество жизни пациентов, включая их физическое, психологическое самочувствие, эмоциональную и социальную адаптацию [10]. Пациенты могут испытывать тревогу, разочарование, депрессию, что ограничивает их социальную активность. Кожная токсичность может приводить к редукции дозы или отмене терапии ингибиторами EGFR [7], тем самым ставя под угрозу противоопухолевую эффективность лечения.

Согласно результатам опроса практикующих онкологов США ($n = 110$) с целью оценки влияния кожной токсичности ингибиторов EGFR:

- 32 % онкологов прекращают анти-EGFR терапию;
- 76 % онкологов пропускают дозу ингибитора EGFR (перерыв в лечении);

- 60 % онкологов редуцируют дозу ингибитора EGFR на 10–50 % [7].

На сегодняшний день существуют данные о взаимосвязи между степенью выраженностью кожной токсичности и эффективностью терапии ингибиторами EGFR [8]. Так, по результатам подгрупповых анализов регистрационных исследований с панитумумабом, степень выраженности кожной сыпи коррелирует с увеличением эффективности терапии, общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования болезни [5, 11]. Поэтому профилактика и своевременная симптоматическая терапия проявлений кожной токсичности являются актуальной проблемой, так как в итоге влияют на прогноз противоопухолевого лечения.

Общие рекомендации по профилактике кожной токсической реакции касаются защиты от солнечного излучения, увлажнения кожи, ограничительного режима и включают ношение хлопчатобумажного белья, удобной обуви, головных уборов, отказ от электробритв (для мужчин) и макияжа (для женщин), ограничение пребывания на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции, нанесение солнцезащитных и увлажняющих кожу средств регулярно и длительно, щадящий режим во избежание травматизации, ограничение контакта с агрессивными химикатами.

Первичная медикаментозная профилактическая терапия начинается накануне или в день введения таргетного препарата. Первичную медикаментозную профилактику назначает врач (онколог или дерматолог). Цель: предупреждение (профилактика), уменьшение частоты и степени выраженности симптомов; улучшение качества жизни. Профилактические мероприятия включают увлажнение кожи, использование солнцезащитных кремов, системного антибиотика и топического глюкокортикостероида (табл. 4).

Данные международных исследований свидетельствуют о пользе медикаментозного профилактиче-

Таблица 4
Профилактическая медикаментозная терапия акнеподобной сыпи [3]

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	–	Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно
Кортикостероид для местного применения	Гидрокортизоновая мазь (1%)	Наносить перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь (площадь не более 20% поверхности тела)
Солнцезащитный крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF > 20, PPD > 1/3 SPF	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весны–осени
Системные антибиотики	Доксициклин (капсулы 100 мг*) Миноциклин (100 мг) Тетрациклин (500 мг)	Принимать раз в сутки Принимать раз в сутки или 50 мг 2 раза в сутки Принимать 2 раза в сутки

Примечание: * – доксициклин наиболее часто назначают для профилактики акнеподобной сыпи при проведении терапии панитумумабом. Длительный прием доксициклина хорошо переносится, но до начала приема пациент должен быть проинформирован о возможных нежелательных явлениях.

ского лечения, которое снижает степень выраженности всех проявлений кожной токсичности у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR. Исследования III фазы демонстрируют, что назначение антибиотиков тетрациклинового ряда, фотозащиты, увлажняющих средств и гидрокортизона уменьшает тяжесть папулезно-пустулезной сыпи [1]. Режим профилактической терапии кожной токсичности хорошо переносится, а частота кожной токсичности II и выше степени в течение 6 недель лечения уменьшается на более чем 50% в группе профилактики по сравнению с группой реактивного лечения в ответ на появление симптомов [1]. По данным других авторов, схема профилактической терапии, включающая миноциклин (100 мг в день), увлажнение (дважды в день), использование фотозащитного средства с SPF $\geq$ 25 перед выходом на улицу и топический стероид (гидрокортизоновая мазь 0,5%) в течение 1–8 недель с первого дня противоопухолевой терапии пани-тумумабом снижает кумулятивную частоту кожной сыпи II и выше степени в три раза [12].

При развитии акнеподобной сыпи проводится лечение в соответствии со степенью тяжести на фоне продолжения соблюдения общих рекомендаций (защита от солнечного излучения, увлажнение кожи, ограничительный режим) (табл. 5). Цель симптоматической терапии кожной токсичности:

- предотвратить развитие тяжелой степени тяжести;

Таблица 5
Препараты для терапии акнеподобной сыпи

Категория средств	Препарат
Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина (при сыпи всех степеней, при выраженном отеке и зуде)	Пимекролимус крем (1,0%)
	Такролимус мазь (0,1%)
Топический кортикостероид + антибактериальное вещество (при сыпи всех степеней, при выраженном отеке и зуде)	Бетаметазон + фузидовая кислота
Кортикостероид для системного применения (при выраженном зуде)	Бетаметазона динатрия фосфат раствор (1 мл) (0,0053 г бетаметазона динатрия фосфата)
Местные антибактериальные средства (при сыпи I–II степени)	Метронидазол крем (1,0%)
	Клиндамицин (гель для наружного применения; в 1 г геля – 10 мг клиндамицина)
	Эритромицин и ацетат цинка Порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплекте с растворителем
	Бензоила пероксид гель (2,5%, 5,0%)
	Эритромициновая мазь (10 000 ЕД в 1 г)
Местные антибактериальные средства (при сыпи III–IV степени)*	Бацитрацин и неомицин мазь 250 (5 000 ЕД бацитрацина в 1 г)
	Мупироцин мазь (2,0%)
	Доксициклин капсулы (100 мг)
Системные антибактериальные средства (при сыпи III–IV степени)**	Доксициклин капсулы (100 мг)
Комбинированный кортикостероид для местного применения	Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем

- сохранить качество жизни больных;
- сохранить оптимальный дозовый режим химиотерапии.

Следует отметить, что ни профилактическое, ни симптоматическое лечение кожной токсичности не оказывают влияние на противоопухолевую эффективность [13].

Таким образом, акнеподобная сыпь, в дебюте являясь асептиче-

ским процессом с последующим вкладом в патогенез вторичной инфекции, по сути, результат механизма действия таргетного препарата. Симптоматическое лечение должно назначаться с учетом степени тяжести и в наиболее ранние сроки. Если пациент получает профилактическую терапию, может понадобиться как коррекция дозы системного препарата, так и назначение



Рисунок 2. Пациент В. до начала терапии акнеподобной сыпи.



Рисунок 3. Пациент В. через 7 дней сопроводительной терапии акнеподобной сыпи.

дополнительных препаратов [14]. Перспективным является применение противовоспалительной терапии, в том числе комбинированных топических препаратов, в состав которых входят кортикостероид и антибактериальное вещество [15].

Клинический пример

Пациент В., 63 лет, с октября 2018 года начал терять в весе (11–12 кг за 3 месяца), при магнитно-резонансной томографии органов малого таза выявлено новообразование в прямой кишке на уровне ректосигмоидного отдела, по результату диагностической биопсии поставлен диагноз «рак прямой кишки». При компьютерной томографии органов брюшной полости обнаружены метастазы в печень. Учитывая отсутствие мутаций в генах *NRAS*, *KRAS*, *BRAF*, пациенту назначен курс химиотерапии в режиме FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м², кальция фолиат 400 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² и 46-часовая инфузия 5-фторурацила 2400 мг/м²) с добавлением инфузий таргетного препарата панитумумаб 6 мг/кг раз в 2 недели.

На 4-й день после первого введения панитумумаба (460 мг) появилось покраснение лица, преимущественно в области носа, через 2 недели после второй инфузии панитумумаба на фоне эритемы возникли высыпания в виде папул и пустул (рис. 2) с распространением на кожу себорейных зон (лицо, волосистая

часть головы, грудь, спина). Кожная токсичность в виде акнеподобной сыпи соответствовала II степени тяжести. Использование 1 %-ной гидрокортизоновой мази было неэффективно. Высыпания усиливались после каждой следующей инфузии панитумумаба. При обращении к дерматологу был назначен курс сопроводительной терапии, включающий доксициклин 100 мг два раза в сутки 6 недель, наружно крем фузидокорт (бетаметазона дипропионат + фузидовая кислота) два раза в сутки 7 дней, далее крем гидрокортизона ацетат 1 % раз в сутки 7 дней, затем такролимус (мазь) 0,1 % раз в сутки. Проведение лечения по данной схеме позволило быстро купировать проявления акнеподобной сыпи через 7 дней (рис. 3), поддерживать достигнутый результат и продолжить противоопухолевое лечение без модификации его режима.

Выводы

Кожная токсическая реакция, прежде всего акнеподобная сыпь, является класс-опосредованным эффектом таргетной анти-EGFR-терапии и не является аллергической реакцией на препарат. Анти-EGFR-терапия не должна прекращаться (поскольку отсутствует аллергия на препарат), при этом необходима сопроводительная терапия на протяжении всего периода лечения ингибиторами EGFR. Профилактическое лечение (до введения препарата)

снижает степень выраженности всех проявлений кожной токсичности. На фоне адекватной симптоматической терапии кожной токсичности редукция дозы или перерыв в лечении ингибиторами EGFR требуются очень редко.

Список литературы

1. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support. Care Cancer*. 2011. 19 (8), 1079–1095.
2. Burtness B, Anadkat M, Basti S et al. NCCN Task Force report: management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J. Natl Compr. Cancer Netw*. 2009. 7 (Suppl. 1), S5–S21; quiz S22–S24.
3. Королева И. А., Болотина Л. В., Гладков О. А., Горбунова В. А., Круглова Л. С., Манзюк Л. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*, 2018 (том 8). С. 564–574.
4. Hofheinz RD, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 114: 102–113.
5. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol*. 2005. 23 (22): 5235–5246.
6. Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *The Oncologist*. 2005. 10 (5): 345–356.
7. Boone SL, Rademaker A, Liu D et al. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology*. 2007. 72 (3–4): 152–159.
8. Segal S, Chiriacu G, Lemmens L et al. Skin toxicities of targeted therapies. 2009. *Eur J Cancer* 45 (Suppl 1): 295–308.
9. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Oncol*. 2005; 23: 5235–46.
10. Balagula Y, et al. *Int J Dermatol* 2011; 50: 129–46. Wagner LJ, Lacouture ME. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21 (Suppl 5): 34–6.
11. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (13): 1658–1664.
12. Kobayashi Y., Komatsu Y., Yuki S. et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSSG1001 study; J-STEPP. *Future Oncol* 2015; 11: 617–27.
13. Mitchell EP, et al. STEPP trial: best overall response and PFS in WT KRAS exon 2 subgroup. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 18): abstract CRA4027 (and poster).
14. Шатохина Е. А., Круглова Л. С. Акнеподобная сыпь – кожная токсическая реакция на применение ингибиторов EGFR // *Опухоли головы и шеи*. 2018. Т. 8, № 4. С. 48–55.
15. Шатохина Е. А., Круглова Л. С., Полонская А. С., Носикова П. Г. Акнеподобная сыпь – дерматологическое нежелательное явление терапии моноклональными антителами к EGFR // *Фарматека*. 2020. Т. 27. № 8. С. 56–60.

Для цитирования: Круглова Л. С., Королева И. А., Шатохина Е. А. Профилактика и терапия акнеподобной сыпи у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами рецептора EGFR. *Медицинский алфавит*. 2020; (24): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-42-46>.

For citation: Kruglova L. S., Korolyova I. A., Shatokhina E. A. Prevention and therapy of acne-like rash in cancer patients receiving therapy with EGFR receptor inhibitors. *Medical alphabet*. 2020; (24): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-42-46>.



Вектибикс СИЛА
(панитумумаб) ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ
ТЕРАПИИ

Если эффективность лечения в 1-й линии терапии пациентов с мКРР с генами RAS дикого типа имеет значение!

Вектибикс в сочетании с FOLFOX или FOLFIRI демонстрирует общую выживаемость ≥ 40 месяцев у пациентов различных подгрупп¹⁻⁵

Вектибикс демонстрирует устойчивый показатель раннего уменьшения опухоли (ETS) у большинства пациентов, что дает шанс на резекцию и отсрочку проявления болезни⁶

FOLFOX – химиотерапевтический режим, включающий 5-фторурацил, лейковорин и оксалиплатин. FOLFIRI – химиотерапевтический режим, включающий 5-фторурацил, лейковорин, иринотекан; мКРР – метастатический колоректальный рак.

1. Peeters M et al. Impact of Post-Progression Anti-Vascular Endothelial Growth Factor-Containing Therapy on Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Data from the Prime Study. Markers in Cancer - A joint meeting by ASCO, EORTC and NCI; Brussels, Belgium; 7-9 November 2013. Poster MC13-0024. 2. Peeters M et al. Resection Rates and Survival in Patients with Wild-Type KRAS/NRAS Metastatic Colorectal Cancer and Liver Metastases: Data from the Prime Study. Markers in Cancer - A joint meeting by ASCO, EORTC and NCI; Brussels, Belgium; 7-9 November 2013. Poster MC13-0022. 3. Boeckx N, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. Ann Oncol. 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx119. 4. Carrato A, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). Eur J Cancer. 2017;81:191-202. 5. Taieb J, et al. Exploratory analyses assessing the impact of early tumour shrinkage and depth of response on survival outcomes in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving treatment in three randomised panitumumab trials. J Cancer Res Clin Oncol. 2017. doi: 10.1007/s00432-017-2534-z. 6. Rivera F et al. Final analysis of the randomized PEAK trial: overall survival and tumor responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. Int J Colorectal Dis. 2017;32(8):1179-1190. doi: 10.1007/s00384-017-2800-1. Epub 2017 Apr 19.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ЛСР-007740/09

Показания к применению: Лечение метастатического колоректального рака (мКРР) у взрослых пациентов с генами RAS дикого типа в опухоли: в качестве первой линии терапии в комбинации с режимами, содержащими фторурацил, кальция фолиат и оксалиплатин (FOLFOX) или фторурацил, кальция фолинат и иринотекан (FOLFIRI); в качестве второй линии терапии в комбинации с режимом, содержащим фторурацил, кальция фолиат и иринотекан (FOLFIRI) у пациентов, получавших ранее химиотерапию первой линии на основе фторпиримидина (исключая иринотекан); в качестве монотерапии при неэффективности режимов химиотерапии на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана

На основании распоряжения Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 года № 2323-р препарат панитумумаб вошел в перечень ЖНВЛП и ОНЛП. Документ вступает в силу с 01 января 2018 года.

Номер материала: RU-VBX-1020-00010. Дата подготовки материала: октябрь 2020.

ООО «Амджен»:
123112, Москва,
Пресненская наб., д. 8, стр. 1, эт. 7
Тел.: +7 (495) 745-04-78
Факс: +7 (499) 995-19-65

AMGEN®

Вопросы переключения терапии при ускользании эффекта биологических генно-инженерных препаратов

Л. С. Круглова, д.м.н., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹

А. А. Хотко, к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части²

М. Ю. Помазанова, зав. женским стационарным отделением²

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

²ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Issues of switching therapy when effect of biological genetically engineered drugs escapes

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

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar; Russia

Резюме

Эффект «ускользания» или вторичная неэффективность генно-инженерных биопрепаратов (ГИБП) определяет смену тактики ведения пациентов, в том числе переключение на другой генно-инженерный препарат. В клинической практике это довольно сложная задача, которая прежде всего касается выбора последующего препарата. Решение проблемы вторичной неэффективности может быть достигнуто, например, при переключении на ГИБП с иным механизмом действия. В исследовании VOYAGE 1 у 73% пациентов, не достигших ответа на фоне 48-недельной терапии адалимумабом, отмечалось достижение ответа PASI 90 к 100-й неделе после переключения на терапию гуселькумабом. В исследовании VOYAGE 2 75 и 43% пациентов достигли PASI 90 и 100 к 100-й неделе после переключения на терапию гуселькумабом с адалимумабом при его неэффективности к 28-й неделе. В исследовании NAVIGATE прирост эффективности у пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб при переключении их на терапию гуселькумабом составил 27% ($p < 0,001$) при оценке доли пациентов, достигших PASI 90 к 52-й неделе терапии. Таким образом, данные клинических исследований позволяют рекомендовать гуселькумаб в качестве препарата выбора при эффекте «ускользания» или недостаточной эффективности ГИБП других классов. Опыт применения гуселькумаба в реальной клинической практике показал его высокую эффективность у пациентов с эффектом «ускользания» анти-ФНО-а и анти-ИЛ-17 – препаратов.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, генно-инженерные препараты, интерлейкин-23, гуселькумаб, эффект ускользания.

Summary

The escape effect or secondary ineffectiveness of genetically engineered bio-drugs GEBD determines the change in patient management tactics, including switching to another genetically engineered drug. In clinical practice, this is a rather difficult task, which primarily concerns the choice of the next drug. The solution to the problem of secondary inefficiency can be achieved, for example, by switching to a GIBP with a different mechanism of action. In the VOYAGE 1, 73% of patients who did not respond to 48 weeks of adalimumab therapy achieved a PASI response of 90 by the 100th weeks after switching to guselkumab therapy. In the VOYAGE 2 study, 75 and 43% of patients achieved PASI 90 and 100 at week 100 after switching to guselkumab therapy from adalimumab with failure at 28 weeks. In the NAVIGATE study, the increase in efficacy in patients with an insufficient response to ustekinumab when switching to guselkumab therapy was 27% ($p < 0.001$) when assessing the proportion of patients who achieved PASI 90 by 52nd weeks of therapy. Thus, the data of clinical trials make it possible to recommend guselkumab as the drug of choice in the case of the “escape” effect or insufficient effectiveness of GEBDs of other classes. The experience of using guselkumab in real clinical practice has shown its high efficiency in patients with the «escape effect» of anti-TNF- α and anti-IL-17 drugs.

Key words: psoriasis vulgaris, genetically engineered drugs, interleukin-23, guselkumab, escape effect.

Введение

На современном этапе развития медицинской науки псориаз рассматривается как хроническое системное воспалительное заболевание с поражением кожи, ассоциацией с коморбидной патологией и выраженным отрицательным влиянием на качество жизни пациентов. Распространенность псориаза в среднем составляет от 2 до 4% населения планеты [1, 2].

Патогенез псориаза является результатом генетически детерминированного aberrантного иммунного ответа в коже, опосредованного цитокинами в ответ на действие различных триггеров (стресс, травма, инфекция и прием препаратов) [2]. Активация Т-лимфоцитов предшествует нару-

шению пролиферации кератиноцитов и акантозу, однако в дальнейшем миграция Т-клеток из дермы в эпидермис связана с синтезом цитокинов кератиноцитами [1, 2]. Важность интраэпидермальных Т-клеток была подтверждена тем, что антитела к VLA-1 рецептору, экспрессируются исключительно на интраэпидермальных Т-клетках [2, 3]. Иммуноопосредованные воспалительные реакции, связанные с псориазом кожи часто сопровождаются поражением суставов (псориатический артрит, ПсА) и возможно с рядом соматических заболеваний, включая кардиоваскулярные заболевания, метаболический синдром (ожирение, гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет), хронические заболевания почек, за-

болевания органов ЖКТ, аффективные расстройства и злокачественные новообразования [2, 3]. Данные состояния рассматриваются как коморбидности псориаза и оказывают влияние как на течение, так и на выбор терапии. ПсА встречается, по данным различных авторов, у 30–40% пациентов с псориазом [4, 5]. Клиническая картина ПсА включает проявления периферического артрита, дактилиты, энтезиты, поражения осевого скелета (спондилит и/или сакроилеит), в ряде случаев у одного пациента может встречаться несколько клинических форм ПсА [5]. В связи с этими данными активно изучается вопрос возможности раннего назначения таргетных препаратов, эффективных не только в отношении кожных вы-

Таблица

Уровень соглашения по основным вопросам стратегии T2T [7]

Положение	Уровень соглашения, %
Стратегия T2T (лечение до достижения терапевтических целей) является приемлемой реальной практикой	90,9
Оценка DLQI необходима как терапевтическая цель только в случае абсолютного значения PASI > 3, PGA > 0/1	72,7
Активность заболевания рассматривается как минимальная только при достижении DLQI 0/1 независимо от клинического ответа	90,9
Дезэскалация (редукция) биологической терапии показана пациентам с полным или почти полным ответом (PGA 0/1; PASI 90; PASI < 2–3)	100,0
Критерии для возвращения к начальной дозе после де-эскалации: абсолютный индекс PASI ≥ 5 и потеря ответа PASI 75	72,7
Переключение на другой ГИБП является предпочтительной стратегией в сравнении с интенсификацией дозы и кратностью введения в случае недостаточного ответа на терапию	72,7
Увеличение дозы и частоты введения биологического препарата является адекватной стратегией в клинической практике в случае недостаточного ответа на лечение	81,8
Добавление традиционной терапии к биологической терапии (комбинация) предпочтительнее интенсификации дозы и режима введения биологической терапии при недостаточном ответе на лечение	81,8

сыпаний, но и проявлений ПсА, в том числе и на доклинической стадии заболевания, что может рассматриваться как вторичная профилактика [6].

При псориазе выбор метода терапии проводится с учетом степени тяжести, локализации поражения, значимых сопутствующих заболеваний (коморбидностей), эффективности предыдущих методов, комплаентности [2]. За последнее десятилетие благодаря появлению биологических генно-инженерных препаратов существенно улучшилась эффективность лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, поменялись взгляды на возможности достижения конечных целей (чистая и практически чистая кожа) и долгосрочного контроля над заболеванием. Ведущие специалисты сходятся во мнении, что концепция «лечение до цели» работает при снижении PASI на 90 и 100% или до достижения показателя дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) ≤ 5 баллов (см. табл.). Концепция T2T включает и вопросы повышения эффективности применения ГИБП, в основном за счет изменения режима введения и дозы препарата, а также возможности использования комбинированных с ГИБП методов (метотрексат, УФВ-фототерапия 311 нм, топический препарат кальципотриол + бетаметазон, возможно, малые молекулы).

Согласно российским клиническим рекомендациям [8] генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) показаны при среднетяжелом и тяжелом бляшечном псориазе, в случаях, если системные иммуносупрессоры или фототерапия оказываются недостаточно эффективными либо у пациента развивается непереносимость или имеются противопоказания к их применению. На сегодняшний день по показаниям «бляшечный псориаз» на территории РФ зарегистрированы 11 препаратов четырех классов ГИБП с различным механизмом действия: ингибиторы фактора некроза опухоли (анти-ФНО-α), ингибиторы интерлейкина-17 (анти-ИЛ-17), ингибитор интерлейкинов -12,-23 (анти-ИЛ-12/23), ингибиторы интерлейкина-23 (анти-ИЛ-23) [8].

Представитель нового класса ГИБП гуселькумаб – это моноклональное человеческое антитело типа IgG1λ, кото-

рое селективно связывается с белком интерлейкина-23 (ИЛ-23) с высокой специфичностью и аффинностью. ИЛ-23 – регуляторный цитокин, который влияет на дифференцировку, распространение и жизнеспособность субпопуляций Т-клеток (например, Th17 и Tc17) и незрелых субпопуляций иммунокомпетентных клеток, являющихся источником эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22, способствующих развитию воспалительных заболеваний и играющих ключевую роль при псориазе. В исследованиях было показано, что селективная блокада ИЛ-23 нормализует выработку данных цитокинов [9]. Клинические эффекты гуселькумаба при бляшечном псориазе связаны с блокадой цитокинового пути ИЛ-23 [9, 10].

По данным клинических исследований, гуселькумаб обладает рядом преимуществ: более высокой эффективностью в сравнении с ингибиторами ФНО-α, устекинумабом и секукинумабом, благоприятным профилем безопасности и минимальной иммуногенностью [11–14].

Применение препарата гуселькумаб позволяет достичь полного (PASI 100) и почти полного (PASI 90) очищения кожи уже к 16-й неделе от начала терапии у 37,4 и 73,3% пациентов соответственно, с последующим нарастанием доли пациентов с чистой и почти чистой кожей к 24-й неделе до 44,4 и 80,2% соответственно и удержанием достигнутых показате-

телей эффективности в течение 3 лет на уровне у 51,7 и 84,0% пациентов соответственно [13–15].

В последнее время важным параметром, отражающим долгосрочную терапевтическую эффективность в условиях реальной клинической практики, стал показатель «выживаемости» терапии, который определяется как совокупность клинической эффективности, безопасности препарата и приверженности пациента. По данным клинических исследований, применение гуселькумаба обеспечивает длительный и стойкий эффект. Так, достижение PASI90 и PASI100 на 1-м, 2-м, 3-м и 4-м годах терапии составляет 80,6, 83,3; 84,0, 84,3% и 49,7, 51,8 и 51,8, 57,1% соответственно [16].

Актуальными вопросами применения ГИБП являются первичная неэффективность препаратов (первичные неотвечки) и «ускользание» эффекта (вторичные неотвечки). В отношении первичных неотвечков и недостаточной эффективности ГИБП при инициации в большей степени возникали вопросы в отношении антиФНО-α препаратов. Новые классы ГИБП с более таргетным механизмом действия вызывают достаточный эффект у большинства пациентов. Однако первичная неэффективность отмечается при применении практически всех ГИБП и может быть связана с преимущественными путями иммунопатогенеза, то есть генотипами псориаза. Данный вопрос активно изучается в отношении Пс А.



Фото 1. Пациент К, до терапии и после терапии гуселькумабом (12-я неделя, PASI 100).

Так, Такака У. предложил выделять четыре генотипа ПсА в зависимости от преимущественной активации пулов Т-хелперов: Th1-17-доминантный, Th1-доминантный, оба и ни один из них [17]. В других исследованиях доказана связь клинических проявлений псориаза и ПсА с шифрами аллелей: аллели HLA-Cw*0602 отмечаются при более тяжелых кожных поражениях и длительном интервале (≥ 10 лет) между появлением псориаза и развитием скелетно-мышечных проявлений ПсА, аллели HLA-B*27 или HLA-B*39 связаны с преимущественным поражением костно-мышечной системы с минимальными кожными высыпаниями [18].

Необходимость отмены препарата и смена тактики ведения связана с развитием нежелательных явлений или эффекта «ускользания». Безопасность применения ГИБП хорошо изучена в клинических исследованиях и реальной практике. Основными нежелательными явлениями остаются инфекции верхних дыхательных путей. В то же время определены класс-специфичные нежелательные явления: для анти-ФНО- α – это серьезные инфекции (включая туберкулез), злокачественные новообразования (лимфома, немеланоцитарный рак кожи), рассеянный склероз, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, постинъекционные реакции; для анти-ИЛ-17 – это кандидозы, терапия может ассоции-

роваться с возникновением и обострением воспалительных заболеваний кишечника; для анти-ИЛ-12/23 наиболее частые нежелательные явления – назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, тошнота [19]. В клинических исследованиях гуселькумаб показал хороший профиль безопасности: менее 3 % пациентов прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений (НЯ) и менее 7 % пациентов испытали серьезные нежелательные явления (СНЯ). Наиболее частыми НЯ были инфекции [20]. При этом в клинических исследованиях не сообщалось о развитии у пациентов, получавших гуселькумаб, оппортунистических инфекций, реактивации туберкулеза или реакций гиперчувствительности [20].

Отмена терапии анти-ФНО- α препаратами по причине «ускользания» эффекта у 30–50 % пациентов происходит в первые 2–3 года терапии, при этом частота выработки нейтрализующих антител отмечается к инфликсимабу до 83 %, к адалимумабу – до 54 %, к этанерцепту – до 13 % пациентов [21, 22]. Гуселькумаб характеризуется низкой иммуногенностью. Доля пациентов, у которых развились антитела к препарату, составила 5,5 %, при этом не было отмечено влияния антител к препарату на показатели эффективности и безопасности проводимой терапии [10].

Эффект «ускользания» или вторичная неэффективность ГИБП определяет смену тактики ведения пациентов, в том числе переключение на другой генно-инженерный препарат. В клинической практике это довольно сложная задача, которая прежде всего касается выбора последующего препарата. Решение проблемы вторичной неэффективности может быть достигнуто, например, при переключении на ГИБП с иным механизмом действия.

В исследовании VOYAGE 1 у 73 % пациентов, не достигших ответа на фоне 48-недельной терапии адалимумабом, отмечалось достижение ответа PASI 90 после переключения на терапию гуселькумабом [23]. В исследовании VOYAGE 2 75 и 43 % пациентов достигли PASI 90 и 100 к 100-й неделе после переключения на терапию гуселькумабом с адалимумаба при его неэффективности к 28-й неделе [23]. В исследовании NAVIGATE прирост эффективности у пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб при переключении их на терапию гуселькумабом составил 27 % ($p < 0,001$) при оценке доли пациентов, достигших PASI 90 к 52-й неделе терапии [10, 11]. Таким образом, данные клинических исследований позволяют рекомендовать гуселькумаб в качестве препарата выбора при эффекте «ускользания» или недостаточной эффективности ГИБП других классов.



Фото 2. Пациент Р. до терапии и после терапии гуселькумабом (8-я неделя, PASI 90).

Клинический случай 1

Пациент К., 1991 года рождения, болен в течение 10 лет. Лечился амбулаторно с использованием топических ГК-средств, фототерапии с хорошим эффектом. В 2016 году в связи с тяжестью течения кожного процесса (PASI 23 балла) был назначен метотрексат в дозе 20 мг в неделю. После 6 месяцев было отмечено повышение трансаминаз крови в два и более раза (АЛТ-85 Е/л, АСТ 76 Е/л, ГГТ 194 Е/л), в связи с чем метотрексат был отменен. Учитывая распространенность кожного патологического (PASI 34 балла) процесса, в 2017 году был назначен секукинумаб в дозе 300 мг раз в месяц после инициации. Отмечалось быстрое купирование кожных симптомов и достижение PASI 90 (4-я неделя терапии). Через 18 месяцев применения секукинумаба было отмечено появление новых высыпаний, в связи с чем препарат был отменен. Процесс прогрессировал, индекс PASI составил 24 балла. Пациенту был назначен препарат гуселькумаб (Тремфея) в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. К 12-й неделе терапии гуселькумабом было отмечено достижение PASI 100. После 12 месяцев терапии ремиссия сохраняется.

Клинический случай 2

Пациент Р., 1989 года рождения, болеет псориазом в течение 9 лет. Лечился самостоятельно. В 2016 году пациент был госпитализирован в стационарное отделение ГБУЗ «ККВД» с диагнозом «вульгарный псориаз», прогрессирующая стадия (индекс PASI 37 баллов). После консультации с ревматологом был поставлен диагноз «псориатический артрит II степени активности с поражением периферических суставов ФН I–II ст.» Учитывая тяжесть кожного процесса, поражение суставов, был назначен препарат адалимумаб в дозировке 40 мг 1 раз в 2 недели. После четвертой инъекции пациент отмечал значительное улучшение кожного процесса, уменьшение боли в суставах, отсутствие припухлости. Констатируется достижение PASI 75. Через 12 месяцев от начала приема препарата адалимумаб пациент отметил появление новых высыпаний, препарат был отменен. В дальнейшем пациент отказался от лечения. В 2019 году пациент был госпитализирован в стационарное отделение ГБУЗ «ККВД». В анализе крови: СОЭ 45 мм/ч, С-реактивный белок 50 мг/л. Индекс PASI 46 баллов. Отмечается деформация мелких суставов кистей и стоп. Учитывая прогрессирование кожного патологического процесса, суставного синдрома на фоне приема препарата адалимумаб (эффект «ускользания»), пациенту

был назначен препарат гуселькумаб (Тремфея) в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. К 12-й неделе терапии гуселькумабом была отмечена выраженная положительная динамика: уменьшение папул, шелушения, инфильтрации, достижение PASI 90. После четырех инъекций был отмечен полный регресс высыпаний – достижение PASI 100. В клиническом анализе крови и в биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. После 10 месяцев терапии ремиссия сохранялась, жалоб со стороны суставов нет.

Обсуждение результатов

Препарат гуселькумаб активно внедряется в практику дерматовенерологов для лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения. Особенно актуально использование данного препарата у пациентов с «ускользанием» эффекта на ГИБП. Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность препарата гуселькумаб у пациентов с псориазом и псориатическим артритом при неэффективности анти-ФНО-α и секукинумаба. Также клинические случаи демонстрируют высокую эффективность гуселькумаба в отношении достижения PASI 90 и PASI 100. Лечение переносилось хорошо, нежелательных явлений в период наблюдения не выявлено.

Выводы

Гуселькумаб является первым зарегистрированным на территории РФ представителем ГИБП с механизмом действия, направленным на блокаду регуляторного цитокина ИЛ-23. Гуселькумаб включен в российские клинические рекомендации РОДВК в 2020 году по ведению больных псориазом [8]. Препарат показан пациентам с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести с непрерывно рецидивирующим характером течения заболевания (частота госпитализаций в связи с обострением кожного процесса более трех раз в год), выраженным нарушением качества жизни, при отсутствии эффекта или плохой переносимости и наличии противопоказаний к применению системных противопалативных препаратов (метотрексат, ацитретин, циклоспорин или генно-инженерные биологические препараты) или угрозой утраты трудоспособности и инвалидизации.

По данным клинических исследований, гуселькумаб обладает высокой эффективностью в краткосрочной и долгосрочной перспективе и благоприятным профилем безопасности, улучшает качество жизни пациентов. Терапия гуселькумабом характеризуется удобным режимом дозирования, а также низкими показателями иммуногенности и позволяет существенно повысить эффективность и переносимость проводимой терапии, в том числе у пациентов с недостаточным ответом на терапию адалимумабом и устекинумабом.

мабом. Опыт применения гуселькумаба в реальной клинической практике показал его высокую эффективность у пациентов с эффектом «ускользания» анти-ФНО-α и анти-ИЛ-17 – препаратов.

Список литературы

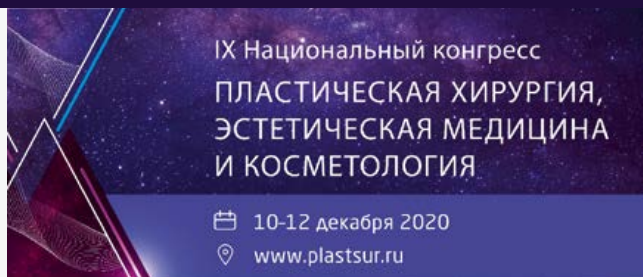
1. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 512–16.
2. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориаз. Москва. 2014. 264 с.
3. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Oggie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76: 377–90.
4. Van de Kerkhof PC, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Langley RG, Paul CF, Puig L, Lebwohl. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015. 29 (10).
5. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Псориаз. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018; 12(2): 22–35.
6. Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752 с.
7. G. Carretero, L. Puig, J.M. Carrascosa, L. Ferrándiz, R. Ruiz-Villaverde, P. de la Cueva, I. Belinchon, E. Vilarrosa, R. del Río, J.L. Sánchez-Carazo, A. López-Ferrer, F. Peral, S. Armesto, N. Eiris, J. Míxelen, J. Vilar-Alejo, M.A. Martín, C. Soría & from the Spanish Group of Psoriasis (2018) Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy (SUPPLEMENTARY TABLES) *Journal of Dermatological Treatment*, 29:4, 334–346, DOI:10.1080/09546634.2017.1395794.
8. Клинические рекомендации. Псориаз. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/866> дата обращения: 23.07.2020.
9. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15 (6): 589–597. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1601014.
10. Третьяк (гуселькумаб). Инструкция по медицинскому применению препарата ЛП-005686 от 28.05.2020.
11. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018; 178 (1): 114–123.
12. Reich, Kristian & W Armstrong, April & G Langley, Richard & Flavin, Susan & Randazzo, Bruce & Li, Shu & Hsu, Ming-Chun & Branigan, Patrick & Blauvelt, Andrew. Guselkumab versus secukinumab for the

treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. volume 394, issue 10201, p831–839, september 07, 2019.10.1016/S0140-6736(19)31773-8.

13. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi YS, Shen YK. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE1 trial // *J. Am. Acad. Dermatol*. Elsevier Inc, 2017. T. 76, N3. C. 405–417.
14. Reich K., Armstrong A.W., Foley P., Song M., Wasfi Y.S., Randazzo B., Li S.Z., Shen Y.-K., & Gordon K.B. (2017). Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76, 418–431.
15. Griffiths C. et al. (2018). Maintenance of Response With Guselkumab for up to 3 Years' Treatment in the Phase 3 VOYAGE 1 Trial of Patients With Plaque Psoriasis. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*, 2, S90. <https://doi.org/10.25251/skin.2.suppl.91>.
16. Griffiths C.E.M., et al. Continuous treatment with guselkumab maintains clinical responses through 4 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE1. *J Dermatolog Treat*. 2020 Jul 13; 1–9. doi: 10.1080/09546634.2020.1782817. Online ahead of print.
17. Tanaka Y. Psoriatic arthritis in Japan: Difference in clinical features and approach to precision medicine. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016. 34 (4): 1–4.
18. Winchester R, Mineevich G, Kane D, Bresnahan B, Greenberg D, FitzGerald O: Heterogeneity of the psoriasis phenotype revealed by HLA class I haplotype associations in psoriatic arthritis and psoriasis. *Clin Immunol* 2008, 127 (Suppl 1): S88–S89.
19. Rønholdt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 1; 18 (11): 2297.
20. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. Taylor & Francis, 2019. T. 0, N0. C. 1744666X.2019.1601014.
21. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs*. Springer International Publishing, 2017. Vol. 31, N4. P. 299–316.
22. Каратеев Д.Е. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α? Фокус на иммуногенность. Современная Ревматология. 2014. С. 24–29.
23. Griffiths C.E.M., Radtke M.A., Youn S.W., Bissonnette R., Song M., Wasfi Y., Randazzo B., You Y., Shen Y.-K., Strober B. Clinical response after guselkumab treatment among adalimumab PASI 90 nonresponders: Results from the VOYAGE1 and 2 trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 79, Issue 3, AB78.

Для цитирования: Круглова Л.С., Хотко А.А., Помазанова М.Ю. Вопросы переключения терапии при ускользании эффекта биологических генно-инженерных препаратов. Медицинский алфавит. 2020; (24): 48–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-48-52>.

For citation: Kruglova L.S., Hotko A.A., Pomazanova M. Yu. Issues of switching therapy when effect of biological genetically engineered drugs escapes. Medical alphabet. 2020; (24): 48–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-48-52>.



Национальный конгресс «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» пройдет с 10 по 12 декабря 2020 года в Москве в формате онлайн. Трансляцию смотрите на сайте www.plastsur.ru.

Национальный конгресс «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» – это федеральная площадка, которая обеспечивает обмен профессиональной информацией между врачами разных специальностей, исследователями и учеными, так или иначе связанными с пластической хирургией, эстетической медициной и косметологией.

В мероприятии примут участие более 4 тысяч пластических и челюстно-лицевых хирургов, оториноларингологов, офтальмохирургов, комбустиологов, травматологов-ортопедов, онкологов, гинекологов, урологов, неврологов, анестезиологов, дерматовенерологов и косметологов.

Участие в форуме бесплатное.

Председатель организационного комитета

Мантурова Наталья Евгеньевна – д.м.н., главный внештатный специалист – пластический хирург Минздрава России и Департамента здравоохранения Москвы, президент Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов, заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии косметологии и клеточных технологий РНИМУ имени Н.И. Пирогова

Эффективность комбинированного применения низких доз изотретиноина и фототерапии у пациентов с различными подтипами розацеа

Ю. И. Матушевская, к.м.н., гл. врач¹

Е. В. Агафонова, к.м.н., дерматовенеролог отделения дерматовенерологии²

¹Поликлиническое отделение ГБУЗ Московской области «Люберецкий кожно-венерологический диспансер», г. Люберцы

²ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва

Efficacy of combined use of low-dose isotretinoin and phototherapy in patients with different subtypes of rosacea

Yu. I. Matushevskaya, E. V. Agafonova

Lyubertsy Dermatovenerologic Dispensary, Lyubertsy; United Hospital and Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Russia

Резюме

Материал и методы. Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 73 пациента с различными подтипами розацеа. Для изучения эффективности комбинированного метода лечения все пациенты, в зависимости от применяемой терапии, методом простой рандомизации были разделены на две группы, внутри групп – на три подгруппы в зависимости от подтипа розацеа. Пациенты группы 1 получали монотерапию изотретиноином в дозе 8 мг в сутки в режиме ежедневного приема в течение 3 месяцев, затем в режиме через день – еще 3 месяца. Пациенты группы 2 получали комбинированную терапию изотретиноином в сочетании с фотолечением широкополосным некогерентным светом (длина волны 440–950 нм) раз в 2 недели курсом 4–6 процедур. Пациенты всех групп использовали специализированную дерматологическую косметику на протяжении всего периода исследования. **Результаты исследования.** Разработанный комбинированный метод, вне зависимости от подтипа розацеа, обладает более высокой эффективностью по сравнению с монотерапией изотретиноином: при ЭТПР суммарный индекс ДИШС снизился на 91,2%; при ПППР – на 89,6%; при сочетании подтипов – на 93,8% против 41,6, 53,4 и 54,0% в группе 1 соответственно. **Вывод.** Разработанный комбинированный метод способствует более выраженному повышению качества жизни по сравнению с монотерапией: индекс ДИЖ в группе 2 при ЭТПР снизился на 70,5%, при ПППР – на 88,5%, при сочетании подтипов – на 95%, в то время как в группе 1 – на 36,3, 72,4 и 73,8% соответственно.

Ключевые слова: розацеа, эритематозно-телеангиэктатический подтип, папулопустулезный подтип, изотретиноин, широкополосной некогерентный свет.

Summary

Material and methods. 73 patients with different subtypes of rosacea were under observation on an outpatient basis. To study the effectiveness of the combined method of treatment, all patients, depending on the therapy used by the method of simple randomization, were divided into 2 groups, within the groups into 3 subgroups, depending on the subtype of rosacea. Patients of the 1st group received monotherapy with isotretinoin at a dose of 8 mg per day in a daily regimen for three months, then in a regimen every other day for another 3 months. Patients in group 2 received combined therapy with isotretinoin in combination with phototherapy with broadband incoherent light (wavelength 440–950 nm) once every two weeks, a course of 4–6 procedures. Patients of all groups used specialized dermatological cosmetics throughout the study period. **Research results.** The developed combined method, regardless of the subtype of rosacea, is more effective than monotherapy with isotretinoin: with ETPR, the total DISHS index decreased by 91.2%; with PPPR by 89.6%; with a combination of subtypes by 93.8% versus 41.6%, 53.4% and 54.0% in group 1, respectively. **Conclusion.** The developed combined method contributes to a more pronounced improvement in the quality of life compared to monotherapy: the DIK index in group 2 with ETPR decreased by 70.5%, with PPPR by 88.5%, with a combination of subtypes by 95.0%, while in 1 group by 36.3%, 72.4% and 73.8%, respectively.

Key words: rosacea, erythematous-telangiectatic subtype, papulopustular subtype, isotretinoin, broadband incoherent light.

Актуальность исследования

Розацеа – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся центрофациальной эритемой, в ряде случаев воспалительными элементами папулами и пустулами, фиматозными изменениями и глазными симптомами [1]. Распространенность розацеа составляет до 10% населения в странах Западной Европы [2]. В России, по данным исследования RISE, заболеваемость отмечается в пределах 5% [2].

Заболевания фациальной локализации являются актуальной проблемой современной медицинской науки из-за выраженного отрицательного

влияния на качество жизни. Для большинства пациентов с розацеа характерно снижение качества жизни с разной степенью нарушений психоэмоционального статуса, а также депрессивно-тревожные тенденции [3]. Большинство пациентов отмечают чувство неуверенности, снижение настроения, эмоциональную лабильность, подавленность, плаксивость, раздражительность, «избегающее» поведение, сложности в межличностном общении [4].

Основными факторами в развитии дерматоза являются генетически детерминированные сосудистые из-

менения и иммунная реактивность кожи. У пациентов с розацеа имеются аномальные уровни различных протеинов, которые под действием экзогенных и эндогенных триггерных факторов активируют провоспалительные механизмы и вызывают сосудистые реакции [5]. При розацеа отмечается повышение активности клеточных образ-распознающих рецепторов (PRRs), толл-подобных рецепторов типа 2 (TLR2), сверхпродукция калликреина сериновых протеаз (KLK54), аномальные формы кателицидина (LL-37). Цитокины и хемокины, связанные с этими протеазами, в том

Таблица 1
Динамика индекса ДИШС (в баллах) до и после лечения в 1-й группе

Клинический признак	Подгруппа 1А До лечения / после лечения	Подгруппа 1В До лечения / после лечения	Подгруппа 1С До лечения / после лечения
Эритема	3,510,29 / 1,190,13*	2,890,18 / 0,990,09*	3,010,19 / 1,010,12*
Динамика (%)	66,1%	65,7%	66,3%
Папулы	–	3,390,25 / 0,870,07*	3,670,3 / 1,020,13*72
Динамика (%)		74,3%	72,2%
Пустулы	–	3,410,27 / 0,350,06*	3,120,26 / 0,190,05*
Динамика (%)		89,7%	93,9%
Телеангиоэктазии	3,050,25 / 3,010,23	2,990,21 / 2,890,19	2,650,22 / 2,62
Динамика (%)	1,3%	3,3%	1,1%
Симптом вспыхивания	3,780,29 / 2,8125*	3,010,21** / 2,010,19*	2,990,19** / 2,03
Динамика (%)	25,6%	33,2%	32,1%
Жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи, сухость, отек	3,450,23 / 1,66*	2,180,17** / 1,210,12*	1,890,09** / 1,140,08*
Динамика (%)	51,8%	44,4%	39,6%
Суммарный индекс ДИШС	14,87 ± 1,14 / 8,67 ± 0,73	17,87 ± 1,18** / 8,32 ± 0,83	17,43 ± 1,17** / 8,01 ± 0,81
Динамика (%)	41,6%	53,4%	54%

Примечание: подгруппа 1А – ЭТПР; подгруппа 1В – ПППР; подгруппа 1С – ЭТПР + ПППР; * – сравнение с показателем до лечения при $p < 0,01$; ** – сравнение между подгруппами при $p < 0,01$.

числе цитокины и хемокины семейства ФНО- α и ИЛ-1, участвуют в патогенезе розацеа. Повышенная активность нейрососудистых рецепторов (например, TRPV) и высвобождение нейромедиаторов приводят в свою очередь к сосудистым изменениям. Активация и вовлечение иммунной системы были продемонстрированы при всех кожных подтипах розацеа, включая ЭТПР, который ранее считался обусловленным исключительно сосудистой дилатацией [2, 5].

В классификации розацеа, помимо подтипов, целесообразно выделять стойкие клинические признаки, которые присутствуют с различной степенью выраженности, постоянно и периодически возникающие симптомы, а также их степень тяжести. Эти параметры крайне важны при выборе тактики ведения пациентов в плане достижения конечной цели и длительного контроля над заболеванием.

Розацеа относится к хроническим заболеваниям, поэтому основными целями терапии являются уменьшение выраженности или полное купирование симптомов и долгосрочный контроль над заболеванием. В последние годы приоритетным стало использование комбинированных и сочетанных методов, действие которых по эффектам дополняет друг друга.

Материал и методы исследования

Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 73 пациента с диагнозом «розацеа», клинически диагностированным эритематозно-телеангиэктатическим, папуло-пустулезным и сочетанием подтипов. Среди пациентов преобладали женщины – 49 (67,1 %) и 24 (32,9 %) мужчины, средний возраст пациента составлял $49,2 \pm 3,5$ года. Длительность заболевания варьировала от года до 10 лет и в среднем составила $5,1 \pm 2,4$ года. Для изучения эффективности комбинированного метода лечения все пациенты, в зависимости от применяемой терапии методом простой рандомизации, были разделены на две группы. В каждой группе, в зависимости от клинического подтипа розацеа, пациенты разделялись на подгруппы: А – эритематозно-телеангиэктатический подтип (ЭТПР), В – папуло-пустулезный подтип (ПППР) и С – сочетание данных подтипов (ЭТПР + ПППР). Группа 1 состояла из 34 пациентов: с ЭТПР – 10, с ПППР – 12, с ЭТПР + ПППР – 12. Все пациенты данной группы получали монотерапию изотретиноином в дозе 8 мг в сутки в режиме ежедневного приема в течение 3 месяцев, затем в режиме через день – еще 3 месяца. Группа 2 состояла из 39 пациентов: с ЭТПР – 9, с ПППР – 15, с ЭТПР +

ПППР – 15. Пациенты получали комбинированную терапию изотретиноином по вышеописанной методике в сочетании с фотолечением широкополосным некогерентным светом (длина волны 440–950 нм) раз в 2 недели курсом 4–6 процедур. Пациенты всех групп использовали специализированную дерматологическую косметику на протяжении всего периода исследования.

Фототерапия широкополосным некогерентным светом (длина волны 440–950 нм) проводилась в группе 2. Для проведения процедур использовалась система Harmony XL AFT VP 540 (рег. номер медицинского изделия ФСЗ 2008/03484). В течение исследования параметры воздействия не подвергались изменению и были следующими для лечения воспалительной эритемы: фильтр отсечки – 540 нм, флюенс 10–12 Дж/см², импульс 12 мс, размер пятна составлял 6,4 см²; для лечения телеангиэктазий в зависимости от диаметра сосуда – флюенс 15–19 Дж/см², импульс 12–15 мс. Количество проходов – 1–3 до появления слабовыраженной эритемы.

В ходе исследования дерматологический статус оценивался с учетом индекса GSS (global severity score) и ДИШС (дерматологический индекс шкалы симптомов). Для сравнительного анализа влияния различных ме-

Таблица 2
Динамика индекса ДИШС (в баллах) до и после лечения во 2-й группе

Клинический признак	Подгруппа 2А До лечения / после лечения	Подгруппа 2В До лечения / после лечения	Подгруппа 2С До лечения / после лечения
Эритема	3,49 ± 0,27 / 0,18 ± 0,06*	2,87 ± 0,19 / 0,09 ± 0,01*	3,03 ± 0,22 / 0,08 ± 0,01*
Динамика (%)	94,8%	96,8%	97,3%
Папулы	–	3,54 ± 0,21 / 0,07 ± 0,01*	3,71 ± 0,29 / 0,05 ± 0,01*
Динамика (%)		98%	98,6%
Пустулы	–	3,66 ± 0,28 / 0,08 ± 0,02*	3,17 ± 0,24 / 0,07 ± 0,02*
Динамика (%)		97,8%	97,7%
Телеангиэктазии	3,12 ± 0,28 / 0,65 ± 0,08*	2,76 ± 0,17 / 0,57 ± 0,08*	2,58 ± 0,2** / 0,22 ± 0,01*
Динамика (%)	79,1%	79,3%	91,4%
Симптом вспыхивания	3,65 ± 0,27 / 1,0109*	2,99 ± 0,21 / 0,99 ± 0,09*	3,01 ± 0,22 / 0,62 ± 0,02*
Динамика (%)	72,3%	66,8%	79,4%
Жжение, зуд, покалывание, гиперчувствительность кожи, сухость, отек	3,33 ± 0,21 / 0,06 ± 0,02*	2,01 ± 0,15** / 0,05 ± 0,02*	1,87 ± 0,08** / 0,02 ± 0,01*
Динамика (%)	98,1%	97,5%	98,9%
Суммарный индекс ДИШС	13,59 ± 1,13 / 1,19 ± 0,12	17,89 ± 1,18 / 1,85 ± 0,16	17,37 ± 1,17 / 1,06 ± 0,14
Динамика (%)	91,2%	89,6%	93,8%

Примечание: подгруппа 2А – ЭТПР, подгруппа 2В – ПППР, подгруппа 2С – ЭТПР + ПППР; * – сравнение с показателем до лечения при $p < 0,01$; ** – сравнение между подгруппами при $p < 0,01$.

тодик на качество жизни использовался высоковалидный индекс качества жизни (ДИКЖ).

Для анализа и оформления статистических данных полученного материала использовался персональный компьютер с применением программы Statistica 6.0.

Результаты исследования

В результате анализа динамики дерматологического индекса ДИШС была выявлена эффективность во всех группах исследования, однако выраженная в различной степени как в группах исследования, так и в подгруппах (табл. 1, 2).

В подгруппе 1А у пациентов с ЭТПР отмечалось умеренное улучшение эритемы на 66,1 %, в меньшей степени, но также положительная динамика на 51,8 % отмечалась в отношении таких симптомов, как жжение, зуд, гиперчувствительность кожи, сухость. В меньшей степени, но достоверно значимо (на 25,6 %) тенденция к улучшению наблюдалась по симптому «вспыхивания». Практически не было динамики (1,3 %) в отношении телеангиэктазий.

В подгруппе 1В (ПППР) достоверно значимая положительная динамика наблюдалась практически в отношении всех симптомов. Так, улучшение

эритемы было отмечено на 66,7 %, папулы уменьшились на 74,3 %, пустулы – на 89,7 %. В меньшей степени, как и в подгруппе 1А, положительной динамике подвергались симптомы, связанные с повышенной чувствительностью кожи (на 44,4 %). Аналогичный результат по динамике показателей симптома «вспыхивания» (33,2 %). В отношении телеангиэктазий отмечалась самая незначительная положительная динамика (на 3,3 %), как и в подгруппе А.

У пациентов с сочетанием подтипов розацеа (подгруппа 1С) наблюдалась аналогичная динамика показателей ДИШС с папуло-пустулезным подтипом. Так, максимальный положительный результат отмечался в отношении папуло-пустулезных высыпаний (улучшение на 72,2 и 93,9 %). Эритема уменьшилась на 66,3 %, субъективные ощущения жжения, покалывания уменьшились на 39,6 %. Положительная динамика в отношении симптома «вспыхивания» составила 32,1 % и практически без динамики была степень выраженности телеангиэктазий (1,1 %).

Таким образом, максимальная положительная динамика наблюдалась у пациентов в отношении воспалительных проявлений заболевания и в меньшей степени в отношении

сосудистых изменений. Поэтому наименьшая удовлетворенность лечением наблюдалась в подгруппе 1А, то есть у пациентов с ЭТПР.

В подгруппе 2А отмечалось уменьшение эритемы на 94,8 %, телеангиэктазий – на 79,1 %, симптома вспыхивания – на 72,3 %, субъективных ощущений в виде повышенной чувствительности кожи – на 98,1 %. Подобная положительная динамика наблюдалась и в подгруппе 2В. Полный регресс отмечался у таких клинических проявлений, как эритемы (на 96,8 %), папулы (на 98 %), пустулы (на 97,8 %), гиперреактивность кожи (на 97,5 %). В меньшей степени положительной динамике подверглись такие симптомы, как телеангиэктазии (на 79,3 %) и симптом «вспыхивания» (на 66,8 %).

Наиболее выраженный положительный результат был отмечен в подгруппе 2С. По всем симптомам после лечения баллы ДИШС достигли минимальных значений. Как и в подгруппе 2В, наблюдался полный регресс таких симптомов, как эритема (на 97,3 %), папулы (на 98,6 %), пустулы (на 97,7 %), телеангиэктазии (на 91,4 %), субъективные симптомы повышенной чувствительности кожи (на 98,9 %). Симптом «вспыхивания» в данной подгруппе также регрессировал на 79,4 %.

Таким образом, анализируя динамику суммарного индекса ДИШС по группам, на фоне проводимого лечения наблюдалось снижение показателей в обеих группах, однако наиболее выраженное снижение отмечалось в подгруппах 2А, 2В и 2С, что также свидетельствует о большей эффективности комбинированного метода лечения в сравнении с монотерапией изотретиноином.

В подгруппах 1А, 1В и 1С до лечения ДИКЖ составил соответственно $14,6 \pm 1,3$; $15,6 \pm 1,4$ и $20,3 \pm 1,6$ балла. На фоне проведенной монотерапии показатели ДИКЖ выражено снизились и составили $9,3 \pm 0,9$; $4,3 \pm 0,3$; $5,3 \pm 0,4$ балла соответственно по подгруппам (при $p < 0,05$; сравнение с показателями до лечения). Таким образом, индекс ДИКЖ в подгруппе 1А снизился на 36,3%, в подгруппе 1В наблюдалось более выраженное снижение индекса на 72,4% и в подгруппе 1С – на 73,8%. В группе 2 ДИКЖ составил: в подгруппе 2А – $14,6 \pm 1,3$; в подгруппе 2В – $18,3 \pm 1,5$ и в подгруппе 2С – $24,2 \pm 1,7$ балла. После терапии индекс достоверно значимо редуцировал (при $p < 0,05$; сравнение с показателями до лечения) и составил: в подгруппе 2А – $4,3 \pm 0,4$; в подгруппе 2В – $2,1 \pm 0,2$ и в подгруппе 2С – $1,2 \pm 0,1$ балла. Таким образом, индекс ДИКЖ в подгруппе 2А снизился на 70,5%. При сопоставлении с результатами подгруппы 1В в подгруппе 2В наблюдалось более выраженное снижение индекса на 88,5%. Еще более выраженное снижение ДИКЖ отмечалось в подгруппе 2С – 95,0%.

Индекс GSS оценивался согласно динамике показателей индекса дерматологического статуса ДИШС и качества жизни ДИКЖ. Выражался GSS в виде количества пациентов (в процентах), у которых был достигнут определенный эффект от проведенной терапии.

В соответствие с динамикой индекса дерматологического статуса и качества жизни эффективность оценивалась следующим образом:

- снижение 100–90% – клиническая ремиссия;
- снижение 89–70% – значительное улучшение;

- снижение 69–50% – улучшение;
- снижение 49–25% – незначительное улучшение.

В соответствии с динамикой дерматологического индекса шкалы симптомов и качества жизни терапевтический эффект (GSS) в 1 группе составил: в подгруппе 1А у 40% ($n = 4$) больных отмечался незначительный клинический эффект, у 30% ($n = 3$) наблюдалось улучшение, 30% ($n = 3$) достигли значительного улучшения. В подгруппе 1В у 25,0% ($n = 3$) больных наблюдалось значительное улучшение, у 33,5% ($n = 4$) больных отмечалось улучшение, у 4 (33,5%) пациентов – незначительное улучшение, и 1 (8%) пациент достиг клинической ремиссии. В подгруппе 1С была более выражена положительная динамика: у 45% ($n = 5$) наблюдалось значительное клиническое улучшение, у 3 (25%) больных также отмечалось улучшение, но в меньшей степени, также у 3 (25%) пациентов отмечалось незначительное улучшение, и 1 (8%) пациент достиг клинической ремиссии. В подгруппе 2А у 5 (55,5%) пациентов была достигнута клиническая ремиссия, у 2 (22,5%) отмечалось значительное улучшение, и у 2 (22,5%) – улучшение. В подгруппе 2В в 12 (80%) случаях была диагностирована клиническая ремиссия, у 2 (13%) пациентов выявлено значительное улучшение и у 1 (7%) также достигнуто улучшение, но в меньшей степени. В подгруппе 2С наблюдалась еще более выраженная положительная динамика индекса GSS. Так, у 12 (80%) пациентов была достигнута клиническая ремиссия, и у 3 (20%) – значительное улучшение.

Таким образом, при сравнении результатов терапии в группе 1 у 11 (32,5%) пациентов отмечался незначительный терапевтический эффект от проведенной терапии, у 11 (32,5%) – значительный эффект преимущественно за счет пациентов с ПППР и сочетанием подтипов, у 10 (29%) пациентов наблюдалось улучшение, и у 2 (6%) была достигнута клиническая ремиссия также за счет пациентов с ПППР

и сочетанием подтипов. В то время как в группе 2 преобладало количество пациентов с достигнутой клинической ремиссией – 29 человек, что составляет 74% от общего количества пациентов в группе. У 7 (18%) больных наблюдалось значительное улучшение, и у 3 (8%) пациентов также отмечалось улучшение. Таким образом, в группе 2 у всех пациентов наблюдалась выраженная положительная динамика от проведенной терапии, что достоверно доказывает эффективность комбинированного метода лечения, включающего применение низких доз изотретиноина и широкополосный некогерентный свет.

Выводы

1. Разработанный комбинированный метод, вне зависимости от подтипа розацеа, обладает более высокой эффективностью по сравнению с монотерапией изотретиноином: при ЭТПР суммарный индекс ДИШС снизился на 91,2%; при ПППР – на 89,6%; при сочетании подтипов – на 93,8% против 41,6, 53,4 и 54,0% в группе 1 соответственно.
2. Разработанный комбинированный метод способствует более выраженному повышению качества жизни по сравнению с монотерапией: индекс ДИКЖ в группе 2 при ЭТПР снизился на 70,5%, при ПППР – на 88,5%, при сочетании подтипов – на 95,0%, в то время как в группе 1 – на 36,3, 72,4 и 73,8% соответственно.

Список литературы

1. Агафонова Е. В., Круглова Л. С., Софинская Г. В. Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. Физиотерапевт. – 2018. – № 4. – С. 23–33.
2. Tan J, Almeida L, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol. 2017; 176: 431–438.
3. Del Rosso JQ, Hiboutot D, Gallo R, Webster G, Tangheff E, Eichenfield LF, Stein-Gold L, Berson D, Zaenglein A. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 3: a status report on systemic therapies. Cutis. 2014; 93: 134–38.
4. Su D, Drummond PD. Blushing propensity and psychological distress in people with rosacea. Clin Psychol Psychother. 2012; 19: 488–495.
5. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I: introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015; 72 (5): 749–758.



Поддерживающая терапия акне: профилактическая эффективность фиксированной комбинации адапалена и бензоила пероксида

А. С. Круглова, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, 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 России, Москва

Maintenance acne therapy: prophylactic efficacy of fixed combination of adapalene and benzoyl peroxide

L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva

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

Резюме

Акне является хроническим заболеванием, и даже надежные методы терапии полностью не обеспечивают отсутствие рецидивов. Рецидивы акне оказывают негативное психологическое воздействие на пациентов, так как они чувствуют себя неспособными контролировать болезнь и добиться полного и стойкого выздоровления. Поддерживающая терапия необходима для пролонгации ремиссии акне, достигнутой при первоначальном успешном лечении, и минимизации риска рецидива. Наиболее обоснованным в качестве поддерживающей терапии, по данным литературы, является использование топических ретиноидов, которые показали эффективность в отношении профилактики обострений акне. В настоящем исследовании участвовали 54 пациента, которые после активной терапии в качестве поддерживающего лечения использовали фиксированную комбинацию адапалена 0,1% и БПО 2,5%. Только у 1 (2,9%) пациента с акне средней степени тяжести и у 2 (5,8%) пациентов с акне тяжелой степени наблюдался рецидив в течение 6 месяцев поддерживающей терапии. Зафиксировано отсутствие нежелательных явлений в процессе лечения, а также высокая приверженность пациентов к лечению. В период активного наблюдения (6 месяцев после поддерживающей терапии) из числа пациентов без обострения в период поддерживающей терапии рецидив наступил у 2 (7,1%) пациентов первой группы (n = 28) и 2 (8,7%) пациентов – второй (n = 23). Полученные данные свидетельствуют о том, что поддерживающая терапия гелем Эффезел® может продлить достигнутую эффективность лечения и предупредить развитие рецидива.

Ключевые слова: акне, поддерживающая терапия, фиксированная комбинация адапалена 0,1% и БПО 2,5%.

Summary

Acne is a chronic disease and even reliable therapies do not completely ensure absence of relapses. Acne relapses have a negative psychological impact on patients, as they feel unable to control the disease and achieve complete and long-lasting recovery. Supportive therapy is necessary to prolong the remission of acne achieved with initial successful treatment and to minimize the risk of relapse. According to the literature sources, the most justified as a maintenance therapy is the use of topical retinoids, which have been shown to be effective in the prevention of exacerbations of acne. In the present study 54 patients were involved who after the active therapy used a fixed combination of adapalene 0.1% / BPO 2.5% as maintenance treatment. Only 1 patient (2.9%) with moderate acne and 2 patients (5.8%) with severe acne had a relapse within 6 months of maintenance therapy. The absence of adverse events during the course of treatment was recorded, as well as high adherence of patients to the treatment. During the period of post-treatment observation (6 months after maintenance therapy), among the patients without exacerbations during maintenance therapy, a relapse occurred in 2 (7.1%) patients of group 1 (n = 28) and 2 (8.7%) patients of group 2 (n = 23). The obtained data indicates that maintenance therapy with Effeze® gel can extend the achieved effectiveness of the treatment and prevent the development of relapses.

Key words: acne, maintenance therapy, fixed combination adapalene 0.1% and BPO 2.5%.

Актуальность исследования

Акне (*acne vulgaris*) – хроническое воспалительное заболевание пилосебацеального комплекса, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами, воспалительными элементами в виде папул, пустул, узлов. В патогенезе акне выделяют четыре основных звена: увеличение продукции кожного сала; фолликулярный гиперкератоз; избыточное размножение *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*); воспаление. В патогенезе акне задействовано множество разных медиаторов воспаления, часть которых активируется при пролиферации бактерий *C. acnes* в закупоренном протоке сальной железы.

Международные и российские клинические рекомендации по лечению больных акне при выборе метода терапии учитывают прежде всего степень тяжести патологического процесса, в том числе локализацию высыпаний и наличие симптомов постакне. При этом особое внимание специалистов должно быть привлечено к таким составляющим эффективности терапии, как качество жизни, что, по сути, является конечной целью лечебных мероприятий.

Рецидивы акне оказывают негативное психологическое воздействие на пациентов, так как они чувствуют себя неспособными контролировать болезнь и добиться полного и стойкого выздо-

рвления. Поддерживающая терапия необходима для пролонгации ремиссии акне, достигнутой при первоначальном успешном лечении, и минимизации риска рецидива [1]. общепринятое определение поддерживающей терапии по ряду клинических параметров не до конца проработано. Так, современные рекомендации не указывают, следует ли начинать поддерживающую терапию только после полного очищения кожи от акне или же при достижении определенного уровня улучшения, которое может считаться приемлемым для начала поддерживающей терапии. Важным является выбор препарата для поддерживающей терапии, режим и продолжительность его применения.

В настоящее время топические ретиноиды являются наиболее рациональным выбором для поддерживающей терапии акне и рекомендуются для постоянного, в том числе ежедневного, применения в течение до 12 месяцев [1, 2, 3, 4]. Было показано, что топические ретиноиды, оказывая комедолитическое и антикомедогенное действия, устраняют открытые и закрытые комедоны и предотвращают развитие микрокомедонов [3]. Кроме того, ретиноиды (в частности, адапален) оказывают противовоспалительное действие, обеспечивая эффективность при воспалительных поражениях [4, 5]. На сегодняшний день адапален в качестве монотерапии является наиболее широко изученным топическим ретиноидом для поддерживающей терапии при акне. Поскольку в патогенезе акне играют роль несколько факторов, комбинированная терапия с использованием препаратов с комплементарными механизмами действия является стандартной в рамках терапии акне [6]. Можно предположить, что комбинированные препараты будут эффективны и в качестве поддерживающей терапии, в том числе при ежедневном или в интермиттирующем режимах применения, чтобы одновременно воздействовать на два или более патогенетических фактора данного заболевания. Бензоила пероксид (БПО) в комбинации с ретиноидом может быть перспективным при поддерживающем лечении с учетом антимикробного действия БПО для подавления избыточной колонизации *Cutibacterium acnes*. Поскольку ни ретиноиды, ни БПО не приводят к антибиотикорезистентности, эта комбинация подходит для длительного использования.

Материал и методы исследования

Настоящее исследование было проведено с целью изучения эффективности 6-месячного поддерживающего лечения с применением фиксированной комбинации адапалена 0,1 % и БПО 2,5 % в интермиттирующем режиме. Результаты исследования были сопоставлены с данными литературы. Данное исследование являлось монотентровым, открытым и проводилось в два этапа. На первом этапе пациенты с акне получали активное лечение (в со-

ответствие с клиническими рекомендациями в зависимости от степени тяжести), на втором – поддерживающую терапию в течение 6 месяцев с последующим активным наблюдением на протяжении еще 6 месяцев. В исследовании приняли участие 54 пациента с диагнозом «акне» (среднетяжелой и тяжелой степени) – 32 женского пола и 22 мужского пола в возрасте от 12 до 24 лет (средний возраст $17,1 \pm 2,4$ года).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести акне. В первую вошли 29 пациентов с папуло-пустулезным акне средней степени тяжести. Во вторую – 25 пациентов с тяжелыми формами акне (тяжелое папуло-пустулезное акне, узловатое и конглобатное акне).

На первом этапе пациенты получали активное лечение. Пациенты первой группы использовали наружно гель Эффезел® (фиксированная комбинация адапалена 0,1 % и БПО 2,5 %) 1 раз в день (вечером) ежедневно на протяжении 4–6 месяцев. Пациенты второй группы получали системный изотретиноин в дозе 0,5–0,8 мг/кг до достижения полной ремиссии (не менее 6 месяцев) и кумулятивной дозе не менее 120 мг/кг. Пациенты обеих групп использовали Cetaphil® PRO кожа с акне Матирующая пенка для умывания (утром и вечером) и Cetaphil® PRO кожа с акне Себорегулирующий увлажняющий крем с SPF30 (1 раз в день после умывания утром). Cetaphil® PRO кожа с акне – гамму косметических средств, специально созданную для комплексного сопровождения терапии акне и ухода за кожей лица, склонной к акне.

На втором этапе пациенты обеих групп использовали гель Эффезел® с фиксированной комбинацией адапалена 0,1 % и БПО 2,5 % 1 раз в день (вечером) по интермиттирующей схеме три раза в неделю в течение 6 месяцев для поддержания ремиссии акне и предотвращения появления новых высыпаний. Также было рекомендовано продолжать использовать средства Cetaphil® PRO кожа с акне по схеме, описанной выше.

Период наблюдения после курса поддерживающей терапии составил 6 месяцев. Во время поддерживающей

терапии и последующего периода наблюдений (6 + 6 месяцев) ежемесячно оценивались следующие данные: оценка воспалительных и ретенционных элементов с использованием шкалы IGA (Investigator Global Assessment) – Глобальной оценки тяжести, клинические нежелательные эффекты и индекс качества жизни с помощью специальной шкалы APSEA (Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne) – оценки психо-социального влияния акне.

Рецидив определялся как появление элементов акне с тяжестью, соответствующей по меньшей мере 10 комедонам и (или) 10 папулам и пустулам, любому узловому или кистозному элементу [7]. Основной оценкой эффективности поддерживающей терапии была частота рецидивов. Данный показатель сравнивался с литературными данными. Безопасность и переносимость терапии изучали путем оценки местной толерантности кожи и побочных эффектов.

Результаты исследования

На протяжении периода наблюдений ни один из пациентов не прервал лечение по причине нежелательных эффектов.

С целью проведения анализа эффективности лечения было проведено исследование изменения индекса IGA (Investigator Global Assessment) у пациентов 1-й и 2-й групп. Минимальное значение IGA – 0 баллов («чистая кожа»), максимальное значение – 4 балла (тяжелая степень акне). В работе оценивалась динамика показателей IGA (% снижения абсолютного показателя) в сравнении между исходными значениями и после активной терапии, после поддерживающего лечения (6 месяцев) и последующего периода наблюдения без лечения (6 месяцев).

Ориентируясь на значения IGA до лечения и после, терапевтическая эффективность оценивалась по следующим критериям:

- клиническая ремиссия – уменьшение IGA на 95–100 %.
- значительное улучшение – уменьшение IGA на 80–94 %.
- улучшение – уменьшение IGA на 50–79 %.

- незначительное улучшение – уменьшение IGA на 30–49%.
- без эффекта – снижение индекса менее чем на 30%.
- ухудшение – увеличение индекса IGA не менее, чем на 10% от исходных значений.

При оценке терапевтической эффективности на первом этапе лечения (активное лечение) с помощью индекса IGA у всех пациентов первой группы с папуло-пустулезным акне средней степени тяжести была выявлена положительная динамика. Так, из 29 пациентов первой группы у 22 (77%) была констатирована клиническая ремиссия, значительное улучшение – у 7 (23%). Из 25 пациентов второй группы у 20 (81%) была отмечена клиническая ремиссия, значительное улучшение – у 5 (19%) (рис. 1).

При анализе результатов второго этапа лечения (поддерживающая терапия, гель Эффезел® 1 раз в день (вечером) три раза в неделю в течение 6 месяцев) о рецидивах сообщили 1 (3,4%) пациент первой группы и 2 (8,0%) пациента второй. Следует отметить, что данные пациенты были с достижением значительного улучшения (но все-таки не достигли состояния «чистой кожи») после курса терапии, что свидетельствует о необходимости проведения активного лечения до достижения состояния «чистой кожи» с последующим переходом на поддерживающую терапию. Этим пациентам был рекомендован переход на ежедневное применение геля Эффезел®. Отдаленные результаты наблюдения показали, что из числа пациентов без обострения в период поддерживающей терапии рецидив наступил у 2 (7,1%) пациентов первой группы ($n = 28$) и у 2 (8,7%) пациентов второй ($n = 23$).

Для оценки влияния акне на качество жизни пациентов был использован опросник Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne (APSEA), состоящий из 15 пунктов и включающий шесть вопросов и восемь аналоговых шкал. Опросник APSEA был специально разработан для оценки качества жизни пациентов с акне с учетом специфики заболевания и использованием адаптированных для

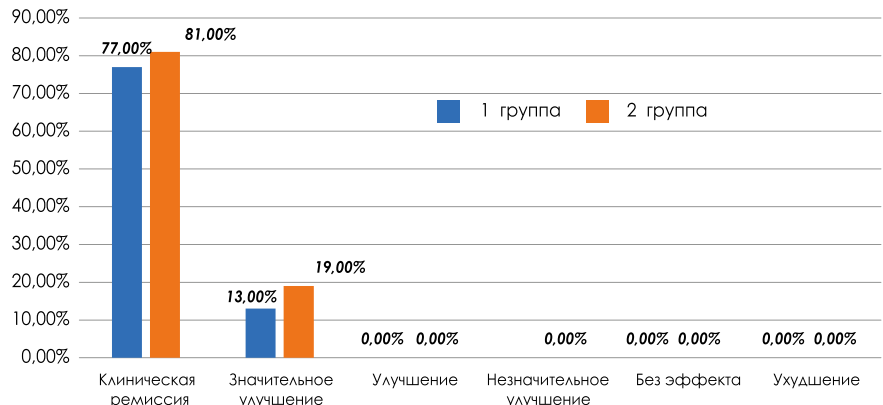


Рисунок 1. Сравнительные данные эффективности терапии акне по шкале IGA у пациентов первой и второй групп.

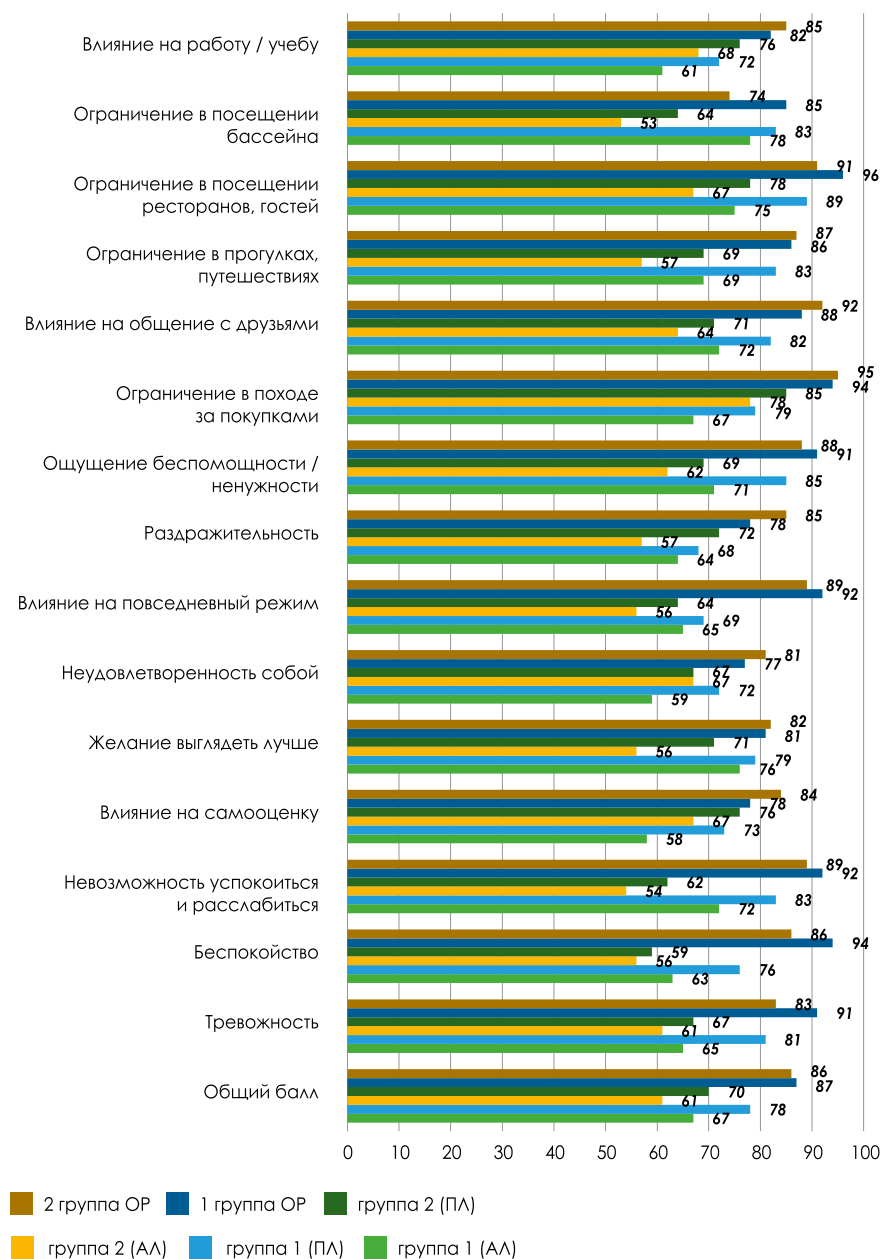


Рисунок 2. Динамика показателей шкалы APSEA (процент снижения в сравнении с показателем до терапии). Примечание: АЛ – активное лечение, ПЛ – поддерживающее лечение, ОР – отдаленные результаты.



Фото 1. Пациентка К. (первая группа, папуло-пустулезное акне средней степени тяжести), Эффезел® 1 раз в сутки (вечером) ежедневно 6 месяцев, затем поддерживающая терапия Эффезелом® по интермиттирующей схеме 1 раз в сутки (вечером) три раза в неделю 6 месяцев; очищение и увлажнение кожи на протяжении всего периода активного лечения и поддерживающей терапии – средства линейки Cetaphil® PRO (кожа с акне); фото до терапии, через 6 месяцев (активное лечение) и еще через 6 месяцев (поддерживающая терапия).

данного заболевания инструментов и параметров. Минимальное значение APSEA – 0 баллов (отсутствие влияния заболевания), максимальное – 138 баллов (очень сильное влияние на качество жизни). В работе оценивалась динамика показателей APSEA (процент снижения абсолютного показателя) в сравнении между исходными значениями и после активной терапии, после поддерживающего лечения (6 месяцев) и последующего периода наблюдения без лечения (6 месяцев).

Динамика общего показателя APSEA в первой группе составила 67% после завершения первого этапа (активное лечение) и 78% – после

второго (поддерживающее лечение). Динамика общего показателя APSEA во второй группе составила 61% после завершения первого этапа (активное лечение) и 70% – после второго (поддерживающее лечение). Динамика общего показателя APSEA в период без лечения (наблюдение 6 месяцев) достоверно значимо изменилась по сравнению с периодом поддерживающего лечения: 87% в первой группе и 86% – во второй (рис. 2). Эти данные свидетельствуют о целесообразности поддерживающей терапии, в том числе и в отношении повышения качества жизни, которое обеспечивается уверенностью в достижении стойкого эффекта.

Таким образом, при оценке показателей шкалы APSEA отмечена более выраженная динамика значений после завершения курса поддерживающей терапии и последующего активного наблюдения, что свидетельствует о целесообразности применения фиксированной комбинации адапалена 0,1% и БПО 2,5% 1 раз в день (вечером) по интермиттирующей схеме 1 раз в сутки (вечером) три раза в неделю в течение 6 месяцев после основного курса топической терапии (при папуло-пустулезном акне средней степени тяжести, фото 1, 2) или применения системного изотретиноина (при тяжелом акне, фото 3).



Фото 2. Пациентка В. (первая группа, папуло-пустулезное акне средней степени тяжести), Эффезел® 1 раз в сутки (вечером) ежедневно 6 месяцев, затем поддерживающая терапия Эффезелом® по интермиттирующей схеме 1 раз в сутки (вечером) три раза в неделю 6 месяцев; очищение и увлажнение кожи на протяжении всего периода активного лечения и поддерживающей терапии – средства линейки Cetaphil® PRO (кожа с акне); фото до терапии, через 6 месяцев (активное лечение) и еще через 6 месяцев (поддерживающая терапия).

Обсуждение результатов исследования

Рецидив акне после прекращения лечения является актуальной проблемой [8]. Частота рецидивов колеблется, по различным данным, от 14,6 до 52,0%, в том числе после применения системного изотретиноина [17]. Имеющиеся в доступной литературе данные по поддерживающей терапии акне в основном касаются применения ретиноидов в течение 12–24 недель. Zhang и соавт. [9] изучали эффективность местного клиндамицина в комбинации с адапаленом по сравнению с монотерапией клиндамицином в течение 12 недель в фазе активного лечения и последующей поддерживающей терапией 0,1 %-ным гелем адапалена по сравнению с группой без поддерживающей терапии. Авторы отметили, что у 92 % пациентов, не получавших поддерживающую терапию, наступало обострение, в то время как в группе с поддерживающей терапией адапаленом – в 41 % случаев.

Thielitz и соавт. [10] после 8-недельного лечения адапаленом 0,1 %-ным гелем в комбинации с БПО 2,5 %-ным гелем сравнили три различные 12-недельные поддерживающих схемы: (1) адапален 0,1 %-ный гель, (2) адапален 0,1 %-ный гель чередовали со специализированным средством для ухода за кожей раз в день через день и (3) только средство для ухода. Авторы показали, что применение 0,1 %-го геля адапалена ежедневно или альтернативно через день значительно снижало количество рецидивов и уменьшало количество микрокомедонов.

Thiboutot и соавт. [11] и Alirezai и соавт. [12] оценили поддерживающий эффект геля адапалена 0,1 % по сравнению со средством для ухода у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию тетрациклином и адапаленом в течение 12 недель. Значительное снижение как количества поражений, так и значения по шкале Глобальной оценки тяжести (IGA) наблюдалось у пациентов, получавших поддерживающую терапию адапаленом.



Фото 3. Пациентка Д. (вторая группа, тяжелая форма акне), курс системного ретиноида – 6 месяцев, затем Эффезелом® 1 раз в сутки (вечером) по интермиттирующей схеме три раза в неделю 6 месяцев; очищение и увлажнение кожи на протяжении всего периода активного лечения, поддерживающей терапии и наблюдения – средства линейки Cetaphil® PRO (кожа с акне); фото до терапии, через 6 месяцев (активное лечение), еще через 6 месяцев (поддерживающая терапия) и еще через 6 месяцев (наблюдение).

В открытом проспективном исследовании, включавшем 242 пациента, часть из которых использовала гель адапалена 0,1 % на протяжении 8 недель после активного лечения системным антибиотиком и адапаленом, Cassano и соавт. [13] сообщили о меньшей частоте рецидивов в группе поддерживающей терапии.

Leyden и соавт. [14] сравнили эффективность трех схем поддерживающей терапии (тазаротен, пероральный миноциклина гидрохлорид и их комбинация) после активной терапии в виде 12-недельного кур-

са комбинированного применения 0,1 %-го геля тазаотена и миноциклина гидрохлорида. Поскольку поддерживающая терапия комбинацией тазаотена и миноциклина показала тенденцию к большей эффективности, но не имела статистической значимости по сравнению с одним тазаотеном, авторы сделали вывод, что местная поддерживающая монотерапия ретиноидами более целесообразна.

Vender и соавт. [15] опубликовали исследование использования геля третиноина 0,04 % после основного курса лечения системным изотрети-

ноинном. В конце 24 недель поддерживающего лечения в группе, применявшей третиноин (7 пациентов), среднее количество поражений акне составило 1,2. В группе, использовавшей средство для ухода за кожей (8 пациентов), среднее количество поражений составило 3,1. По данным авторов, разница в количестве рецидивов составила 38%.

Данные о применении азелаиновой кислоты в качестве поддерживающего лечения были рассмотрено в одном исследовании. Ежедневное применение 20%-го крема азелаиновой кислоты в качестве поддерживающего средства в течение 3 месяцев после 6-месячного активного лечения системным миноциклином 100 мг в сутки и 20%-ным кремом азелаиновой кислоты [16]. Пациенты, ранее получившие системный изотретиноин, были контрольной группой. Около 50% пациентов, получавших азелаиновую кислоту, сохраняли достигнутые результаты. Аналогичная частота была обнаружена у пациентов после приема изотретиноина, которые не получали дальнейшего поддерживающего лечения акне.

Roulin и соавт. [17] оценили влияние фиксированной комбинации адапалена 0,1% и БПО 2,5%-го геля на предотвращение возникновения рецидива у пациентов с тяжелыми акне после успешного комбинированного лечения обострения акне. Авторы показали, что фиксированная комбинация адапалена и БПО обеспечивает значительное преимущество по сравнению с базовыми средствами для ухода в предотвращении рецидива заболевания в течение 6 месяцев.

В исследовании 74 пациента со среднетяжелыми и тяжелыми акне получали 0,1%-ный крем адапалена в течение 12 месяцев в качестве поддерживающей терапии, а затем наблюдались еще 6 месяцев без лечения [18]. Во втором исследовании 139 пациентов с акне средней степени тяжести лечились изотретиноином до полного выздоровления и в течение 12 месяцев получали поддержи-

вающую терапию 0,1%-ным кремом адапалена [19]. Частота рецидивов акне составила 6,70 и 9,35% соответственно. Авторами был сделан вывод, что поддерживающее лечение 0,1%-ным кремом адапалена эффективно для достижения стабильной ремиссии и предотвращения рецидивов акне.

Выводы

В настоящем исследовании 54 пациентов с акне, которые в качестве поддерживающего лечения использовали фиксированную комбинацию адапалена 0,1% и БПО 2,5%-го (геля Эффезел®) 1 раз в день (вечером) по интермиттирующей схеме три раза в неделю 6 месяцев, только у 1 (2,9%) пациента с акне средней степени тяжести и у 2 (5,8%) пациентов с акне тяжелой степени наблюдался рецидив в течение 6 месяцев поддерживающей терапии. Зафиксированы отсутствие нежелательных явлений в процессе лечения, а также высокая приверженность пациентов к лечению. В период активного наблюдения (6 месяцев после поддерживающей терапии) из числа пациентов без обострения в период поддерживающей терапии рецидив наступил у 2 (7,1%) пациентов первой группы ($n = 28$) и у 2 (8,7%) пациентов – второй ($n = 23$). Полученные данные свидетельствуют о том, что поддерживающая терапия гелем Эффезел® может существенно продлить достигнутую эффективность лечения акне и предупредить развитие рецидива.

Список литературы

1. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, Shalita AR, Lozada VT, Berson D, Finlay A, Goh CL, Herane M, Kaminsky A, Kubba R, Layton A, Miyachi Y, Perez M, Martin JP, Ramos-E-Silva M, See JA, Shear N, Wolf J Jr. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60 (5 suppl): S1–S50.
2. Zane L. Acne maintenance therapy: expanding the role of topical retinoids? *Arch Dermatol* 2006; 142: 638–640.
3. Thielitz A, Helmdach M, Röpke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol* 2001; 145: 19–27.

4. Schmidt N, Gans EH. Tretinoin: a review of its anti-inflammatory properties in the treatment of acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 22–29.
5. Kang S. The mechanism of action of topical retinoids. *Cutis* 2005; 75: 10–13.
6. Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D, Dréno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne: Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (1 suppl): S1–S37.
7. Cunliffe W, Gollnick H. Acne – Diagnosis and Management. London, Martin Dunitz, 2001. *Journal of the Royal Society of Medicine* 94 (12): 652–652.
8. Zouboulis CC. The truth behind this undeniable efficacy – recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin. *Dermatology* 2006; 212: 99–100.
9. Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng JJ. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 372–378.
10. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21: 747–753.
11. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, Kang S. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 597–602.
12. Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI, Hachem JP, Kerrouche N, Sidou F, Soto P. Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur J Dermatol*. 2007; 17: 45–51.
13. Cassano N, Amoroso A, Alessandrini G, Biuso A, Carrieri G, Fai D, Gabellone M, Ligori P, Malvindi C, Mancino A. Treatment of inflammatory acne with a combination therapy with lymecycline and adapalene followed by maintenance treatment with adapalene. *Eur J Inflamm*. 2004; 2: 45–52.
14. Leyden J, Thiboutot DM, Shalita AR, Webster G, Washenik K, Strober BE, Shupack J. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized, parallel group study. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 605–612.
15. Vender R, Vender R. Double-blinded, vehicle-controlled proof of concept study to investigate the recurrence of inflammatory and noninflammatory acne lesions using tretinoin gel (microsphere) 0.04% in male patients after oral isotretinoin use. *Dermatol Res Pract*. Volume 2012 Article ID 736532.
16. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 538–544.
17. Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, Fowler J, Jarraff M, Kempers S, Kerrouche N, Dhui JC, Kunyetz R. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1376–1382.
18. Bettoli V, Mantovani L, Borghi A. Adapalene 0.1% cream after oral isotretinoin: evaluation of acne recurrence incidence. Rhodes: Medimond Monduzzi Editore International Proceedings, Division 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2006; 212: 206–715.
19. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giarì S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1094–1098.

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В. Поддерживающая терапия акне: профилактическая эффективность фиксированной комбинации адапалена и бензоила пероксида. Медицинский алфавит. 2020; (24): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-57-62>.

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V. Maintenance acne therapy: prophylactic efficacy of fixed combination of adapalene and benzoyl peroxide. Medical alphabet. 2020; (24): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-57-62>.





Эффезел® 0,1% / 2,5% Гель

адапален / бензоила пероксид

Эффезел® – уникальная комбинация терапии акне без антибиотика^{1,2}

Эффезел® – для большинства пациентов с легкой и средней степенью тяжести акне с благоприятным профилем безопасности^{1,3,4}

Эффезел® – рекомендован к применению с 9 лет¹



Регистрационный номер: ЛП-000738. **Международное непатентованное название (МНН) или группировочное название:** адапален+бензоила пероксид. **Лекарственная форма:** гель для наружного применения. **Состав:** в 1 г геля содержится: активные вещества: Адапален – 0,001 г, Бензоила пероксид – 0,025 г. **Фармакотерапевтическая группа:** средство лечения угревой сыпи. **Показания к применению:** лечение угревой сыпи с комедонами, папулами и пустулами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующим веществам или любому из компонентов препарата; Детский возраст до 9 лет (безопасность и эффективность препарата не установлена). **Беременность и период лактации:** Эффезел® не следует применять во время беременности. Эффезел® может применяться во время кормления грудью. Следует избегать контакта грудного ребенка с препаратом, нанесения препарата на грудь при использовании в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** наружно. Наносить кончиками пальцев тонким слоем на всю пораженную поверхность один раз в день вечером на чистую и сухую кожу, избегая попадания геля в глаза, на губы, слизистые оболочки и уголки носа. **Побочное действие:** при применении препарата Эффезел®, в месте его нанесения могут возникнуть следующие нежелательные реакции: нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна: отек век; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна: ощущение

сдавления в горле, затруднение дыхания; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): сухость кожи, раздражающий контактный дерматит, раздражение кожи, ощущение жжения кожи, эритема, шелушение; нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$): кожный зуд, солнечный ожог; частота неизвестна: аллергический контактный дерматит, припухлость лица, болезненность кожи (ощущение покалывания), волдыри (везикулы), побледнение кожи, ожог в месте нанесения, крапивница, анафилактическая реакция. **Особые указания:** не следует наносить гель Эффезел® на экзематозно измененную или поврежденную в результате травм (порезы или ссадины) кожу и кожу с солнечными ожогами. Избегать контакта с глазами, ротовой полостью, ноздрями и другими слизистыми оболочками. При попадании препарата в глаза немедленно промыть их теплой водой. При подозрении на повышенную чувствительность к каким-либо из ингредиентов препарата применение геля Эффезел® следует прекратить. Следует избегать чрезмерного воздействия солнечного света или искусственного УФ излучения. Следует избегать контакта препарата с какими-либо окрашенными материалами (включая волосы и окрашенные ткани), поскольку это может привести к изменению их цвета или обесцвечиванию. **Срок годности:** 2 года; после вскрытия тубы/флакона хранится не более 6 месяцев. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска:** по рецепту.

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффезел® Рег. уд. - ЛП-000738
2. ГРЛС от 31.07.2020: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=61d806cb-3cdd-4b74-9266-db640087686c&t=
3. Федеральные клинические рекомендации (рабочая группа по ведению больных с акне: Е.А. Аравийская, А.В. Самцов). Дерматовенерология 2015. Деловой экспресс, Москва, 2016
4. Pariser D.M. et al. Long-term safety and efficacy of a unique fixed-dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2007, 6(9):899-905

Материал для специалистов здравоохранения. RU/EPI/0184/0720

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Склероатрофический лихен у мужчин: совершенствование методов диагностики и лечения

А. В. Игнатовский, К. М. Н., доцент

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

Lichen sclerosus in men: improving diagnostic and treatment methods

A. V. Ignatovskiy

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность системного применения интерферона альфа-2b в комплексной терапии склероатрофического лихена (СЛ) полового члена. Материал и методы. В исследовании участвовали 26 пациентов мужского пола с верифицированным диагнозом «склероатрофический лихен полового члена». Основная группа – 19 человек, группа сравнения – 7 мужчин. Давность заболевания составила от 9 до 12 месяцев. Для оценки площади поражения, а также оценки их динамического изменения были разработаны индекс площади поражения склероатрофического лихена (LS-S у мужчин) и индекс оценки активности кожных проявлений склероатрофического лихена (LS-A). Лечение в основной группе: назначался топический кортикостероид мометазон в форме крема с частотой аппликаций два раза в сутки в течение 21 дня, а также свечи с интерфероном альфа-2b в дозе 3 млн ед. по одному суппозиторию два раза в сутки ежедневно в течение 10 суток, далее три раза в неделю в течение 2 месяцев с последующим наружным применением 1–2 раза в сутки в течение 2 месяцев мази с содержанием интерферона альфа-2b. У пациентов с баланопоститом применялся крем в комбинации с мометазоном, эконазолом, гентамицином и декспантенолом. Пациенты из группы сравнения получали только крем с мометазоном в течение 21 дня, а при рецидиве симптомов – топические ингибиторы кальциневрина. Пациенты обеих групп получали витамин Е по 200 мг в сутки в течение 2 месяцев. Конечной точкой наблюдения для пациентов обеих групп был срок 3 месяца после окончания терапии. Результаты. На фоне лечения улучшение было достигнуто у всех пациентов основной группы в течение 21 дня. Последующие отмена топического кортикостероида и продолжение терапии свечами и мазью интерферона альфа-2b позволили сохранить положительную динамику кожного процесса в процессе всего периода наблюдения. В контрольной группе также был достигнут положительный эффект от терапии топическими кортикостероидами (крем с мометазоном), однако после его отмены в срок от 4 до 6 недель симптомы рецидивировали, что потребовало продолжения терапии топическими ингибиторами кальциневрина – такролимус (мазь) 0,1 % 1–2 раза в сутки 4 недели. Использование индексов СЛ показало эффективность терапии в обеих группах, быстрее регрессировали показатели индекса активности кожных проявлений, чем показатели индекса, оценивающие площадь поражения. Выводы. 1. Применение в комплексном лечении наряду с топическими ГКС системной терапии интерфероном альфа-2b позволяет уменьшить выраженность клинических проявлений ГСАЛ, не прибегая к длительному применению топических ГКС. 2. Применение интерферона альфа-2b в комплексном лечении склероатрофического лихена генитальной области продемонстрировало эффективность на небольшой группе пациентов. 3. Применение индексов площади поражения и индекса активности склероатрофического лихена у мужчин позволяет объективизировать оценку эффективности проводимого лечения. 4. Индексы оценки склероатрофического лихена позволяют разработать индивидуальный план реабилитационных мероприятий с учетом хронического течения заболевания. 5. Целесообразно продолжить исследования по изучению патогенетических механизмов влияния интерферона альфа-2b при генитальных формах склероатрофического лихена.

Ключевые слова: склероатрофический лихен у мужчин, склеротический баланит, индекс склероатрофического лихена, баланопостит, интерферон альфа-2b.

Summary

Objective of the study. To evaluate the effectiveness of systemic interferon alpha-2b in the complex therapy of lichen scleroatrophic of the penis. Material and methods. The study involved 26 male patients with a verified diagnosis: lichen scleroatrophic of the penis. The main group was 19 people, the comparison group was 7 men. The duration of the disease in men was from 9 to 12 months. To estimate the area of lesion as well as to estimate their dynamic changes were developed: Scleroatrophic Lichen Area Index (LS-S in men) and Scleroatrophic Lichen Activity Index (LS-A). Treatment in the main group: topical corticosteroid mometasone cream two times a day for 21 days, as well as interferon alpha-2b suppositories in a dose of 3 million ME two times a day, daily for 10 days, then three times a week for 2 months with subsequent external application of 1–2 times a day for 2 months of ointment with interferon alpha-2b. In patients with balanopostitis the cream was used in combination with mometasone, econazole, gentamycin and dexpanthenol. Patients from the comparison group received mometasone cream for 21 days, and in case of recurrence of symptoms – the prescription of topical calcineurin inhibitors. Patients of both groups received vitamin E of 200 mg per day for 2 months. The end point of observation for patients of both groups was 3 months after the end of therapy. Results. Against the background of treatment, improvement was achieved in all patients in the main group within 21 days. Subsequent cancellation of topical corticosteroid and continuation of therapy with suppositories and ointment of the interferon alpha-2b allowed to maintain positive dynamics of the skin process during the whole period of observation. The control group also achieved a positive effect from therapy with topical corticosteroids (cream with mometasone), but after its cancellation, in the period from 4 to 6 weeks, symptoms were recurrent, which required the continuation of therapy with topical calcineurin inhibitors – tacrolimus ointment 0.1 % 1–2 times a day for 4 weeks. The use of the LS-A Index showed that the indices of skin manifestations were the fastest to regress than those of the LS-S index assessing the area of lesion. Conclusions. 1. The use of system therapy with interferon alpha-2b, along with topical GCs, in the complex treatment can reduce the severity of clinical manifestations of GSAL without resorting to prolonged use of topical GCs. 2. The use of interferon alpha-2b in the complex treatment of the genital lichen sclerosus has demonstrated its effectiveness in a small group of patients. 3. Application of the developed Lesion Area Index and Lichen Sclerosis Activity Index in men allow to objectively assess the effectiveness of treatment. 4. Lichen sclerosus assessment indices allow to develop an individual plan of rehabilitation measures. 5. It is expedient to continue studies on pathogenetic mechanisms of influence of alpha-2b interferon in genital lichen sclerosus.

Key words: male lichen sclerosus, balanitis xerotica, score of the lichen sclerosus, balanopostitis, interferon alpha-2b.

Введение

Склероатрофический лихен (СЛ) у мужчин считается редким заболеванием, однако при анализе литературы исследователи приводят высокие цифры встречаемости этого заболевания. Так, чаще всего встречается указание на численное преобладание жен-

щин над мужчинами в соотношении 8–10:1 [1]. В других работах цифры встречаемости LS колеблются от 6:1 до 3:1 [2, 3, 4]. У детей отмечаются обратная зависимость и преобладание среди пациентов мальчиков до 0,50 %, тогда как у девочек эта цифра состав-

ляет 0,11 % [5]. В другом исследовании, включавшем 1178 мальчиков, причиной фимоза в 405 случаев был СЛ [6]. При анализе распространенности СЛ у мальчиков препубертатного возраста из Германии указана частота 0,1–0,4 % [7], другое исследование,

проведенное в Дании, указывает на частоту 0,37% у мальчиков в возрасте от 1 до 17 лет [8].

У взрослых чаще указывают на численное преобладание женщин (3,00%) над мужчинами (менее 0,07%) [9]. В целом же следует отметить, что истинные цифры заболеваемости остаются неизвестными, хотя заболевание может встречаться у пациентов любого возраста, но, говоря о мужчинах, чаще всего СЛ встречается в группе лиц 30–60 лет [10, 11].

Локализация процесса СЛ на коже половых органов значительно влияет на качество жизни и сексуальные ощущения. Данные исследователей продемонстрировали негативное влияние СЛ у мужчин на их половую жизнь, на что указали 56% пациентов с диагнозом «склероатрофический лихен» [12].

С современных позиций СЛ рассматривают как локализованную форму склеродермии, причины развития которой не ясны.

Патологический процесс может вовлекать любые анатомические зоны полового члена. По данным клиники генитоуринарных заболеваний Оксфорда (Великобритания), указывается на вовлечение в процесс наружного отверстия уретры в 64% наблюдений, при этом в 37% это привело к сужению наружного отверстия уретры, поражению крайней плоти в 55%, в 20% – на теле полового члена и в 20% – на головке полового члена [12]. Среди триггеров отмечают рецидивирующее воспаление, травмы, недержание мочи и другие.

Общий генетический и молекулярный комплекс мишеней, участвующих в патогенезе СЛ, сложен. Белок miR-155 участвует в качестве ключевого первичного регулятора образования склеротической ткани (посредством пролиферации фибробластов и повышенного синтеза коллагена) и активации аутоиммунного ответа Th1 (за счет снижения активности подавления Treg [регуляторные Т-клетки]). Белок miR-155 (микроРНК-155) вызывает потерю иммунной толерантности для аутоиммунитета [9]. МикроРНК – это небольшие эндогенные молекулы РНК, которые действуют как регуляторы экспрессии генов, miR-155 из поражений СЛ показал 9,5-кратное увеличение

экспрессии по сравнению с контрольной группой [13]. Последующие мишени, участвующие в формировании склеротической ткани, включают белки FOXO3, CDKN1B – оба стимулируют пролиферацию фибробластов и увеличивает синтез коллагена, коллаген (тип I, III, V), эндотелиальный ЕСМ1, галектин-7 и p53. Мишени, способствующие аутоиммунным реакциям, включают аутоантитела ЕСМ1, IL-10, TNF (фактор некроза опухолей альфа) и IL-6 [9]. Дисфункция белка внеклеточного матрикса 1 (ЕСМ1), обнаруженная на стыке дермально-эпидермиса, является этапом развития патологического процесса в патогенез СЛ, в процессе которого запускается ряд иммунопатологических процессов с участием ламининов, протеогликанов, матриксных металлопротеиназ [14, 15, 16]. Белок ЕСМ1, по-видимому, действует как биологический клей, который отвечает за структурную организацию и целостность кожи человека [17]. Так, нарушение взаимодействия ЕСМ1-матриксных металлопротеиназ приводит к гиперактивной коллагеназной активности последних, что, в свою очередь, приводит к очаговому повреждению базальной мембраны.

Среди препаратов первой линии для лечения СЛ в международных руководствах значатся топические кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина. Вместе с тем до настоящего времени нет однозначного представления о роли длительного применения топических препаратов с иммуносупрессивным эффектом и последующего развития злокачественной трансформации в очагах СЛ [2].

Риск развития таких осложнений определяет поиск альтернативных методов лечения. Так, у женщин широко и успешно стало применяться введение в очаги склероатрофического лихена аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, проведение биоревитализации препаратами гиалуроновой кислоты, применение фракционного лазера. У мужчин большая часть альтернативных методов, связанных с инъекционным введением препаратов, имеет ограничение из-за анатомических особенностей, хотя имеются единичные публикации об успешном применении аутологич-

ной плазмы [18] и лазерного воздействия на очаги склероатрофического лихена у мужчин [19].

В то же время сохраняется потребность в сокращении сроков применения топических кортикостероидов или других иммуносупрессантов на такой тонкий участок кожи, как область наружных гениталий у мужчин. Альтернативным вариантом в таком случае может быть лечение, где применяются топические ГКС в сочетании с системной терапией альфа-интерфероном. Основанием к такому подходу послужили данные нескольких исследований, продемонстрировавшие положительные результаты терапии интерфероном альфа на процессы фиброза у пациентов как с диффузной, так и локальными формами системной склеродермии.

Интерфероны представляют собой группу цитокинов, синтез которых обусловлен генетически и представлен семейством белков, обладающих противовирусной, антипролиферативной, иммуномодулирующей активностью. Собственно такой набор положительных терапевтических эффектов, среди которых антипролиферативные свойства препарата, позволил применять терапию интерфероном альфа-2b при хронических вирусных гепатитах с циррозом, где наглядно продемонстрировано положительное влияние интерферона на процессы фиброза [20].

Влияние интерферона альфа-2b на процессы фиброза также изучалось на культуре фибробластов келоидного рубца. Авторы отметили, что *in vitro* и *in vivo* воздействие интерферона альфа-2b приводит к нормализации синтетической способности келоидных фибробластов путем дозозависимого селективного ингибирования супранормального производства коллагена и гликозаминогликанов (не оказывая влияния на нормальную продукцию фибронектина). Кроме того, короткие по времени воздействия и низкие дозы интерферона альфа-2b приводили к быстрому и стойкому уменьшению площади келоида *in vitro*. Наряду с этим увеличивается коллагеназная активность фибробластов келоида [21].

В другом исследовании альфа-интерфероны продемонстрировали ингибирующее влияние на синтез дермаль-

Таблица 1
Распределение пациентов по возрасту в основной и контрольной группах

Возраст (годы)	Основная группа, n = 19 (%)	Контрольная группа, n = 7 (%)
18–24	2	1
25–44	3	3
45–64	11	2
Более 65	3	1
Всего	19	7



Рисунок. Индекс площади поражения склероатрофического лишая (LS-S у мужчин).

ных и синовиальных фибробластов *in vitro* у пациентов с системным диффузным склерозом [22]. Сообщается о положительном влиянии интерферонов на различные заболевания, сопровождающиеся явлениями фиброза (болезнь Пейрони, хронический гепатит с циррозом, фиброзирующий альвеолит и др.), что приобретает важное практическое значение, так как особая роль в патогенезе СЛ отводится патологическому аутоиммунному процессу, развивающемуся в стенках мелких сосудов (капиллярит) и межтканевном веществе соединительной ткани, в связи с высоким уровнем антигенной «коллагеновой» стимуляции. С учетом литературных данных о положительном влиянии интерферона альфа на процессы фиброза, представляется важным изучение эффективности интерферона альфа-2b у мужчин с диагнозом «склероатрофический лишай полового члена».

Цель исследования: оценить эффективность применения интерферона альфа-2b в форме ректальных суппозиторий в комплексной терапии склероатрофического лишая полового члена.

Материал и методы

Исследование было открытым, проспективным. В нем участвовали 26 пациентов мужского пола с верифицированным диагнозом «склероатрофический лишай полового члена», из них

19 человек были включены в основную группу, а 7 мужчин составили группу сравнения. Давность заболевания составила от 9 до 12 месяцев.

Распределение пациентов по возрасту в основной и контрольной группах представлено в таблице 1.

Для оценки площади поражения по аналогии с целым рядом хронических дерматозов для объективизации оценки клинических проявлений, а также оценки их динамического изменения был разработан индекс площади поражения склероатрофического лишая (LS-S у мужчин): головка полового члена, внутренний и наружный листки крайней плоти были разделены на три сектора, соответствующих циферблату часов как 12, 4 и 8 часов (см. рис.). Поражение каждого сектора оценивалось в 1 балл, еще 1 балл добавлялся при поражении наружного отверстия уретры, итого при максимальном поражении путем сложения получалось 10 баллов, минимальное количество баллов – 1. При отсутствии крайней плоти у обрезанных мужчин подсчитывались только очаги на головке полового члена. При фимозе площадь поражения не подсчитывали до разрешения фимоза. Активность кожного процесса оценивали в соответствии с разработанным индексом активности склероатрофического лишая (LS-A у мужчин) по таким критериям, как эритема, пузыри, бе-

лый цвет очагов, эрозии, геморрагии, уплотнение кожи и отек, трещины, сужение наружного отверстия уретры, атрофия, гиперкератоз, фимоз. Каждый из признаков ранжировался по баллам: 0 – отсутствие признака, 1 – незначительное проявление, 2 – признак умеренно выражен, 3 – проявления максимально выражены.

У всех пациентов было проведено исследование для исключения лабораторных признаков системной склеродермии, инфекционно-воспалительных процессов урогенитального тракта, исследование на ДНК HPV.

Лечение в основной группе проводилось в два этапа. На первом назначался топический кортикостероид мометазон в форме крема с частотой аппликаций два раза в сутки в течение 21 дня, а также свечи с интерфероном альфа-2b в дозе 3 млн ед. по одному суппозиторию два раза в сутки ежедневно в течение 10 суток, далее три раза в неделю в течение 2 месяцев. Наружная терапия по окончании применения крема с мометазоном продолжалась наружным применением мази с интерфероном альфа-2b (40000 МЕ) с частотой аппликаций 1–2 раза в сутки в течение 2 месяцев. У пациентов с баланопоститом применялся крем мометазон в комбинации с эконазолом, гентамицином и декспантенолом.

Пациенты из группы сравнения получали только крем с мометазоном раз в сутки в течение 21 дня, далее – уход эмолентами, однако в связи с быстрым рецидивом симптомов после отмены топических ГКС дальнейшее лечение было продолжено топическими ингибиторами кальциневрина в форме мази 0,1% с частотой аппликаций 1–2 раза в сутки, что определялось индивидуальной переносимостью препарата, на протяжении 4 недель. Пациенты обеих групп получали витамин Е по 200 мг в сутки в течение 2 месяцев. Конечной точкой наблюдения для пациентов обеих групп был срок 3 месяца после окончания терапии. По окончании лечения за критерии эффективности проведенного лечения мы принимали динамику выраженности клинических проявлений на коже в соответствии с индексом активности LS-A, а также оценку площади поражения с использованием для этого индекса LS-S.

Результаты и их обсуждение

До начала лечения у всех пациентов проводилась оценка площади поражения и активности процесса в соответствии с индексами склерозирующего лишена. Результаты оценки площади поражения у пациентов основной группы представлены в *таблице 2*.

Активность проявлений кожного процесса у мужчин основной группы также оценивали в баллах исходя из предложенных нами критериев. Результаты представлены в *таблице 3*.

Следует отметить, что у 2 пациентов основной группы было диагностировано поражение наружного отверстия уретры и еще у 2 человек – состояние фимоза, в связи с чем оценку площади поражения и активности кожного процесса до лечения было выполнить невозможно, такая оценка была проведена после разрешения явлений фимоза. Фимоз у наблюдаемых пациентов явился следствием склероатрофического лишена, для разрешения фимоза в момент настоящего исследования не потребовалась циркумцизия. У 13 (68,5%) пациентов основной группы в анамнезе было указание на рецидивирующее воспаление головки полового члена и (или) крайней плоти с частотой четырех и более рецидивов в течение последнего года, 2 мужчин с баланопоститом страдали сахарным диабетом второго типа, у 1 (5,2%) пациента выявлены остроконечные кондиломы уретры, у 4 (21,0%) мужчин в момент начала лечения было диагностировано обострение хронического простатита. Все пациенты основной группы отметили хорошую переносимость как применения крема с мометазоном и мази и свечей с интерфероном альфа-2b. Затруднительным было лишь двукратное применение препарата в сутки, что связано с необходимостью введения свечей в утреннее время в рабочие дни.

У мужчин основной группы отмечалась относительно быстрая положительная динамика кожного процесса по таким показателям, как уменьшение плотности и отека тканей крайней плоти, порозовение очагов, устранение субъективных

Таблица 2
Оценка площади поражения у мужчин основной группы до лечения

Количество пациентов, n = 19	Оценка в баллах
9	4
2	5
5	8
1	9
2	Фимоз

Таблица 3
Активность кожных проявлений у мужчин основной группы до начала лечения (в баллах)

Количество пациентов, n = 19	Сумма баллов	Эритема	Отек, уплотнение	Пузыри	Геморрагии	Белый цвет очагов	Эрозии	Трещины	Сужение нар наружного отверстия уретры	Атрофия	Гиперкератоз	ФИМОЗ
9	16	2	3	0	2	3	1	3	0	2	0	0
2	17	2	3	0	2	3	0	3	2	2	0	0
5	17	3	3	0	1	3	1	3	0	3	0	0
1	17	3	3	0	1	3	1	3	0	3	0	0
2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3

Таблица 4
Оценка площади поражения у мужчин основной группы после лечения

№ п/п	Количество пациентов, n = 19	Оценка в баллах
1	9	1
2	2	2
3	5	4
4	1	3
5	2 (фимоз до лечения)	4

Таблица 5
Оценка активности кожных проявлений после лечения в основной группе

Количество пациентов, n = 19	Сумма баллов	Эритема	Отек/уплотнение	Пузыри	Геморрагии	Белый цвет очагов	Эрозии	Трещины	Сужение наружного отверстия уретры	Атрофия	Гиперкератоз	ФИМОЗ
6	4	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0
2	5	0	1	0	0	1	0	0	1	2	0	0
4	7	1	1	0	0	2	0	1	0	2	0	0
1	7	1	1	0	1	2	0	0	0	2	0	0
2 (фимоз до лечения)	6	0	1	0	0	2	0	1	0	2	0	0
2	6	1	1	0	0	2	0	1	0	1	0	0
2	3	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0

симптомов сухости и дискомфорта на коже полового члена. Улучшение было достигнуто у всех пациентов основной группы в течение 21 дня. Последующая отмена топического кортикостероида и продолжение терапии свечами и мазью Виферон позволило сохранить положительную

динамику кожного процесса в процессе всего периода наблюдения.

Результаты оценки площади поражения после лечения в основной группе мужчин представлены в *таблице 4*.

Динамика активности кожных проявлений после лечения представлена в *таблице 5*.

Таблица 6
Оценка площади поражения у мужчин контрольной группы до лечения

Количество пациентов, n = 7	Оценка в баллах
4	4
2	6
1	9
0	Фимоз

Таблица 7
Активность кожного процесса до лечения у мужчин контрольной группы

Кол-во пациентов, n = 7	Сумма баллов	Эритема	Отек/уплотнение	Пузыри	Геморрагии	Белый цвет очагов	Эрозии	Трещины	Сужение нар наружного отверстия уретры	Атрофия	Гиперкератоз	Фимоз
2	13	2	3	0	0	3	0	3	0	2	0	0
3	17	2	3	0	2	3	0	3	2	2	0	0
2	13	0	3	0	1	3	1	3	0	2	0	0

Таблица 8
Результаты оценки активности кожных проявлений в контрольной группе после лечения

Кол-во пациентов, n = 7	Сумма баллов	Эритема	Отек, уплотнение	Пузыри	Геморрагии	Белый цвет очагов	Эрозии	Трещины	Сужение нар наружного отверстия уретры	Атрофия	Гиперкератоз	Фимоз
2	7	1	1	0	0	2	0	1	0	2	0	0
3	11	2	3	0	0	3	0	1	2	0	0	0
2	9	1	2	0	0	3	0	1	0	2	0	0

Следует отметить, что быстрее всего регрессировали показатели индекса активности кожных проявлений, чем показатели индекса, оценивающие площадь поражения.

Результаты оценки площади поражения до лечения в контрольной группе представлены в таблице 6.

Результаты оценки активности кожных проявлений склероатрофического лишая у мужчин в группе сравнения представлены в таблице 7. Во всех случаях отсутствовали пузыри и поражение наружного отверстия уретры.

У 3 (42,8 %) мужчин этой группы в анамнезе был рецидивирующий баланопостит с частотой до четырех рецидивов в течение последнего года.

На момент начала лечения у 1 (14,2 %) пациента был диагностиро-

ван уретрит, вызванный *Ureaplasma urealyticum*, что потребовало проведения антибактериальной терапии, и у 1 (14,2 %) – обострение хронического простатита.

В этой группе был также достигнут положительный эффект от терапии топическими кортикостероидами (крем с мометазоном), однако после его отмены в срок от 4 до 6 недель симптомы рецидивировали, что потребовало продолжения терапии топическим кортикостероидом с уменьшением частоты аппликаций, а затем продолжения лечения топическими ингибиторами кальциневрина – мазью такролимус 0,1 % с частотой аппликаций 1–два раза в сутки, что определялось индивидуальной переносимостью препарата на протяжении 4 недель.

В контрольной группе на фоне терапии мы не отметили изменений по индексу оценки площади поражения. Результаты оценки активности кожных проявлений в контрольной группе после лечения представлены в таблице 8.

Обсуждение

Выявление у 13 (68,4 %) пациентов основной группы и у 3 (42,8 %) пациентов контрольной рецидивирующего баланопостита согласуется с данными литературы о роли инфекции как триггера воспаления при СЛ. Субъективные симптомы в виде жалоб на сухость кожи в очагах поражения, а также рецидивирующие трещины крайней плоти были у всех пациентов в обеих группах. Трещины периодически возникали после половых контактов и доставляли болезненные ощущения, а у 2 (10,5 %) пациентов основной группы привели к развитию фимоза. Фимоз является частым осложнением СЛ, однако в ряде случаев, особенно у мужчин с небольшой продолжительностью заболевания, разрешается самостоятельно на фоне проводимого лечения. В дальнейшем следует оценить необходимость выполнения циркумцизии, тщательно взвешивая возможную пользу и последствия такого вмешательства – некоторые исследователи указывают, что выполнение циркумцизии не останавливает прогрессирования заболевания, а удаление крайней плоти, выполняющей в некотором роде защитную роль, может приводить к последующему поражению уретры, которая подвергается постоянной травматизации о нижнее белье, а травма, как известно, – триггер заболевания [23].

Системное применение интерферона альфа-2b обеспечивает антифиброзирующий эффект, при этом очевидно преимущество ректальных форм. Эффективность такого пути введения была многократно продемонстрирована в публикациях, где в лабораторных исследованиях на кроликах с помощью меченых частиц было установлено, что ректальное введение интерферона-α1 и -α2 приводило к его появлению в крови в течение 30 минут, препарат продолжал обнаруживаться еще в течение 6–8 часов; трехкратное

введение препарата с интервалом 5 часов приводило к увеличению срока его обнаружения в течение 17 часов. Вместе с тем замедленное всасывание интерферона при его введении в суппозиториях позволяет поддерживать его высокую концентрацию в крови в течение длительного времени [24].

Хронический характер течения СЛ требует организации диспансерного наблюдения за пациентами, в этом существенную помощь, по нашему мнению, может оказать использование разработанных индексов склероатрофического лишена, позволяющих объективизировать оценку кожных проявлений по активности и по площади. В нашем исследовании наиболее динамично изменялся индекс активности кожных проявления как в основной, так и контрольной группе. Менее динамичным был индекс оценки площади поражения. Следует выявлять триггеры развития воспаления и своевременно их устранять: так, у 2 (10,5%) пациентов основной группы был диагностирован сахарный диабет второго типа, при котором нередко у пациентов отмечается рецидивирующий баланопостит.

Выводы

1. Применение в комплексном лечении наряду с топическими ГКС системной терапии интерфероном альфа-2b позволяет уменьшить выраженность клинических проявлений ГСАЛ, не прибегая к длительному применению топических ГКС.
2. Применение интерферона альфа-2b в комплексном лечении склероатрофического лишена генитальной области продемонстрировало эффективность на небольшой группе пациентов, что согласуется с имеющимися в мировой литературе данными о положительном влиянии интерферона альфа-2b при лечении различных форм склеродермии и хронических заболеваний, сопровождающихся явлениями фиброза.
3. Применение разработанных нами индексов площади поражения

и индекса активности склероатрофического лишена у мужчин позволяет объективизировать оценку эффективности проводимого лечения, своевременно выявлять пациентов, нечувствительных к препаратам первой линии, и переходить к лечению альтернативными наружными или системными препаратами.

4. Индексы оценки склероатрофического лишена позволяют разработать индивидуальный план реабилитационных мероприятий с учетом хронического течения заболевания.
5. Целесообразно продолжить исследования по изучению патогенетических механизмов влияния интерферона альфа-2b при генитальных формах склероатрофического лишена.

Заключение

Склероатрофический лишень – рецидивирующий воспалительный дерматоз со сложным и до конца не изученным патогенезом, приводящий к выраженным изменениям анатомии генитальной области, а также влияющий на качество жизни пациентов. В нашей работе мы отметили, что развитию склероатрофического лишена у мужчин нередко предшествуют рецидивирующие воспалительные процессы кожи полового члена (баланопостит). Применение разработанных индексов склероатрофического лишена позволило объективизировать оценку динамики клинических проявлений на фоне проводимого лечения и получить цифровое выражение активности кожного процесса и площади поражения. Следует отметить, что в процессе комплексного лечения с применением препаратов интерферона альфа-2b в форме ректальных суппозиториях и наружной терапией топическими ГКС удалось сократить сроки применения топического кортикостероида, что важно, ибо длительное применение препаратов с иммуносупрессивным действием таит опасность малигнизации.

Список литературы

1. Willem I. van der Meijden, Michael J Boffa, Bram ter Harmsel et al. European guideline for the management of vulval conditions. 2016.
2. British Associations of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis. *British journal of dermatology*. 2018 (178). Pp. 839–853.
3. Brownstein M. Lichen sclerosis et atrophicus [Comment]. 1973; 108: 433. *Arch Dermatol*. 1973.
4. Kreuter A, Kryvosheeva Y, Terras S, Moritz R, Mollenhoff K, Altmeyer P, et al. Association of Autoimmune Diseases with Lichen Sclerosis in 532 Male and Female Patients. *Acta Dermato-Venereologica*. 2013; 93: 238–41.
5. Chi C-C, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011.
6. Kiss A., Kiraly L, Kutasz B, Merz M. High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol*. 2005; 22 (4): 305–308.
7. Becker K. Lichen sclerosis in boys. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 53–8.
8. Sneppen I, Thorup J. Foreskin morbidity in uncircumcised males. *Pediatrics* 2016; 137. pii: e20154340.
9. Davis A, Tran, Xiaohui Tan, Charles J. Macri et al. Lichen sclerosis: an autoimmune pathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *International journal of biological sciences*. 2019; 15 (7): 1429–1439.
10. Kyriakis K, Emmanouelides S, Terzoudi S, et al. Gender and age prevalence distributions of morphea en plaque and anogenital lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2007; 21 (6): 825–826.
11. Nelson DM, Peterson AC. Lichen sclerosis: epidemiological distribution in an equal access health care system. *J Urol*. 2011; 185 (2): 522–525.
12. Morris BJ, Krieger JN. Penile inflammatory skin disorders and the preventive role of circumcision. *Int J Prev Med* 2017; 8: 32.
13. Terlou A, Santeagoets LAM, van der Meijden WI, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, et al. An Autoimmune Phenotype in Vulvar Lichen Sclerosis and Lichen Planus: A Th1 Response and High Levels of MicroRNA-155. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012; 132: 658–66.
14. Smits P, Ni J, Feng P, Wauters J, Van Hul W, Boutaibi ME, et al. The Human Extracellular Matrix Gene 1 (ECM1): Genomic Structure, cDNA Cloning, Expression Pattern, and Chromosomal Localization. *Genomics*. 1997; 45: 487–95.
15. Fujimoto N, Terlizzi J, Aho S, Brittingham R, Fertala A, Oyama N, et al. Extracellular matrix protein 1 inhibits the activity of matrix metalloproteinase 9 through high-affinity protein/protein interactions. *Experimental Dermatology*. 2006; 15: 300–7.
16. Sercu S, Zhang M, Oyama N, Hansen U, Ghalzouri AEL, Jun G, et al. Interaction of Extracellular Matrix Protein 1 with Extracellular Matrix Components: ECM1 Is a Basement Membrane Protein of the Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008; 128: 1397–408.
17. Chan I. Experimental dermatology Review. The role of extracellular matrix protein 1 in human skin. *Clinical & Experimental Dermatology*. 2004; 29: 52–6.
18. Francesco Casabona, Ilaria Gambelli, Federica Casabona et al. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosis: the impact on tissue repair and patient quality of life. *Int Urol Nephrol* 2017 Apr; 49 (4): 573–580.
19. Kartamaa M, Reitamo S. Treatment of lichen sclerosis with carbon dioxide laser vaporization. *Br J Dermatol*. 1997 Mar; 136 (3): 356–9.
20. А. Н. Васильев, В. В. Малиновская, В. В. Парфенов, Е. В. Дмитриева Интерфероны первого типа – индукция и механизмы противовирусного действия. *Антибиотики и химиотерапия* 2009, 54; с. 7–8.
21. Brian Berman, Matthew R. Duncan, Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alpha-2b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan and collagenase production in vitro. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 694–702.
22. By W. Stevens, R. Vancheeswaran, C. M. Black and the UK Systemic Sclerosis Study Group. Alpha interferon-2a (Roferon-A) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: a pilot study. *British Journal of Rheumatology* 1992; 31: 683–689.
23. Lucy Homer, Ratharine J. Buchanan, Batoul Nasr et al. Meatal stenosis in boys following circumcision for lichen sclerosis (Balanitis xerotica obliterans). *The journal of urology* 2014 December; Vol. 192, 1784–1788.
24. В. Н. Корсунский, А. Б. Брусин, А. А. Денисов и соавт. Сравнительное изучение фармакокинетики различных лекарственных форм интерферона альфа-2b. *Доказательная медицина*. 2007, № 1, с. 24–29.

Для цитирования: Игнатовский А. В. Склероатрофический лишень у мужчин: совершенствование методов диагностики и лечения. *Медицинский алфавит*. 2020; (24): 64–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-64-69>.

For citation: Ignatovskiy A. V. Lichen sclerosis in men: improving diagnostic and treatment methods. *Medical alphabet*. 2020; (24): 64–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-64-69>.

Аппаратные методы в комплексном лечении пациентов с атрофическими рубцами

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

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

АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

Apparatus methods in complex treatment of patients with atrophic scars

A. M. Talybova, A. G. Stenko

Institute for Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

Резюме

Атрофические рубцы являются широко распространенной патологией, которая может оказать негативное влияние на качество жизни пациента. Методы коррекции атрофических рубцов включают химический пилинг, дермabrasию, 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. Материал и методы. Под наблюдением находилось 32 пациента с атрофическими рубцами. В зависимости от терапии пациенты были распределены на две группы, в которых получали микроигольчатую радиочастотную терапию или фракционный фототермолиз. Эффективность методов терапии оценивалась с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и ультразвукового сканирования. Результаты исследования. Метод RF-микроигольчатой 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, а также улучшают микроциркуляцию. При анализе результатов коррекции атрофических рубцов более выраженная положительная динамика наблюдалась после применения RF-микроигольчатой терапии.

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

Summary

Atrophic scars are a common pathology that can have a negative impact on the patient's quality of life. Methods for correcting atrophic scars include chemical peels, 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. The study included 32 patients with atrophic scars. Depending on the therapy, the patients were divided into two groups in which they received microneedle radiofrequency therapy or fractional photothermolysis. The effectiveness of the methods of therapy was assessed using laser doppler fluometry and ultrasound scanning. Research results. The RF microneedle method and fractional photothermolysis have a positive effect on the epidermal-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, and also improve microcirculation. When analyzing the results of correction of atrophic scars, more pronounced positive dynamics was observed after the application of RF microneedles.

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

Актуальность

Актуальность вопросов лечебной коррекции различной этиологии рубцовых деформаций кожи обусловлена широким распространением данной патологии без тенденции к снижению [1]. Наиболее распространенной классификацией рубцовых деформаций является подразделение их в зависимости от типа collagen-образования, что позволяет выделять нормотрофические, гипертрофические, атрофические рубцы и специфическую группу келоидных рубцов. Причинными факторами формирования рубцов могут выступать физическое, химическое или механическое травмирование кожных покровов, в том числе в результате хирургических вмешательств, глубокие воспалительные процессы при различных дерматозах (пиодермии, акне, васкулиты, красный плоский лишай и др.) и другие факторы [2]. В ответ на повреждение кожные структуры отвечают универ-

сальными механизмами заживления дефекта с образованием рубцовой ткани, при этом пути развития могут пойти как по гипертрофическому, так и по атрофическому пути. В отношении атрофических рубцов, к которым относятся и стрии, триггерами могут выступать гормональные нарушения, соматическая патология, прием лекарственных препаратов и другие факторы, действие которых не затрагивает первичное повреждение кожных покровов, а рубцовые деформации атрофического характера формируются на фоне сохраненной целостности кожных покровов [3]. При этом главной особенностью данного вида рубцов является необходимость устранения триггерного фактора (лечение основного заболевания или нормализация гормонального фона, отмена приема препарата) и уже в дальнейшем эстетическая коррекция сформировавшихся рубцовых дефор-

маций [4]. Без устранения основной причины лечебные мероприятия не могут быть надежными, так как постоянно присутствующий триггер способствует формированию новых рубцов и прогрессированию уже существующего патологического процесса. В отношении гормонально-зависимых (беременность, пубертатный период, прием кортикостероидных препаратов системно или топически) атрофических рубцов воздействие триггерного фактора ограничено по времени, и в данном случае большую роль могут играть профилактические мероприятия.

Любые рубцы являются значимыми неблагоприятными факторами в отношении психоэмоционального статуса пациентов, их качества жизни вплоть до формирования дисморфофобии. Данное обстоятельство обусловлено прежде всего тем, что рубец отличается по внешнему виду

от окружающей кожи и любая его локализация определяет так называемый косметический дефект, таким образом, само наличие любого рубца на коже – уже определенного рода эстетическая проблема [5].

Актуальность вопросов терапии рубцовых деформаций подчеркивает тот факт, что лиц, обращающихся в косметологическое учреждение для коррекции рубцовых деформаций, – около 40–50 %, при этом большинство из них – это молодые люди в возрасте наибольшей социальной активности – до 40 лет [6]. По данным О. С. Озерской, среди всех пациентов, обратившихся с целью коррекции рубцов, на нормотрофические или атрофические морфотипы приходится до 60 % случаев [6]. При этом основными причинами данных видов рубцовых деформаций являются акне (65 %), травмирующие факторы (25 %), швы после хирургических операций (7 %), последствия инъекций кортикостероидов (3 %) [7]. По данным других авторов, основные причины атрофических рубцов – гормональный дисбаланс (беременность), метаболический синдром, акне, прием кортикостероидных препаратов.

На сегодняшний день существует широкий арсенал методов коррекции атрофических рубцов, в том числе и физиотерапевтических. Так, по данным ряда авторов, наиболее эффективным методом терапии данного вида рубцов является лазеротерапия [8–10]. По другим данным, к наиболее эффективным относят микрокристаллическую дермабразию или механическую дермабразию [11, 12]. В любом случае данные методы лишь приводят к сглаживанию рельефа, не решая проблемы полностью, при этом, являясь повреждающими методами, могут вызывать ряд побочных эффектов, что ограничивает их широкое применение. Таким образом, данные вопросы требуют дальнейшего исследования с целью разработки и научного обоснования новых эффективных методов, в частности микроигольчатой радиочастотной терапии, механизмы действия которой научно обосновывают возможность применения при атрофических рубцах.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 32 пациента (26 женщин и 6 мужчин), средний возраст $32,4 \pm 3,9$ года, которые после подписания информированного согласия были распределены на две группы:

- группа А – 16 пациентов с атрофическими рубцами (поствоспалительные и гормональные), которым проводилась коррекция методом фракционного фототермолиза;
- группа Б – 16 пациентов с атрофическими рубцами (поствоспалительные и гормональные), которым проводилась терапия методом RF-микроигл.

Для проведения лазерной терапии использовался фракционный неабляционный эрбиевый лазер Palomar Icon (рег. уд. № ФСЗ 2008/02106), который генерирует излучение видимого спектра с длиной волны 1540 нм, длительностью импульса 1,5 мс и плотностью 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.

Фракционная микроигольчатая радиочастотная терапия осуществлялась с помощью высокочастотного электрохирургического аппарата Scarlet RF (VIOL, Южная Корея), предназначенного для малоинвазивной фракционной биполярной RF-терапии, в смешанном режиме (BLEND) $2 \text{ В} \pm 20 \%$ при выходной частоте $2 \text{ МГц} \pm 10 \%$, интенсивности 7–9, времени 200 мс посредством введения 25 игл на заданную глубину. Глубина введения игл в обрабатываемых зонах варьирует в диапазоне 0,5–3,5 мм. Курс лечения составлял четыре процедуры раз в 3 недели.

Оценку изменений в эпидермально-дермальных слоях кожи проводили на ультразвуковом сканере IU 22 фирмы Philips (Германия), работающем в режиме реального времени и оснащенном мультисекторным линейным электронным преобразователем (датчиком) с частотой колебания до 17 МГц. В приборе использовалась ультразвуковая волна частотой 17 МГц,

проникающая на глубину 6–7 мм. Данная система позволяет получать изображение кожи в А- и В-режимах сканирования и изучать изображение эпидермиса, дермы, подкожно-жировой клетчатки, мышечных фасций и волосяных фолликулов. В режиме А измеряют эпидермо-дермальную толщину исследуемого участка кожи, толщину ногтевой пластинки, матрикса. С помощью В-режима оценивают наличие гипо- и гиперэхогенных зон, оценивают состояние дермы.

С целью исследования состояния капиллярного кровотока в коже методом ЛДФ был использован лазерный анализатор «ЛАКК-01» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Для оценки изменений локальной микроциркуляции регистрировались показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции (СКО), низкочастотные колебания (LF), высокочастотные колебания (HF), пульсовые колебания (CF).

Для обработки фактического материала применялись общепринятые статистические методы – рассчитывалась средняя арифметическая (X), квадратическое отклонение (σ), коэффициент вариации (V), достоверность различий (t-критерий Стьюдента).

Результаты исследования

При любых типах рубцовых деформаций отмечается нарушение микроциркуляции. При атрофических рубцах наблюдается обеднение сосудистой сети в связи с истончением эпидермо-дермальных и гиподермальных слоев кожи. Поэтому восстановление нарушений гемодинамики является одним из необходимых компонентов терапевтической эффективности проводимого лечения.

При исследовании состояния микроциркуляторного русла в очагах атрофических рубцовых деформаций до начала лечения выявлены изменения в приносящих сосудах артериолярного звена по спастическому типу с явлениями гипертонуса ($A_{LF}/СКО \times 100 \%$), повышение давления в венах ($A_{HF}/СКО \times 100 \%$), а также застойные явления на капиллярном уровне ($A_{CF}/СКО \times 100 \%$). Результаты исследования состояния

Таблица 1
Результаты исследования показателей гемодинамики у пациентов с атрофическими рубцами до лечения

Показатель	Группа	До лечения	Норма
ALF/CKO × 100%	A	87,32 ± 1,54*	133,15 ± 2,12
	Б	91,61 ± 1,35*	
ALF/M × 100%	A	18,31 ± 0,54**	51,50 ± 1,25
	Б	22,83 ± 0,75**	
AHF/CKO × 100%	A	107,42 ± 1,66*	63,27 ± 1,65
	Б	112,31 ± 1,57*	
AHF/M × 100%	A	12,41 ± 0,57**	29,84 ± 1,31
	Б	11,66 ± 0,52**	
ACF/CKO × 100%	A	28,69 ± 0,52**	56,32 ± 1,36
	Б	29,57 ± 0,51**	
ACF/M × 100%	A	8,45 ± 0,20**	12,85 ± 1,51
	Б	8,56 ± 0,44**	
ИЭМ (п. ед.)	A	0,65 ± 0,01***	1,15 ± 0,07
	Б	0,63 ± 0,02***	

Примечание: сравнение с нормой при: * – $p < 0,050$; ** – $p < 0,010$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 2
Изменения показателей гемодинамики у пациентов с атрофическими рубцами на фоне применения RF-микроигл

Показатель	Норма	До лечения (p1)	После лечения (p2)	Динамика (%)
ALF/CKO × 100%	133,15 ± 2,12	91,61 ± 1,35*	97,43 ± 1,49*	6,35
ALF/M × 100%	51,50 ± 1,25	22,83 ± 0,75**	38,26 ± 0,80**	67,59
AHF/CKO × 100%	63,27 ± 1,65	112,31 ± 1,57*	80,25 ± 1,30*	-28,55
AHF/M × 100%	29,84 ± 1,31	11,66 ± 0,52**	19,62 ± 0,42**	68,27
ACF/CKO × 100%	56,32 ± 1,36	29,57 ± 0,51**	38,67 ± 0,90**	30,77
ACF/M × 100%	12,85 ± 1,51	8,56 ± 0,44**	9,31 ± 0,20**	8,76
ИЭМ (п. ед.)	1,15 ± 0,07	0,63 ± 0,02***	1,08 ± 0,02***	71,43

Примечание: p1 – сравнение с нормой, p2 – сравнение с показателями до лечения; * – $p < 0,050$; ** – $p < 0,010$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 3
Изменения показателей гемодинамики у пациентов с атрофическими рубцами на фоне применения фракционного фототермолиза

Показатель	Норма	До лечения (p1)	После лечения (p2)	Динамика (%)
ALF/CKO × 100%	133,15 ± 2,12	87,32 ± 1,54*	91,63 ± 1,87*	4,94
ALF/M × 100%	51,50 ± 1,25	18,31 ± 0,54**	25,02 ± 0,96**	36,65
AHF/CKO × 100%	63,27 ± 1,65	107,42 ± 1,66*	90,62 ± 1,57*	-15,64
AHF/M × 100%	29,84 ± 1,31	12,41 ± 0,57**	15,11 ± 0,76**	21,76
ACF/CKO × 100%	56,32 ± 1,36	28,69 ± 0,52**	32,30 ± 0,62**	12,58
ACF/M × 100%	12,85 ± 1,51	8,45 ± 0,20**	8,57 ± 0,37**	1,42
ИЭМ (п. ед.)	1,15 ± 0,07	0,65 ± 0,01***	0,86 ± 0,02***	32,31

Примечание: p1 – сравнение с нормой, p2 – сравнение с показателями до лечения; * – $p < 0,050$; ** – $p < 0,010$; *** – $p < 0,001$.

локальной микроциркуляции показателей у пациентов с атрофическими рубцами до начала лечения представлены в табл. 1.

В результате применения RF-микроигл у подавляющего большинства пациентов наблюдалось достоверно значимое улучшение показателей ЛДФ, выраженное в улучшении активных и пассивных механизмов

гемодинамики. Показатель, характеризующий состояние артериолярного отдела микроциркуляторного русла ($A_{LF}/CKO \times 100\%$), повысился на 6,35 %. Показатель, характеризующий состояние веноулярного отдела ($A_{HF}/CKO \times 100\%$), приблизился к норме и усилился на 28,55 %. Показатель базального кровотока ($A_{CF}/CKO \times 100\%$) повысился на 30,77 %. Также

достоверно значимое улучшение показателей микроциркуляции отмечалось в отношении пассивных механизмов различных отделов микроциркуляторного русла: показатель $A_{LF}/M \times 100\%$ увеличился на 67,59 %, $A_{HF}/M \times 100\%$ – на 68,27 %, а $A_{CF}/M \times 100\%$ увеличился на 8,76 %. Изменения указанных показателей привели к увеличению индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) на 71,43 % (табл. 2).

При исследовании микроциркуляторного русла у пациентов с атрофическими рубцами на фоне применения метода фракционного фототермолиза была также выявлена положительная динамика, однако значительно меньшей степени выраженности. Так, показатель $A_{CF}/CKO \times 100\%$ увеличился только на 12,58 %, в то время как у пациентов на фоне применения RF-микроигл тот же показатель повысился на 30,77 %. Индекс эффективности микроциркуляции повысился на 32,31 % у пациентов группы А против 71,43 % у пациентов, получавших терапию RF-микроиглами (табл. 3).

Сравнительный анализ колебаний показателей микроциркуляции на фоне проведенного лечения представлен на рис. 1.

Таким образом, по результатам исследования было выявлено, что в атрофических рубцах имеются нарушения как активных, так и пассивных механизмов микроциркуляции на всех гемодинамических уровнях. Оба исследуемых физиотерапевтических метода показали эффективность в отношении восстановления микроциркуляции в пораженной области. При сравнении степени улучшения состояния микроциркуляторного русла достоверно значимое улучшение трофики тканей выявлено при применении RF-микроигл, в то время как терапия методом неабляционного фракционного фототермолиза не дала столь выраженных результатов.

Эти данные подтверждались данными УЗ-сканирования. 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 распределении, отсутствовала

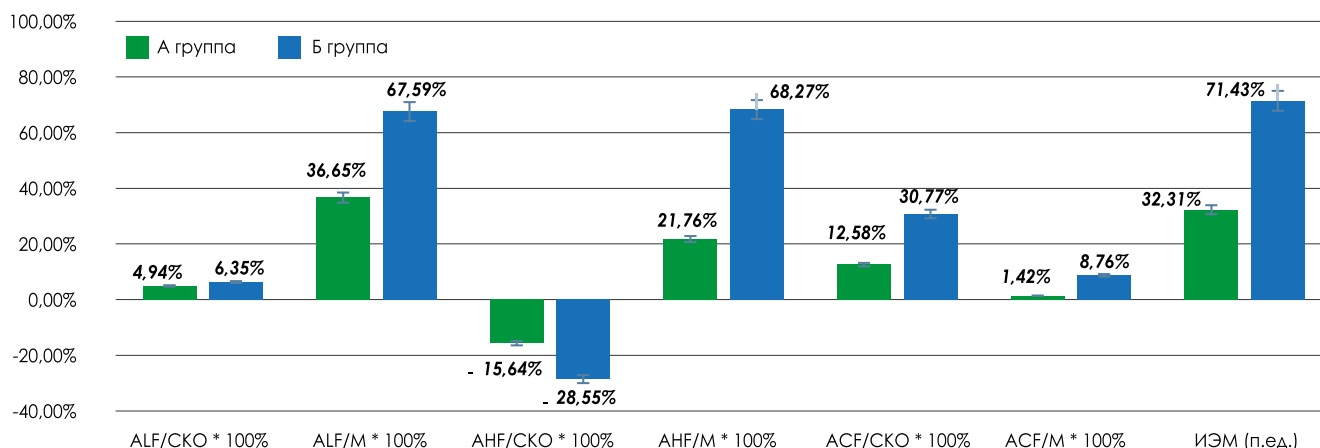


Рисунок 1. Изменения показателей гемодинамики у пациентов с атрофическими рубцами на фоне различных физиотерапевтических методик.

дифференциация на слои, гиперэхогенный тяж не определялся. Приведенные изменения ультразвуковой картины свидетельствуют о частичном восстановлении ткани рубца (рис. 2).

У пациентов группы А, получавших терапию методом неабляционного фракционного фототермолиза, была выявлена тенденция к улучшению ультрасонографической картины, однако сохранение высокой эхогенности дермы, гиперэхогенного тяжа не позволяет рассматривать полученные результаты как достоверно значимые (рис. 3).

Выводы

RF-микроиглолечная терапия в большей степени, чем лазерная терапия в методе фракционного фототермолиза, вызывает коррекцию микроциркуляторных нарушений в области атрофической рубцовой деформации, о чем свидетельствует улучшение показателей тканевого кровотока в виде достоверно значимого снижения гипертенуса артериоларных сосудов (ALF/CKO), уменьшения застоя в веноулярном отделе микроциркуляции (AHF/CKO), усиления капиллярного кровотока (ACF/CKO) и повышения интегрального показателя ЛДФ ИЭМ. Преимущества радиочастотной микроиглолечной терапии подтверждаются данными ультразвукового сканирования в виде более значимого восстановления эпидермально-дермальной морфоструктуры.

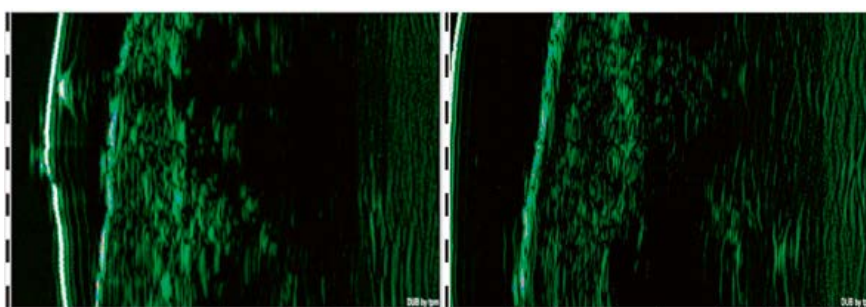


Рисунок 2. Сканограмма атрофического рубца до и после коррекции RF-микроиглами.

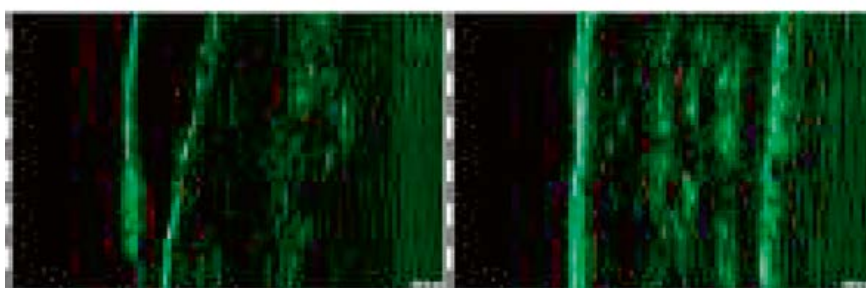


Рисунок 3. Сканограмма атрофического рубца до и после применения метода неабляционного фракционного фототермолиза.

Список литературы

1. Стенько А.Г., Круглова Л.С., Шматова А.А. Патологические рубцовые деформации – тактика ведения пациентов. Лечащий врач. М. 2013. № 4. С. 32–39.
2. Стенько А.Г., Шматова А.А., Круглова Л.С., Жукова О.В., Шустов С.А. Стратегия комплексного подхода к лечению рубцовых поражений кожи лица и шеи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. № 2. С. 49–56.
3. Круглова Л.С., Течиева С.Г., Стенько А.Г., Шматова А.А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций. Клиническая дерматология и венерология. 2014. № 5. С. 105–117.
4. Стенько А.Г., Круглова Л.С., Шматова А.А., Течиева С.Г. Консервативное лечение формирующихся рубцов: обзор современных технологий. Вестник эстетической медицины. 2014. Т. 13. № 2. С. 42–50.
5. Shumaker PR, Kwan JM, Landers JT, Uebelhoefer NS. Functional improvements in traumatic scars and scar contractures using an ablative fractional laser protocol. // J Trauma Acute Care Surg. 2012. Vol. 73 (2 Suppl 1). P. 116–21.
6. Озерская О.С. Рубцы кожи. // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2004. № 4. С. 50–57.
7. Белоусов А.Е. Очерки пластической хирургии. Том 1: Рубцы и их коррекция. СПб, 2005. 128 с.
8. Гейниц А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии. М.: Триада, 2010. С. 63–130.
9. Hwang YJ, Lee YN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Treatment of acne scars and wrinkles in Asian patients using carbon-dioxide fractional laser resurfacing: its effects on skin biophysical profiles. // Ann Dermatol. 2013. Vol. 25 (4). P. 445–53.
10. Alster TS, Tanzi EL, Lazarus M. The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars. // Dermatol Surg. 2007. Vol. 33 (3). P. 295–9.
11. Cervelli V, Gentile P, Spallone D, Nicolì F, Verardi S, Petrocchi M, Balzani A. Ultrapulsed fractional CO2 laser for the treatment of post-traumatic and pathological scars. // J Drugs Dermatol. 2010. Vol. 9 (11). P. 1328–31.
12. Hruza G.J. Dermabrasion. // Facial. Plast. Surg. Clin. North. Amer. 200. Vol. 9, N3. P. 267–281.

Для цитирования: Талыбова А.М., Стенько А.Г. Аппаратные методы в комплексном лечении пациентов с атрофическими рубцами. Медицинский алфавит. 2020; (24): 70–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-70-73>.

For citation: Talybova A.M., Stenko A.G. Apparatus methods in complex treatment of patients with atrophic scars. Medical alphabet. 2020; (24): 70–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-70-73>.

Метод форе́за в профилактике и терапии гиперпигментации: теоретические и практические аспекты применения

Е. В. Иконникова, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии
М. А. Авагумян, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами
Президента России, Москва,
Институт пластической хирургии и косметологии, Москва

Method of phoresis in prevention and treatment of hyperpigmentation: theoretical and practical aspects of application

E. V. Ikonnikova, M. A. Avagumyan

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

Резюме

Физиотерапевтические методы лечения находят широкое применение в современной косметологии. Высокая переносимость и безопасность в сочетании с отсутствием травматизации кожных покровов позволяют включать метод форе́за в комбинированные протоколы профилактики и терапии возрастных изменений кожи и эстетических недостатков, в том числе гиперпигментации. В обзоре дается подробное описание метода форе́за, а также его механизма действия и особенностей применения. Статья представляет интерес для практикующих дерматологов, косметологов и физиотерапевтов.

Ключевые слова: гиперпигментация, осложнения, лазерная терапия, фармафорез, форе́з.

Summary

Physiotherapy methods of treatment are widely used in modern cosmetology. High tolerance and safety, combined with the absence of skin injuries, make it possible to include this method in the combined protocols for the prevention and treatment of age-related skin changes and aesthetic deficiencies, including hyperpigmentation. The review provides a detailed description of the milling method, as well as its mechanism of action and application features. This article is of interest to practicing dermatologists, cosmetologists and physiotherapists.

Key words: hyperpigmentation, complications, laser therapy, pharmacophoresis, phoresis.

В настоящее время в физиотерапии современным и актуальным направлением, применимым как в дерматологии, так и в области эстетической медицины, является использование метода лекарственно-го форе́за и дальнейшая разработка возможностей его использования. Преимущества данного метода заключаются в возможности безинъекционного введения лекарственных средств непосредственно в кожу без нарушения ее целостности [1]. Данный метод особенно актуален при коррекции гиперпигментации различного генеза, когда излишняя травматизация кожных покровов значительно увеличивает риск возникновения посттравматической гиперпигментации.

Для введения лекарственных средств используют различные физические методы: электрофорез, фармафорез – электромагнитное поле, фотофорез – лазерное излучение, маг-

нитофорез – магнитное поле, ультразвук – ультрафонофорез. Основа методов форе́за базируется на локальном воздействии непосредственно физическим фактором и лечебным средством, но также в терапевтический процесс вовлекается реакция всего организма на проводимое физиовоздействие посредством механизмов гуморальной и нейрорефлекторной регуляции [2].

Для осуществления методов форе́за потенциальные лечебные препараты проходят физико-химическое изучение устойчивости препарата при применении физиотерапевтического фактора. Также проходит подбор оптимальных параметров применения, при которых препарат не теряет фармакологических эффектов и не разрушается [3].

Методы форе́за обладают такими основными преимуществами, как суммирование терапевтических эффектов, которые вызываются физическим фак-

тором и лечебным препаратом, также наблюдается взаимное усиление их эффектов и увеличение длительности действия, а также возникает эффект «последствия» (лечебное средство продолжает оказывать клинический эффект в течение периода его полураспада) [4].

В методе форе́за главным физическим фактором является электромагнитное поле. Многие клиницисты предпочитают данный метод физиотерапии благодаря его доступности и результативности. В случае непереносимости лечебного средства, при имеющихся противопоказаниях для проведения тепловых процедур, при недопустимости чрезмерной травматизации метод форе́за становится единственной возможностью его наружного применения [5, 6]. При использовании электрофореза применяются лекарственные препараты, устойчивые к электрическому полю, а также

имеющие свойства электролитической диссоциации. На сегодняшний день научно обоснованно используется более 100 лечебных препаратов в методе электрофореза. Помимо лечебного действия самого препарата, форез имеет противовоспалительное, репаративное, трофическое, бактерицидное, десенсибилизирующее и прочее физиологическое действие [7]. Вследствие этого его применение показано при разнообразных дерматозах (экзема, красный плоский лишай, атопический дерматит, очаговая склеродермия).

При поствоспалительной гиперпигментации и мелазме успешно применяется электрофорез лечебных средств с противовоспалительным и отбеливающим действием [8].

В последнее время широко применяется введение лечебных средств с помощью ультразвуковой волны (ультрафонофорез). Исследования показывают, что благодаря ультразвуку существенно увеличивается адсорбционная способность эпидермиса и дермы, что способствует большему объему вводимого средства и его более глубокой пенетрации. Важно помнить, что из-за воздействия УЗ в существенной степени может изменяться фармакодинамика лечебных средств, вследствие этого необходимым условием их использования является физико-химическое изучение на предмет устойчивости, так как многие препараты не подходят для введения с помощью ультразвука [1]. Достоинства метода – увеличение концентрации лечебного препарата в коже и его депонирование длительно до 12 часов (но должен учитываться период полураспада средства) [4]. Депонированный лекарственный препарат, введенный с помощью ультрафонофореза, постепенно попадает в целевые очаги соответственно проекции метамера с обработанной (озвученной) поверхностью. При этом существенно повышается фармакологическая активность лечебного препарата [8]. Терапевтическая эффективность метода ультрафонофореза характеризуется форетической активностью непосредственно самого ультразвука

(при частоте УЗ 880 кГц препарат пенетрируется в ткани существенно в большей степени, нежели при применении УЗ на 2640 кГц), а также параметров воздействия – при использовании непрерывного режима его интенсивность больше, нежели при импульсном, изменчивая методика процедур также способна повысить эффективность. Локализация воздействия имеет значение, что в большей степени объясняется особенностями толщины и строения кожи в различных областях тела (эффект в области передней брюшной стенки существенно превосходит эффект при проведении процедуры на область спины).

Относительно новым методом лекарственного фореза является фотофорез (лазерофорез). При проведении данного метода в дерматологии и косметологии с успехом используются красный и инфракрасный спектр ЛИ, обладающие широким диапазоном лечебных свойств [9]. Терапевтические эффекты фотофореза: противовоспалительный, антипролиферативный, иммуномодулирующий, трофический, вегетокорректирующий. Данные виды эффектов обуславливают свое действие благодаря стимуляции окислительно-восстановительных процессов, а также влияя на микрогемодинамику. ЛИ оказывает положительное влияние на репаративные, а также трофические процессы кожи при различных дерматозах. Под влиянием лазерного излучения усиливается транспорт кислорода в ткани и потенцируются протеолитические процессы. В сочетании с действием вводимого с помощью фотофореза лечебного препарата ЛИ благоприятствует стабилизации клеточных мембран и оказывает антиоксидантный эффект.

Магнитофорез широко применяется в косметологии в разнообразных антивозрастных программах для потенцирования действия косметического препарата. Основные эффекты магнитного поля – лимфодренаж и противоотечное действие. Эти свойства используются при проведении реабилитации после агрессивных процедур (лазерные

шлифовки, пластическая хирургия) [7]. В методе магнитофореза применяются различные косметологические средства (увлажняющие средства, сыворотки, гомеопатические препараты, витаминные коктейли) в целях улучшения качества кожи и профилактики и терапии осложнений, возникающих после косметологических процедур с травматизацией кожных покровов.

Фармафорез – это современная, инновационная, перспективная вариация лекарственного электрофореза. Основу метода составляют физиологические эффекты, которые происходят благодаря синергичному действию импульсного низкоэнергетического электромагнитного поля сложной структуры и лечебного средства на ткани [10]. При сочетанном действии данного фактора и лечебного препарата физико-химической основой является электролитическая диссоциация (ее доля терапевтического влияния до 90 %), остальное средство пенетрируется в ткани благодаря процессу электроосмоса, а также простой диффузии. Методом фармафореза лекарственный препарат может диффундировать на глубину до 10–12 см. Аналогично прочим методам фореза препарат депонируется в тканях. Его активное проникновение происходит через протоки сальных, потовых желез и через эпителиальные пространства.

Фармафорез имеет некоторые особенности, выгодно отличающие его от прочих методов. В первую очередь это минимальное количество лечебного средства, необходимого для получения клинического эффекта. Увеличение фармакологической активности лечебного препарата происходит под воздействием электромагнитных полей на активирование лечебных химических соединений при условии наличия у них необходимого электрического заряда (ион, моль-ион). Эта особенность дает возможность к их взаимодействию в плоскости химических реакций, но также происходит и электрическое взаимодействие непосредственно с клеточными рецепторами. Весомое преимуще-

ство — это отсутствие различных побочных реакций, которые характерны для лекарственных средств при других способах их введения, потому что в случае фармафореза в организм попадают их небольшие количества и их терапевтическое воздействие ограничено локальным введением, в системный кровоток вещество не поступает. Благодаря данной методике можно доставлять лекарственное средство прицельно в очаги поражения. Но главное отличительной чертой метода фармафореза является способность к введению любых фармпрепаратов. Например, метод электрофореза дает возможность использования 200 лекарственных средств, которые обязательно должны иметь электрофоретическую способность. С помощью электродного фармафореза может вводиться любое вещество, обладающее терапевтической активностью. При этом не требуется применения буферов и растворителей посредством применения электропроводящего геля.

Противопоказания к применению фармафореза минимальны. Следует отметить, что не являются противопоказанием даже онкологические заболевания, при условии, что не противопоказано само лечебное средство.

В физиотерапии практической виды электрофореза различаются в зависимости от характеристик:

- с учетом характеристики физического фактора электромагнитной природы — флюктуирующий ток, гальванический ток, синусоидально модулированный ток, диадинамический ток, импульсный ток (к нему относят электродный фармафорез);
- с учетом способа поступления терапевтического препарата через кожный барьер — чрезкожный, через слизистые и раневые дефекты. В методе фармафореза возможны все виды трансдермального проникновения лекарственного вещества.

Лекарственное средство при введении с помощью фармафореза послойно распределяется в тканях.

Его меньшая часть утилизируется в эпидермальных слоях, но большая часть диффундирует в дерму и гиподерму. Там равномерно распределяется и образует депо, которое может удерживаться в тканях до 3 недель для некоторых препаратов (медь, цинк). Вследствие этого образуется весьма существенная локальная концентрация лекарственного препарата. Данная особенность метода дает возможность оказывать воздействие на различные патологические очаги с явлениями капиллярного стаза, некроза, тромбоза и инфильтрации. Указанные особенности изменения тканей в очагах поражения объясняют торпидность при топической терапии. Метод фармафореза имеет высокий профиль безопасности, побочные реакции, как правило, не отмечаются.

Проникновение лекарственного вещества через роговой слой эпидермиса происходит через эпителиальные клетки, межклеточный матрикс, протоки волосяных фолликулов, сальных и потовых желез.

Механизм проникновения через протоки потовых желез характерен для водорастворимых средств, так как их протоки имеют определенную полярность (электрический потенциал). При определенных условиях, к примеру использовании ионофореза, данный путь будет являться основным. Но в большинстве случаев пенетрация происходит с помощью простой диффузии (трансэпидермальный путь, который включает в себя межклеточные и внутриклеточные пути). При пенетрации по внутриклеточному пути липофильные препараты имеют преимущества, так как жирорастворимые препараты имеют более высокий коэффициент проникновения через эпидермальный барьер. Ограничения для пенетрации вещества определены гидрофобным барьером, в основном липидным строением внеклеточной матрицы.

Соответственно повышенная жирорастворимость лечебного препарата благоприятствует его высокой аккумуляции в роговом слое эпидермиса, но также препятствует его пенетрации более глубоко.

Но внутриклеточный путь транспорта лечебного препарата предполагает пенетрирование молекулы препарата сквозь клеточную мембрану клеток эпителия и дальнейшее ее проникновение в гидрофильные слои клетки. Липофильные молекулы в то же время сосредотачиваются в областях с высоким содержанием жиров. После прохождения рогового слоя эпидермиса молекулы лечебных средств сосредотачиваются в эпидермально-дермальных слоях. Там в последующем происходит инактивация лечебного средства и активация при применении пролекарственных веществ.

Осуществление терапевтических возможностей лекарственного препарата, вводимого в ткани с помощью метода электродного фармафореза, реализуется по нескольким путям: электромагнитное постоянное импульсное поле приводит к длительному и постоянному во времени раздражению эпидермиса, что сопровождается появлением электрического потенциала, который способен воздействовать на тканевые реакции, а также изменять биохимические процессы в клетках. Данные реакции реализуются благодаря принципу обратной связи, вовлекая нейрорефлекторные пути, которые находятся в проекции метамера. Активация рецепторного аппарата периферической вегетативной нервной системы, таким образом, осуществляется благодаря общей реакции регуляторных и адаптивных систем, которая характерна для действия лечебного препарата, также благодаря местному воздействию осуществляемого фармакологическими эффектами непосредственно лекарственного вещества, что активирует локальные обменные процессы в проекции требуемого места воздействия, а также благодаря отдаленному воздействию, осуществляемому посредством поступления лекарственного средства из депо, созданного в дермальных слоях, через лимфатическую систему к органам, которые обладают тропизмом к используемым в терапии препаратам (гуморальное действие).

Также постоянный импульсный ток является весьма эффективным физиотерапевтическим лечебным фактором. Он способен вызывать определенные изменения в тканях в качестве влияния на физико-химический потенциал клеток и его изменения. Также он способен влиять на широкий спектр метаболических и внутриклеточных реакций, что имеет активизирующий характер.

Для осуществления метода электродного фармафореза источник вышеуказанного физического фактора – аппарат Farma T.E.V. Устройство имеет электронный выпрямитель для сглаживания пульсации фильтров, регулировочный выходной потенциометр, а также измерительный блок автодиагностики (имеется набор из 17 стандартных программ). Измерительный блок работает каждые 20 мс измеряет удельную электропроводность и в дополнение диэлектрическую проницаемость обрабатываемых тканей (принцип постоянного контроля). Управление аппаратом осуществляется с помощью процессорного блока. Базируясь на параметрах, получаемых благодаря подаваемому электросигналу, производится формирование и расчет необходимого импульса, что позволяет проводить активное вещество лечебного средства на конкретную глубину с помощью всех возможных путей дисперсии диэлектрической проницаемости.

Электродный фармафорез создает электромагнитное поле в тысячу раз меньше, чем составляет электрический потенциал внутренних клеточных мембран. Клеточные мембраны – это своеобразные барьеры внутриклеточной среды, защищающие клетки от влияния на них постоянных, а также крайне низкочастотных электромагнитных внешних полей, следовательно, в данном случае повреждения клеток не происходит.

Основными *противопоказаниями* к применению данного метода являются хронические заболевания (стадия декомпенсации), нарушенная

целостность кожного покрова (в месте воздействия), системные заболевания крови, кахексия, расстройства кожной чувствительности локального характера, беременность.

Показания для применения электродного фармафореза весьма обширны. Они формируются в зависимости от фармакологических свойств лечебного препарата и непосредственно физического фактора. Данный метод успешно используется при различных кожных заболеваниях и состояниях, имеющих воспалительный характер, а также в терапии дисхромий, в том числе гиперпигментаций.

В этом отношении перспективным является применение фармафореза с гидроксикислотами.

Гидроксикислоты (гликолевая, молочная, аскорбиновая кислоты) являются активными веществами с высоким терапевтическим потенциалом по отношению к нормализации пигментации и регуляции микроциркуляторных процессов, что определяет их перспективность для применения в терапии гиперпигментации [11], включая и такой высокоэффективный метод, как фармафорез.

Заключение

Будущие исследования с использованием генетического анализа, протеомики и других современных технологий могут помочь окончательно исследовать механизмы гиперпигментации, что может привести к изобретению более эффективных профилактических стратегий и терапевтических агентов, в том числе применяемых совместно с физиотерапевтическими методами лечения.

Исследования в области гиперпигментации имеют различные ограничения, в том числе отсутствие стандартизации методологических подходов, неоднородность исследуемой популяции, изменчивость применения средств защиты от солнца и других сопутствующих средств, а также различную степень выраженности пигментации, что может вызывать трудности при выборе тера-

пии для клинических исследований. Существуют также значительные различия в контроле, рандомизации и слепых методах, что ставит под сомнение обоснованность выводов таких исследований. Конечные результаты во многих испытаниях часто субъективны, особенно в неслепых исследованиях. Кроме того, для исследований, связанных с химическим пилингом, лазерной терапией и IPL-терапией, практика предварительной обработки депигментирующими агентами не стандартизирована. В идеале будущие исследования терапии гиперпигментации будут включать использование рандомизации и контроля, split-face, регулярное и стандартизированное использование защиты от солнца, а также разные формы оценки и проверки полученных результатов, как субъективных, так и объективных, для более достоверного определения реакции на лечение.

Список литературы

1. Круглова Л. С. Лекарственный форе́з: научное обоснование и клиническое применение. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012; 2: 43–48.
2. Боголюбов В. М., Пономаренко Г. Н. Общая физиотерапия. М., 1999; 390 с.
3. Круглова Л. С., Шабалин Р. А., Финешина В. И., Финешина Е. И. Комбинированный фармако-физиотерапевтический метод коррекции рубцовых деформаций кожи. Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии». 2012; 38–41.
4. Миненков А. А. Низкоэнергетическое лазерное излучение красного, инфракрасного диапазонов и его использование в сочетанных методах физиотерапии: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1989; 44 с.
5. Круглова Л. С., Котенко К. В., Корчажкина Н. Б., Турбовская С. Н. Физиотерапия в дерматологии. Москва. ГЭОТАР. 2016. 304 с.
6. Москвин С. В., Буйлин В. А. Основы лазерной терапии. Тверь: Издательство «Трида». 2006; 256 с.
7. Илларионов В. Е. Основы физиотерапии. Учебное пособие. М.: МИМСР. 2003; С. 59–64.
8. Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва. МДВ. 2018. 280 с.
9. Лазеро-светолечение: Т. 1. / Под ред. Дэйвида Дж. Голдберга; пер. с англ. под общей редакцией В. А. Виссарионова. М.: ООО «Рид Эссивер». 2010; 187 с.
10. Стенько А. Г., Шукина Е. В., Шматова А. А., Шугина О. И., Жукова О. В., Течиева С. Г. Консервативное лечение пациентов с рубцовыми изменениями кожи методом электродного фармафореза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014; 1: 88–94.
11. Иконникова Е. В., Стенько А. Г., Корчажкина Н. Б. Современные методы коррекции и комплексный подход к терапии неопухолевых меланиновых гиперпигментаций кожи. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017; 16 (2): 84–88.

Для цитирования: Иконникова Е. В., Авагумян М. А. Метод форе́за в профилактике и терапии гиперпигментации: теоретические и практические аспекты применения. Медицинский алфавит. 2020; (24): 74–77. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-74-77>.

For citation: Ikonnikova E. V., Avagumyan M. A. Method of phoresis in prevention and treatment of hyperpigmentation: theoretical and practical aspects of application. Medical alphabet. 2020; (24): 74–77. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-74-77>.

Влияние методов фореа на терапию рубцовых деформаций кожи

С. И. Суркичин, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

А. С. Холупова, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии

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

Impact of phoresis methods on therapy of cicatricial deformities of skin

L. S. Kruglova, S. I. Surkichin, L. S. Kholupova

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

Резюме

Рубцовые деформации кожи могут неблагоприятно сказываться на физическом, психическом и социальном благополучии пациента. Лечение рубцов – одна из труднейших и актуальных задач эстетической медицины. Из-за индивидуальных особенностей организма каждого пациента сложно подобрать подходящий адекватный метод лечения и прогнозировать длительность терапии. Общие методы устранения рубцовых деформаций кожи включают наружные средства, химический пилинг, механическую и лазерную шлифовку, инъекционные методики, физиотерапевтические методы, хирургическое иссечение. К сожалению, частота рецидивов после проведенной монотерапии любым из перечисленных методов может достигать 100%, поэтому актуальным и приоритетным направлением является поиск комбинированных методов лечения. Рубцовые деформации приводят к изменению структур дермы и гиподермы, что значительно снижает проникновение топических лекарственных препаратов, поэтому методы фореа можно использовать для достижения большего терапевтического эффекта. В основе механизма действия методов фореа лежит не только местное воздействие самим физическим фактором и лекарственным препаратом, но и реакция организма на оказываемое физиовоздействие через механизмы нейрорефлекторной и гуморальной регуляции. Такой способ доставки лекарственного средства позволяет избежать побочных эффектов, возникающих при системном применении этого же препарата. Недостатки данного способа при моноприменении – недостаточно высокая эффективность и длительность курса. Методы фореа позволяют снизить частоту рецидивов при лечении рубцовых деформаций кожи в комбинации с существующими методами. В обзоре представлены основные виды фореа, применяемые в лечении различных рубцов, а также примеры комбинированного использования методов фореа с другими вариантами лечения.

Ключевые слова: рубцы, физиотерапия, фореа.

Summary

Scars can adversely affect the physical, mental and social well-being of the patient. Scar treatment is one of the most difficult and urgent tasks of aesthetic medicine. Due to the individual characteristics of the organism of each patient, it is rather difficult to choose a suitable adequate treatment method and predict the duration of therapy. Common methods for eliminating cicatricial deformities of the skin include external agents, chemical peels, mechanical resurfacing, laser resurfacing, injection techniques, physiotherapy methods, and surgical excision. Unfortunately, the frequency of relapses after monotherapy by any of the listed methods can reach 100%, therefore, the search for combined treatment methods is an urgent and priority direction. Cicatricial deformities lead to a change in the structures of the dermis and hypodermis, which significantly reduces the penetration of topical drugs, therefore, phoresis methods can be used to achieve a greater therapeutic effect. The mechanism of action of phoresis methods is based not only on the local effect of the physical factor and the drug itself, but also on the body's response to the physiological effect through the mechanisms of neuroreflex and humoral regulation. This method of drug delivery avoids the side effects arising from the systemic use of the same drug. The disadvantages of this method in mono-application are insufficiently high efficiency and duration of the course. Phoresis methods can reduce the frequency of relapses in the treatment of cicatricial deformities of the skin in combination with existing methods. The review presents the main types of phoresis used in the treatment of various scars, as well as examples of the combined use of phoresis methods with other treatment options.

Key words: scars, physiotherapy, phoresis.

Рубец или рубцовое поражение кожи представляет собой соединительнотканную структуру в месте повреждения кожи различными травмирующими факторами и направленную на восстановление и поддержание целостности структур организма. Иногда это является лишь эстетическим дефектом и может приводить к социально значимым изменениям в жизни человека, а иногда приводит к нарушению функции (например, сустава) за счет снижения эластичности кожи в этом месте. Рубцы возникают в местах оперативных вмешательств или воздействия повреждающих факторов (механического, термического или химического воздействия, ионизирующего излучения, глубокого де-

структивного воспаления и т.д.), при этом именно глубокое повреждение кожи (ниже уровня базальной мембраны) приводит к образованию рубцовой ткани.

Формирование рубца проходит несколько стадий.

I стадия – воспаление и эпителизация на 7–10-е сутки после травмы. Края раны соединяются непрочной грануляционной тканью, рубца как такового еще нет. Этот период очень важен для формирования тонкого и эластичного рубца – необходимо не допускать нагноения и расхождения краев раны.

II стадия – образование молодого рубца. Это 10–30-е сутки после трав-

мы. В грануляционной ткани начинают формироваться волокна коллагена и эластина. Сохраняется повышенное кровоснабжение травмы – рубец насыщенно-розового цвета.

III стадия – образование «зрелого» рубца длительностью от 1 до 3 месяцев после травмы. Полностью исчезают сосуды, волокна коллагена выстраиваются вдоль линий наибольшего натяжения. Рубец становится светлым и плотным.

IV стадия – окончательная трансформация рубца. Длительность – 4–12 месяцев после травмы.

Наиболее распространенной классификацией рубцовых деформаций является подразделение их в зависимости от типа коллагенового образо-

вания, что позволяет выделять нормотрофические, гипертрофические, атрофические рубцы и специфическую группу келоидных рубцов [1].

Лечение рубцов – одна из труднейших и актуальных задач эстетической медицины. Из-за индивидуальных особенностей организма каждого пациента сложно подобрать подходящий адекватный метод лечения и прогнозировать длительность терапии. Каждый метод имеет достоинства и недостатки, но наилучшего результата можно добиться, используя комплексное лечение.

На сегодняшний день одними из самых эффективных и доступных методов коррекции рубцовых деформаций, в том числе атрофических, являются методы лазерной терапии [2]. Патогенетическим обоснованием применения различных лазерных технологий при данной патологии являются клинические эффекты, вызываемые лазерным излучением. При этом учитывается длина волны лазерного излучения (ЛИ), которая не только определяет глубину воздействия, но и в соответствии с целевыми хромофорами обеспечивает определенные физиологические эффекты.

Одним из основных моментов использования лазерных технологий для коррекции рубцовых деформаций является вопрос частоты рецидивов патологического процесса. Так, по данным ряда авторов, после моноиспользования лазерной терапии частота рецидивов может достигать до 100%: после применения импульсного ЛИ – 39–92%; после применения аргонного ЛИ – 45–93%; после использования Nd-YAG – 53–100% [3]. Для снижения частоты рецидивов и повышения эффективности лечения ведутся поиск методов и разработка комбинированных протоколов воздействия для каждого вида рубцовых деформаций кожи.

В лечении рубцовых деформаций кожи активно используется интраочаговое введение препаратов – как для предупреждения развития гипертрофического или келоидного рубца (интерфероны, стероидные лекарственные средства), так и для стимуляции коллагеногенеза при атрофическом поражении кожи. Однако данная манипуляция болезненна, требует определенных навыков, могут развиваться местные реакции. Другим направле-

ем топической терапии является длительное применение кремов и мазей, пластырей с лекарственными средствами с теми же целями. Данные методы в комбинациях показывают хорошие эстетические результаты, но требуют высокой комплаентности пациента.

Фармафорез – это разновидность лекарственного электрофореза. В основе методики лежат физиологические эффекты, вызываемые сочетанным действием на ткани импульсного низкочастотного электромагнитного поля сложной структуры и лекарственного препарата. Физико-химической основой при взаимодействии данного фактора и лекарственного средства является электролитическая диссоциация, на долю которой приходится до 90%, остальной препарат поступает в ткани за счет электроосмоса и простой диффузии. По методу фармафореза лекарственное вещество может доставляться на глубину до 10–12 см. Как и при других методах фореза, происходит депонирование лекарственного препарата в тканях и усиленное его проникновение через протоки потовых и сальных желез, а также межэпителиальные поры.

Проникновение лекарственного препарата через роговой слой эпидермиса может происходить по следующим путям:

- через эпидермоциты;
- через межклеточный матрикс;
- и дополнительно через протоки волосяных фолликулов, потовых и сальных желез.

Реализация терапевтического потенциала лекарственного вещества, вводимого в ткани методом электрофореза, происходит по нескольким путям:

- импульсное постоянное электромагнитное поле вызывает постоянное и длительное раздражение С-волокон эпидермиса, которое сопровождается возникновением электрического потенциала, воздействующего на тканевые реакции и изменяющего биохимические клеточные процессы. Эти реакции осуществляются по принципу обратной связи с вовлечением нейрорефлекторных путей в проекции данного участка. Активация рецепторов периферической вегетативной нервной системы в итоге реализуется в виде общей реакции адаптивных и регуляторных систем, которая характерна для действия данного лекарственного вещества;

риферической вегетативной нервной системы в итоге реализуется в виде общей реакции адаптивных и регуляторных систем, которая характерна для действия данного лекарственного вещества;

- локальное воздействие, обусловленное фармакологическими эффектами самого лекарственного препарата, активирует местные обменные процессы в тканях в проекции места воздействия;
- отдаленные эффекты воздействия обусловлены поступлением препарата из созданного в дермальных слоях депо через лимфоток к органам, имеющим тропизм к данным активным веществам (гуморальное действие).

Помимо прочего, постоянный импульсный ток является эффективным лечебным физиотерапевтическим фактором, который вызывает в тканях определенные перемены в виде изменения физико-химического потенциала клеточных структур, влияющего на метаболические и внутриклеточные реакции, которые носят активизирующий характер даже при условно нулевых значениях интенсивности тока.

В исследованиях О. С. Озерской (2004) отмечается рациональность введения ферментных препаратов (Ферменкол, Коллагеназа КК) с помощью электрофореза, фонофореза, микротоками или мезотерапевтическим путем. [4]

Противопоказания к применению электродного фармафореза минимальны, при этом следует отметить, что даже онкологические заболевания не являются противопоказанием, если при этом не противопоказан сам лекарственный препарат.

На сегодняшний день для введения лекарственных средств используют следующие факторы: электромагнитное поле (электрофорез, фармафорез), магнитное поле (магнитофорез), лазерное излучение (фотофорез), ультразвук (ультрафонофорез). В основе механизма действия методов фореза лежит не только местное воздействие самим физическим фактором и лекарственным препаратом, но и реакция организма на физиовоздействие через механизмы нейрорефлекторной и гуморальной регуляции [5].

Для проведения методов фореа все потенциальные лекарственные средства проходят обязательное физико-химическое исследование на предмет устойчивости препарата при воздействии физиотерапевтического фактора, а также для подбора оптимальных параметров воздействия, при которых вещество не разрушается и не теряет фармакологических свойств [6].

Основным физическим фактором, используемым в методе фореа, является электромагнитное поле. В методе электрофореа используются лекарственные средства, устойчивые к воздействию электрического поля и обладающие свойствами электролитической диссоциации. Развитие медицинской науки позволяет научно обоснованно использовать более 100 лекарственных средств для проведения электрофореа. Помимо терапевтических эффектов самого лекарственного препарата, метод обладает противовоспалительным, бактерицидным, десенсибилизирующим, репаративным, трофическим и другими физиологическими эффектами.

Вещество, введенное с использованием метода электродного фармафореа, не попадает в системный кровоток или желудочно-кишечный тракт, что позволяет избежать биотрансформаций химического вещества, и оно достигает целевой точки в практически неизменном виде. Такой способ доставки лекарственного средства позволяет избежать побочных эффектов, возникающих при системном применении этого же препарата, связанным с насыщением всего организма, а не только целевой точки [7, 8]. Весьма перспективным для применения в методе фармафореа является экстракт плаценты, который содержит большое количество биогенных стимуляторов (пептиды, аминокислоты и др.), которые положительно влияют на все обменные процессы в организме. Эффекты препаратов на основе плаценты обусловлены молекулярным составом. Основными активными компонентами можно считать плацентарные белки/пептиды. А. П. Талыбова с соавт. показала эффективность использования препаратов на основе экстракта плаценты при лечении постожоговых рубцовых изменений кожи. Хороший результат заключался в остановке ак-

тивного роста, полном или частичном регрессировании рубца, исчезновении локальных неприятных субъективных ощущений (зуда, жжения, болезненности) и достижении удовлетворительного косметического состояния. При ультрасонографии отмечено увеличение средней акустической плотности и средней толщины дермы, что также связано с увеличением синтеза волокнистых компонентов и увеличением количества межклеточного матрикса [9].

С. Г. Течиева изучала комбинированное использование селективной лазеротерапии фракционного фото-термолиза и фармафореа препарата экстракта плаценты. Она показала, что данная комбинация эффективна при всех видах атрофических рубцовых деформаций, в то время как высокоинтенсивная селективная лазеротерапия достаточно эффективна в виде моновоздействия у пациентов с посттравматическими атрофическими рубцами и недостаточно эффективна при гормонально зависимых рубцах. Фармафореа препарата экстракта плаценты обладает хорошей эффективностью при гормонально зависимых рубцовых деформациях, но недостаточно эффективен при посттравматических атрофических рубцах [10].

При рубцовых деформациях, в основном при гипертрофических и келоидных рубцах, с успехом применяется электрофореа препаратов с ферментативной активностью (гиалуронидаза, коллагеназы), а также кортикостероидами (гидрокортизон, дексаметазон) [11]. Патогенетически использование ферментов касается в основном раннего этапа формирования рубцовой деформации. Лечение рекомендуется начинать со средств с гиалуронидазной активностью, поскольку при эпителизации раневого дефекта и на раннем этапе образования рубца в нем преимущественно определяются гликозаминогликаны. Поэтому использование ферментативных препаратов способствует уменьшению количества кислых полисахаридов и улучшению процессов микроциркуляции, что лежит в основе купирования избыточного коллагенообразования. При сформированном рубце целесообразно использование электрофореа с коллагеназами с целью нормализации образования коллагена и разрушения его избытка.

Фармакологические эффекты топических глюкокортикостероидов при трансдермальной доставке:

- снижение синтеза коллагена и гликозаминогликанов;
- антимитотический эффект за счет уменьшения пролиферации фибробластов;
- уменьшение воспалительной реакции за счет ингибирования активности лейкоцитов и моноцитов;
- снижение ингибиторов протеаз плазмы, что способствует активности коллагеназы;
- влияние на уровни фактора роста (снижение трансформирующего фактора роста бета-1 и увеличение бета-фактора роста фибробластов);
- сосудосуживающий эффект [12].

В последние годы активно используется введение лекарственных препаратов с помощью ультразвуковой волны – метод ультрафонофореа. В исследованиях доказано, что под воздействием ультразвука значительно повышается адсорбционная возможность эпидермально-дермальных слоев кожи, что обуславливает не только большее количество вводимого препарата, но и его более глубокое проникновение. Однако необходимо помнить, что под действием ультразвука может в значительной степени меняться фармакодинамика лекарственных препаратов, поэтому обязательным условием является физико-химическое исследование на предмет устойчивости и, как следствие, далеко не все препараты могут вводиться с помощью ультразвука. Терапевтический эффект ультрафонофореа обуславливается следующими моментами: форетической активностью самого ультразвука – так, на частоте УЗ, равной 880 кГц, препарат поступает в ткани значительно в большей степени, чем при воздействии УЗ на 2640 кГц; параметрами воздействия – при непрерывном режиме интенсивность больше, чем при импульсном, лабильная методика проведения процедур также повышает эффективность. При рубцовых деформациях (гипертрофические и келоидные) доказана эффективность ультрафонофореа гидрокортизона, хороший эффект отмечен

и при озвучивании патологического очага после предварительного обкалывания кортикостероидами [13].

Сравнительно недавно появившимся в практике методом лекарственного фореа является фотофорез или лазерофорез. Для его проведения в современной дерматологии и косметологии успешно применяются красный (630 нм) и инфракрасный (890 нм) спектры излучения, которые обладают обширным диапазоном лечебных воздействий [14]. Под воздействием лазерного излучения увеличивается транспортировка кислорода в ткани и отмечается стимуляция протеолитических процессов. В совокупности с вводимым в методе фотофореза лекарственным препаратом с его физиологическими эффектами ЛИ способствует стабилизации состояния клеточных мембран и вызывает антиоксидантный эффект. Данное обстоятельство позволило теоретически обосновать и с успехом применять фотофорез 5-фторурацила, гидрокортизона в комплексном лечении преимуще-

ственно гипертрофических рубцов.

Таким образом, возможно повысить эффективность существующих и широко изученных методов терапии рубцовых деформаций кожи, подбирая и исследуя различные варианты их комбинаций с лекарственными средствами, вводимыми различными методами фореа на различных этапах формирования рубца.

Список литературы

1. Grossman K. L. Facial scars. // Clin. Plast. Surg. 2000. Vol. 27, № 4. P. 627–642.
2. Круглова Л. С., Шептий О. В. Абляционная шлифовка кожи с помощью СО₂-лазера: преимущества метода и техника проведения процедур. Пластическая хирургия – 2013. № 1. С. 124–128.
3. Berman B., Bielek H. C. Adjunct therapies of surgical management of keloids. // Dermatol. Surg. 1996. Vol. 22. P. 126–130.
4. Озерская О. С. Патогенетическое обоснование новых методов терапии рубцов: Автореф. дис... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2002. 32 с. Озерская О. С. Рубцы кожи. // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2004. № 4. С. 50–57.
5. Боголюбов В. М., Пономаренко Г. Н. Общая физиотерапия. М., 1999. 390 с.
6. Круглова Л. С., Шабалин Р. А., Финешина В. И., Финешина Е. И. Комбинированный фармако-физиотерапевтический метод коррекции рубцовых деформаций кожи. Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы

дерматовенерологии и дерматоонкологии». 2012. С. 38–41. [Kruglova L. S., Shabalin R. A., Fineshina V. I., Fineshina E. I. Kombinirovannyi farmako-fizioterapevicheskii metod korrektsii rubtsovyykh deformatsii kozhi. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii 'Aktual'nye voprosy dermatovenerologii i dermatoonkologii'. M. 2012; 38–41. (In Russ.)]

7. Стенько А. Г., Шматова А. А., Круглова Л. С., Жукова О. В., Шустов С. А. Стратегия комплексного подхода к лечению рубцовых поражений кожи лица и шеи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013; 2: 49–56.
8. Стенько А. Г., Круглова Л. С., Шматова А. А., Течиева С. Г. Консервативное лечение формирующихся рубцов: обзор современных технологий. Вестник эстетической медицины. 2014; 13 (2): 42–50.
9. Талыбова А. П., Стенько А. Г., Круглова Л. С. Комбинированное применение плацентарного препарата в лечении постожоговых рубцовых изменений кожи. // Кремлевская медицина. 2016. № 4. С. 78–85.
10. Течиева С. Г. Комбинированное применение фореа экстракта плаценты и лазерных технологий в коррекции атрофических рубцов. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
11. Потеев Н. Н., Круглова Л. С. Результаты и перспективы применения методов физиотерапии в дерматологии. Материалы Московского форума «Здоровье столицы». М. 2012. С. 98–99.
12. Roques C., Teot L. The use of corticosteroids to treat keloids: a review. Int J Lower Extrem Wounds 2008; 7: 137–145.
13. Куприн П. Е. Коррекция кожных рубцов. // Пластическая хирургия реконструктивная и эстетическая хирургия. СПб.: Медицина, 1998. С. 724–731.
14. Лазеро-светолечение: Т. 1. / под ред. Дэйвида Дж. Голдберга; пер. с англ. под общей редакцией В. А. Виссарионова. М.: ООО «Рид Эсвивер». 2010. 187 с.

Для цитирования: Суркичин С. И., Холупова Л. С. Влияние методов фореа на терапию рубцовых деформаций кожи. Медицинский алфавит. 2020; (24): 78–81. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-78-81>.

For citation: Surkichin S. I., Kholupova L. S. Impact of phoresis methods on therapy of cicatricial deformities of skin. Medical alphabet. 2020; (24): 78–81. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-78-81>.



Российская научно-практическая онлайн-конференция «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика»

03–04 февраля 2021, Санкт-Петербург



НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

- Междисциплинарные проблемы управляемых инфекций
- Менингококковая инфекция
- Пневмококковая инфекция
- Ротавирусная инфекция
- Коклюш
- Клещевые инфекции
- Врожденные инфекции
- Грипп
- Вирусные гепатиты А и В
- Круглый стол «Ответ антивакцинному лобби»

ФОРМЫ УЧАСТИЯ

- Устный доклад
- Публикация тезисов
- Слушатель

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное медико-биологическое агентство
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства
- Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»
- ООО «Интернешнл Конгресс Сервис»
- ООО «Медицинские конференции»

ФОРМАТ
МЕРОПРИЯТИЯ
**Онлайн
конференция**

РЕГИСТРАЦИЯ НА КОНФЕРЕНЦИЮ

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdggyfYLXOldfOv5nLubKLnnozfM9Dn_d3WLITESpXL14aDA/viewform

ССЫЛКА НА МЕРОПРИЯТИЕ

<https://congress-ph.ru/event/upr-inf-21>

Кожно-лимфатический споротрихоз (клинический случай)

А. Б. Яковлев, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

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

Cutaneous lymphatic sporotrichosis (clinical case)

A. B. Yakovlev

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

Резюме

Описан клинический случай споротрихоза, и приведены основные сведения в помощь практическому врачу. Представлен перечень отдельных нозологий, в том числе в фотографиях, с которыми следует дифференцировать кожно-лимфатический споротрихоз.

Ключевые слова: споротрихоз, микозы кожи и подкожной клетчатки.

Summary

A clinical case of sporotrichosis is described and basic information is provided to help the practitioner. The list of nosologies, including photographs, to which should be differentiated the cutaneous-lymphatic sporotrichosis, is presented.

Key words: sporotrichosis, mycosis of the skin and subcutaneous tissue.

Споротрихоз (синонимы: болезнь Шенка–Берманна, болезнь Дори, болезнь любителей роз, ринокладриоз) – глубокий микоз подострого или хронического течения с поражением кожи, подкожной клетчатки, слизистых, лимфатической системы; висцеральные органы и кости поражаются редко [1, 2, 3].

Код по МКБ-10: В42.

Возбудитель *Sporothrix schenckii* относится к нитчатым грибам, гиомицетам, обладает диморфизмом, то есть существует в мицелиальной (плесневой) и дрожжевой формах [4]. Во внешней среде при температуре 26 °С преобладает мицелиальная фаза, при паразитировании в живом организме – дрожжевая [2, 5].

Sporothrix schenckii – облигатный аэроб. Дрожжевые клетки овальной или сигарообразной формы (челноки). В культурах развиваются как мицелиальная, так и дрожжевая формы [1].

Гриб распространен повсеместно, обитает в почве, сене, соломе; заражение происходит через царапины шипами растений или когтями животных, контаминированных грибом [3, 6, 7].

Естественная восприимчивость людей – высокая. Заболеть могут



Рисунок 1. Споротрихоз кожно-лимфатический. Совместное с Е.В. Козловой наблюдение.

и люди с сохраненным иммунитетом, работающие в контакте с землей, колющими растениями, лесоматериалами, сеном и получившие в ходе этой деятельности травму с нарушением целостности кожного покрова [2].

Кроме человека, к споротрихозу чувствительны лошади, мулы, крупный рогатый скот, собаки, котята (взрослые кошки относительно резистентны). Из лабораторных животных болеют мыши, крысы, хомяки [8].

Инкубационный период – от недели до 6 месяцев, в среднем 3–4 недели. Факторы риска: сахарный диабет, алкоголизм, ВИЧ, лейкоз [9, 10, 11].

Клиническая картина

Споротрихозный шанкр – первичный аффект, который наблюдается на коже в 40 % случаев в виде папулы, узла или пустулы на месте травмы с последующим изъязвлением, имеется реакция регионарных лимфоузлов [1, 12].

Лимфатический споротрихоз наблюдается в 60 % случаев при распространении инфекции из первичного очага по лимфатическим сосудам, лимфангит в виде плотного толстого тяжа с множественными узлами по ходу дренирующего лимфатического сосуда [1, 3, 7].

Кожный споротрихоз – множественные язвы и бляшки, напоминающие эктиму или гангренозную пиодермию, на инфильтрированном основании. Вообще большинство глубоких микозов, в особенности микозы кожи и подкожной клетчатки, протекают с клинической картиной хронической язвенно-вегетирующей пиодермии [1, 7].

Клинический случай

Пациентка К., 64 лет, обратилась к дерматологу с жалобами на высыпания на коже правой кисти, сопровождавшиеся слабой болезненностью и иногда зудом.

Больна около 8 дней. Заболевание связывала с травмой щекой во время работы в огороде. Самостоятельно применяла растворы йода, бриллиантовой зелени – это уменьшало зуд, но практически не влияло на сами высыпания. К дерматологу пациентка решила обратиться в связи с появлением новых высыпаний на конечности, располагавшихся линейно.

St. localis. Кожный процесс хронически воспалительный, асимметричный, локализован на коже тыла третьего пальца правой кисти, на тыле собственно кисти с переходом на разгибательную поверхность дистальной трети правого предплечья. Процесс представлен узлами эпидермо-дермального залегания размером до 1,5 см с изъязвленной поверхностью; цвет узлов синюшно-красный. Узлы расположены четкообразно, на дистальной трети предплечья между ними пальпируется слегка болезненный тяж (лимфатический сосуд).

Результаты лабораторных исследований

Общеклинический анализ крови: лейкоцитоз $17 \times 10^9/\text{л}$; лейкоцитарная формула: нейтрофилы сегментированные – 55%, палочкоядерные – 6%, эозинофилы – 5%, лимфоциты – 25%, базофилы – 0%, моноциты – 9%.

Общеклинический анализ мочи без особенностей.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 64 г/л, креатинин – 88,4 мкмоль/л, билирубин

общий – 16,9 мкмоль/л, мочевиная кислота – 357 мкмоль/л, мочевина – 5,8 ммоль/л, глюкоза – 6,2 ммоль/л, холестерин – 6,5 ммоль/л.

На основании анамнеза и характерной клинической картины был выставлен предварительный диагноз «кожно-лимфатический споротрихоз».

С целью подтверждения диагноза с одного из узлов на правой кисти была взята биопсия (с захватом зоны изъязвления). Биопсийный материал разделен на три части: 1) выполнена ПЦР с целью выявления генетического материала гриба *Sporothrix schenckii*; 2) выполнено патоморфологическое исследование с окраской части материала по Романовскому–Гимзе – выявлены «астероидные тельца» в дерме; 3) выполнен посев на диагностическую среду Сабуро – роста не получено.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет второго типа (принимает метформин), остеохондроз позвоночника, варикозный симптомокомплекс, гипертоническая болезнь степени Па.

На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований выставлен окончательный диагноз кожно-лимфатического споротрихоза.

Проведено лечение: итраконазол по 400 мг в сутки 4 недели, затем по 200 мг в сутки еще 8 недель. Наружно на язвочки наносили амфотерициновую мазь два раза в день 2 месяца.

В результате своевременно начатого лечения отмечено быстрое, в течение 2 недель, заживление язвочек. Но обратная динамика узлов была замедленна. Свежих высыпаний больше не появлялось. Заживление язвочек произошло через месяц от начала лечения.

Поскольку рассасывание инфильтратов проходило недостаточно быстро, пациентке рекомендовали выполнять различные бытовые работы руками в предельно горячей воде, например, стирать белье при температуре воды 42 градуса и выше. Пациентка выполняла эту рекомендацию с удовольствием, и в течение последующих 3 недель была отме-

чена выраженная положительная динамика кожного процесса в виде рассасывания узлов.

Таким образом, общая продолжительность лечения данной формы споротрихоза составила около 3 месяцев.

Другие формы споротрихоза [1, 7, 13]:

- *диссеминированный споротрихоз* возникает при гематогенной диссеминации, начинается с появления многочисленных подкожных узлов, спаянных с окружающими тканями и вскрывающихся свищами;
- *висцеральный споротрихоз* – нефриты, орхиты, эпидидимиты, реже – пневмониты, гуммы ЖКТ, печени, селезенки;
- *споротрихозный менингит*;
- *костно-суставной споротрихоз*;
- иногда встречаются *аллергические споротрихозы*!

Диагноз ставят на основании биопсии, обнаружения возбудителя в мазке – отпечатке с поверхности язв; окраска материала по Граму, посев, ПЦР [9, 13, 14].

Основа лабораторной диагностики [11, 13]: 1) выделение культуры; 2) обнаружение так называемых астероидных телец в биопсийном материале или мокроте с окраской по Романовскому–Гимзе.

«Астероидное тельце» – округлое толстостенное образование с клеткой гриба в центре, размером до 80 мкм и отходящими в разные стороны нитями-лучами (феномен Хепли–Слендора). В тканях их относительно мало, поэтому чувствительность микроскопии и гистологии не более 30% [2, 6].

Серологические реакции и кожно-аллергологические пробы часто дают ложноположительные результаты [15].

При выращивании гриба в различных температурных режимах можно получить различные фазы его существования [2]:

- при температуре 26 °C на картофельном агаре через 1–2 неде-



Рисунок 2. Хроническая язвенно-вегетирующая пиодермия. Собственное наблюдение.



Рисунок 3. Фелиноз (болезнь «кошачьей царапины»). Собственное наблюдение.

ли вырастают кремового цвета макроколонии – преимущественно мицелиальная фаза;

- при температуре 37 °С на агаре с экстрактом сердечно-мозговой ткани и 5 %-ной кровью барана получают преимущественно дрожжевую фазу (цвет макроколоний бежевый).

Патогистология кожных поражений: неспецифический гранулематозный инфильтрат из плазматических эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова–Лангханса, макрофагов, среди которых удается обнаружить веретенообразные клетки возбудителя [16]. Последние появляются преимущественно в мицелиальной фазе. Почкующиеся клетки гриба (дрожжевая фаза) хорошо выявляются при классической окраске гематоксилин-эозином, они имеют розовый цвет.

Мицелиальная фаза лучше видна при окраске по Гомори–Грокотту (импрегнация серебром): элементы гриба выглядят черными [2, 15, 16].

Дифференциальный диагноз кожной формы споротрихоза

Скрофулодерма, хроническая язвенно-вегетирующая пиодермия (рис. 2), лейшманиоз, хромомикоз, бластомикоз, сибирская язва, туляремия, фелиноз (рис. 3), первичный сифилис, гистоплазмоз, кожный лейшманиоз, саркоидоз (рис. 4), гранулема купальщика [1, 7, 9].

При дифференциальной диагностике висцеральных поражений следует иметь в виду туберкулез легких, нокардиоз, остеомиелит, ревматизм, ревматоидный артрит, бактериальную пневмонию, легочный саркоидоз [2].



Рисунок 4. Саркоидоз крупноузловатый. Собственное наблюдение.

Возбудитель споротрихоза чувствителен к амфотерицину В и азолам: МИК для амфотерицина В – 0,25–2,00 мг/л, итраконазола – 0,003–8,000 мг/л, вориконазола – 0,5–8,0 мг/л [5].

Лечение

В эру до изобретения антимикотиков для лечения этой патологии и эрадикации гриба применялся раствор калия йодида 50%, его давали по 3–6 г в сутки на протяжении 4–5 месяцев. Естественно, такое лечение сопровождалось всевозможными осложнениями, из которых ведущими были явления йодизма, начиная от кожных специфических пустулезных высыпаний и заканчивая заболеваниями щитовидной железы [17]. Однако лечение препаратами йода до сих пор актуально в ветеринарной микологии [8].

На сегодняшний день наиболее эффективными препаратами для лечения споротрихоза являются химиотерапевтические антимикотики из группы азолов [1, 7, 17]:

- итраконазол по 200–600 мг в сутки (методика выбора);
- флуконазол 200–400 мг в сутки;

В отдельных работах можно еще встретить упоминание о кетоконазоле, который применялся при споротрихозе в дозе 400–800 мг в сутки: этой методикой пользовались в 1985–1995 годах, и она на своем этапе развития медицины была весьма актуальна, поскольку позволяла избежать многих осложнений, связанных с длительным применением раствора йодида калия [17]. Однако и кетоконазол на сегодняшний день перестал удовлетворять требованиям, предъявляемым к препаратам длительного использования: при его применении в рекомендуемых для лечения споротрихоза дозировках в течение 3–6 месяцев неизбежно возникновение нежелательных явлений в 20–25 % случаев, что не соответствует требованиям GMP [17].

При диссеминированном и висцеральном споротрихозе лечение начинают с внутривенных вливаний амфотерицина В в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки, на курс – до 1,0–2,5 г [1, 2].

Вориконазол применяют либо внутривенно капельно (в первый день по 6 мг/кг в сутки, затем по 4 мг/кг в сутки), либо по 400 мг внутрь (взрослому).

Физиотерапия: при кожной форме споротрихоза иногда практикуют нагревание пораженной конечности свыше 42 °С.

Признанным альтернативным методом лечения споротрихоза является длительная терапия тербинафином по 250 мг в сутки в течение 4–6 месяцев [12]. Данная методика является наиболее щадящей, с точки зрения безопасности, поскольку тербинафин обладает наилучшим ес

профилем из всех известных антимикотиков. Однако он недостаточно активен против дрожжевой фазы, которая у гриба *Sporothrix schenckii* встречается с той же частотой, что и мицелиальная.

Но ни одна из перечисленных методик, в том числе и сочетанное применение двух антимикотиков, не способствует сокращению сроков терапии!

В заключение следует подчеркнуть, что микозы кожи и подкожной клетчатки, к которым относятся хромомикоз и споротрихоз, в России отнюдь не являются спорадическими в отличие от большинства глубоких микозов. Поскольку инфицирование и последующее развитие заболевания так или иначе связаны с травмой в процессе сельскохозяйственной деятельности (в большинстве случаев), эти микозы кожи и подкожной

клетчатки представляют для нашей страны довольно актуальную проблему. Следует отметить как весьма положительное явление «короткий маршрут» нашей пациентки от момента обращения до постановки окончательного диагноза, что свидетельствует о том, что врачи на местах (по крайней мере дерматологи) довольно хорошо знакомы с данной патологией.

Список литературы

1. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: «БИНОМ», 2003. 440 с.
2. Бурова С. А. Глубокие микозы. // Дерматовенерология. Национальное руководство. / Под ред. Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 896 с.
3. Кашкин П. Н., Шеклаков Н. Д. Руководство по медицинской микологии. М.: Медицина, 1978. 335 с.
4. Каталог мицелиальных грибов (Catalogue of filamentous fungi). М. СПб: Национальная академия микологии, 2001. 40 с.
5. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов: пер. с англ. М.: Мир, 2001. 486 с.
6. Елинов Н. П. Краткий микологический словарь [для врачей и биологов]. СПб: International Clinic & Hospital MEDEM, 2004. 174 с.
7. Richardson M. D., Warnock D. W. Fungal infection. Diagnosis and management. Oxford, 1997; 2-nd ed. 250 p.
8. Кузнецов А. Ф. Ветеринарная микология. Учебное пособие для вузов. 2-е изд., испр. и доп. М.: Издательство Юрайт, 2020. 345 с.
9. Климко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М., 2007. С. 124–178.
10. Кулага В. В., Романенко И. М., Афонин С. Л., Кулага С. М. Грибковые болезни и их осложнения. Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 688 с.
11. Медицинская микология. Руководство для врачей. / Под ред. проф. В. Б. Сбойчакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 208 с.
12. Родионов А. Н., Заславский Д. В., Сыдинов А. А. Дерматология. Иллюстрированное руководство по клинической диагностике... Под ред. Родионова А. Н. М.: Издательство «Граница», 2018. 944 с.
13. Атлас грибковых заболеваний. / Под ред. К. А. Кауфман, Д. Л. Мандела; пер. с англ. под ред. Ю. В. Сергеева. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. 240 с.
14. Аравийский Р. А., Климко Н. Н., Васильева Н. В. Диагностика микозов. СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2004. 186 с.
15. Principles and practice of clinical mycology. // Ed. by Kibbler C. C., Mackenzie D. W. R., Odds F. C. – Chichester – New-York – Toronto – Singapore: J. Wiley & sons, 1996. 276 p.
16. Хмельницкий О. К., Хмельницкая Н. М. Патоморфология микозов человека. СПб, 2005. 432 с.
17. Суколин Г. И. Иллюстрированная клиническая дерматология. М., 2009. 248 с.

Для цитирования: Яковлев А. Б. Кожно-лимфатический споротрихоз (клинический случай). Медицинский алфавит. 2020; (24): 82–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-82-85>.

For citation: Yakovlev A. B. Cutaneous lymphatic sporotrichosis (clinical case). Medical alphabet. 2020; (24): 82–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-82-85>.



**Teva продает фармпредприятие
в Ярославле группе компаний «Р-Фарм»**



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Фирма Teva объявила о продаже фармацевтического предприятия, расположенного на территории Ярославского индустриального парка, группе компаний «Р-Фарм». Завод сертифицирован по стандарту GMP, расположен на участке площадью 19 га и включает 13 тыс. кв. м производственных помещений. На нем производятся препараты, предназначенные для лечения заболеваний в области кардиологии и неврологии, а также эндокринологии. Проектная мощность составляет почти 2 млрд таблеток в год.

Решение Teva о продаже завода в Ярославле соответствует стратегии работы глобальной сети компании, которая была спланирована для оптимизации общей конкурентоспособности и адаптации производственных мощностей под рыночный и пациентский спрос.

Условия сделки о продаже площадки включают пятилетнее соглашение, в течение которого «Р-Фарм» будет выступать в роли производственного партнера компании Teva для обеспечения доступа пациентов к препаратам Teva, которые в настоящее время производятся на предприятии в Ярославле. Кроме того, «Р-Фарм» сохранит рабочие места сотрудников, чтобы обеспечить стабильность работы площадки и плавный переход.

«Мы рады объявить о новой вехе в истории «Р-Фарм» и с нетерпением ждем, когда завод в Ярославле и его сотрудники присоединятся к нашей команде. Комплекс Teva –

современное фармацевтическое предприятие, и подобная сделка хорошо согласуется с нашими стратегическими планами по увеличению объемов производства. Группа компаний продолжает расширять портфель продуктов, пополнять его собственными разработками и локализованными препаратами наших партнеров. Рост производства позволит сделать эти лекарства доступнее для российских пациентов», – прокомментировал Василий Игнатьев, генеральный директор «Р-Фарм».

«Несмотря на продажу производственного предприятия, стратегические цели Teva в России остаются неизменными. Наша компания стремится улучшить жизнь российских пациентов, и российский рынок является одним из приоритетных для нашего бизнеса», – отметил Эрик Рош, старший вице-президент, глава кластера «Teva Россия, Евразия, Турция, Ближний Восток и Африка», генеральный директор «Teva Россия».

- Teva и «Р-Фарм» планируют сохранить для пациентов доступность препаратов, производимых на заводе в Ярославле
- На мощностях завода продолжают производиться лекарственные средства для лечения социально значимых заболеваний в области кардиологии, неврологии и эндокринной системы, востребованные на российском рынке
- После получения необходимых разрешений от антимонопольных органов завод в Ярославле перейдет от Teva в собственность группы компаний «Р-Фарм», а сотрудники завода станут частью команды «Р-Фарм»

Ошибки дерматолога при оценке лабораторных данных

В. Г. Акимов, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии

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

Dermatologist errors in assessment of laboratory data

V. G. Akimov

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

Резюме

Постановка диагноза – результат синтеза врачом всех анамнестических, клинических и инструментальных данных обследования пациента. Однако по различным причинам предполагаемый клинический диагноз не всегда подтверждается результатами лабораторных анализов. В статье рассматриваются основные варианты таких несовпадений, подчеркивается ответственность лечащего врача за достоверную диагностику заболевания.

Ключевые слова: трактовка дерматологом лабораторных данных.

Summary

The diagnosis is the result of the physician's synthesis of all anamnestic, clinical and instrumental data from the patient's examination. However, for various reasons, the putative clinical diagnosis is not always supported by laboratory test results. The article discusses the main reasons for such discrepancies, emphasizes the responsibility of the attending physician for reliable diagnosis of the disease.

Key words: dermatologist's interpretation of laboratory data.

Современная диагностика кожных заболеваний редко обходится без помощи лабораторных служб. Без подтверждения клинического диагноза инструментальными методами мы не можем начать лечение многих дерматозов. Одного клинического диагноза недостаточно, чтобы объяснить пациенту, что у него, например, пузырчатка, требующая назначения больших доз кортикостероидов. Лишь нахождение акантолитических клеток позволит это сделать. Нельзя начать лечение цитостатическими препаратами, ориентируясь только на внешний вид высыпаний, похожих на саркому Капоши или злокачественную лимфому кожи, даже если характер высыпаний позволяет с достаточной уверенностью поставить такой диагноз.

Обычно мы прибегаем к лабораторной диагностике в сомнительных случаях. Чем вызвана эритродермия неясного генеза? Это эритродермическая форма грибкового микоза или болезнь Девержи? Или это псориаз эритродермический? В таких ситуациях патоморфологические исследования могут оказать нам существенную помощь в постановке диагноза. Однако специфическую патоморфологическую картину, характерную именно для данного дерматоза, имеют ограниченное количество за-

болеваний, так что этот метод далеко не всегда может дать нам убедительный ответ.

Чем меньше клиническая практика у доктора, тем больше у него доверия к инструментальным методам исследования. Всегда ли заключение лаборатории является определяющим для решения врача о природе заболевания пациента? Причины, по которым клинический диагноз не подтверждается лабораторными исследованиями, могут быть различными – ошибся врач, ошибся лаборант, или метод исследования не позволяет сделать заключение с высокой степенью уверенности. В рамках этой статьи мы не рассматриваем случаи ошибочных заключений лабораторных служб, но обращаем внимание на иногда возникающие трудности при оценке данных, полученных при помощи инструментальных методов исследования.

Возможны следующие варианты несовпадения клинического диагноза с результатами лабораторного исследования.

1. Верный клинический диагноз не подтвержден данными лабораторных исследований

Такая ситуация встречается чаще всего. Метод инструментального

исследования может иметь ограниченную специфичность, или врач придает ему неоправданно решающее диагностическое значение. Например, дерматолог подозревает эритематозную стадию классической формы грибкового микоза Алибера–Базена (Т-клеточной лимфомы), но патоморфологическое исследование не подтверждает этот диагноз. На этой ранней стадии пока еще нет полиморфизма, «микозных клеток», дермальных инфильтратов и микроабсцессов Потрие. Картина обычно напоминает банальное воспаление. Если выявляются резко выраженные спонгиоз и экзоцитоз, то в заключении будет указана экзема.

Клинические проявления хронической мигрирующей эритемы Афцелиуса–Липшютца (рис. 1) в виде круглого или овального пятна с чуть возвышающимся краем, быстрым периферическим ростом и нередкой красной папулой в центре (след присасывания клеща) имеют внешнее сходство с кольцевидной центробежной эритемой Дарье. Нам случалось консультировать таких больных, присланных для уточнения диагноза. Врача смущало наличие характерных для мигрирующей эритемы проявлений на коже, но лаборатория не об-

наружила антител в крови пациента. Диагноз действительно может быть уточнен серологическими тестами, но при этом необходимо помнить, что специфические антитела IgM к *Borellia burgdorferi* обнаруживаются только у 40–60 % больных. Обычно они появляются в крови через 2–4 недели после возникновения мигрирующей эритемы, их уровень становится максимальным через 6–8 недель, затем постепенно за 4–6 месяцев снижается.

Чувствительность полимеразной цепной реакции (ПЦР) с кровью невысока из-за ограниченного времени присутствия в ней спирохет. Наиболее информативным (57–90 %) диагностическим тестом на ранней стадии болезни является ПЦР с осадком мочи или кожным биоптатом из очага мигрирующей эритемы. Таким образом, ни один из существующих методов не гарантирует лабораторного подтверждения клинического диагноза хронической мигрирующей эритемы Афцелиуса–Липшютца. Что касается терминологии, то мы придерживаемся именно этого исторического названия болезни, а не «боррелиоза Лайма». В Европе заболевание вызывается *Borellia burgdorferi afzelii* или *Garinii*, а в США – *Borellia burgdorferi sensu stricto*. В первом случае болезнь проявляется мигрирующей эритемой, атрофическим акродерматитом и менингоградикулитом, а во втором – патологией суставов при отсутствии кожных проявлений.

Дерматологу бывает непросто отличить по внешнему виду герпетиформный дерматит Дюринга от буллезного пемфигоида Левера. И в том, и в другом случае на коже могут наблюдаться крупные субэпидермальные пузыри с плотной напряженной крышкой на неизменной и отечной коже. Зуд более характерен для герпетиформного дерматита, но встречается и при буллезном пемфигоиде. Какое исследование может помочь в дифференциальной диагностике?

Патоморфологическое заключение, дающее ответ о месте расположения пузыря (внутри эпидермиса или под ним), позволит только



Рисунок 1. Хроническая мигрирующая эритема Афцелиуса–Липшютца.

отличить истинную пузырчатку от герпетиформного дерматита или пемфигоида, но не один дерматоз от другого. Диагностическая ценность обнаружения подэпидермального неакантолитического пузыря также невелика, так как встречается при многих дерматозах: герпетиформном дерматите, пемфигоиде Левера, доброкачественном пемфигоиде слизистых оболочек, буллезном эпидермолизе, поздней кожной порфирии.

Нахождение эозинофилов в пузырной жидкости нередко расценивается врачами как доказательный признак герпетиформного дерматита Дюринга. На самом деле количество эозинофилов в пузырной жидкости не является достоверным отличием одного дерматоза от другого. Эозинофилы появляются на поздних стадиях развития болезни как при дерматите Дюринга, так и пемфигоиде Левера.

Доступной является накожная проба Ядассона. На неизменный участок кожи пациента на 24 часа под компрессную бумагу накладывается мазь, содержащая 50 % йодистого калия в вазелине или ланолине. Если на этом месте через сутки обнаруживается группа пузырьков, реакция считается положительной и указывает на герпетиформный дерматит Дюринга.

Наиболее информативный лабораторный метод – иммуноморфологический. Для герпетиформного дерматита характерно отложение IgA глыбками в дермоэпидермальном соединении, для пемфигоида Левера – отложение IgG и C3 в области базальной мембраны. Однако это исследование не является ру-



Рисунок 2. Дискаидная красная волчанка.

тинным и доступно не каждой лаборатории.

Очаги красного цвета с четкими границами, местами покрытыми плотно сидящими чешуйками белого цвета, с признаками начинающейся атрофии, позволяют предположить дискаидную красную волчанку (ДКВ) (рис. 2). Подтвердить этот диагноз могут неинвазивные или инвазивные (биопсия) методы лабораторной диагностики. Многие дерматологи продолжают считать наличие LE-клеток решающим диагностическим признаком заболевания. Однако они встречаются лишь у 4–7 % больных ДКВ, так что их отсутствие не исключает этого дерматоза.

Значительно более чувствителен метод обнаружения антиядерных антител (АНА), но при ДКВ частота их нахождения не превышает 50–60 %. Результаты могут быть ложноположительными у 3–5 % здоровых молодых людей и у 10 % людей старше 65 лет [1]. При некоторых соматических заболеваниях (малярия, хронический гепатит, идиопатический легочный склероз) АНА также становятся ложноположительными. Таким же эффектом обладают многие лекарственные средства (β-блокаторы, нифедипин, тетрациклины, сульфаниламиды, ловостатин, симвастатин, нитрофурантоин, гризеофульвин, пероральные контрацептивы и др.). А глюкокортикоиды (преднизолон, метипред, дексаметазон), напротив, могут быть причиной ложноотрицательных ответов. При системной красной волчанке АНА обнаруживаются в 95 % случаев, так что отрицательный результат также должен быть сопоставлен с другими анамнестическими и клиническими

признаками. Диагностически значимым следует считать титр АНА 1:80. Антитела к Ro/SS-A направлены против ядерных рибонуклеопротеинов массой 60 и 52 кДа. Они более специфичны, чем АНА, и бывают положительными у 70 % больных ДКВ [1].

Тест волчаночной полосы – метод прямой иммунофлуоресценции для обнаружения иммуноглобулинов и комплемента в биоптатах кожи. При наличии высыпаний только на лице его применение не оправданно. Открытые участки кожи, подверженные солнечному воздействию, способны дать ложноположительный ответ.

Для уточнения диагноза можно использовать дерматоскоп, при помощи которого легче выявить фолликулярный гиперкератоз. В лучах лампы Вуда очаги гиперкератоза светятся снежно-белым светом. Если и это в совокупности с клиническими данными не позволит поставить диагноз ДКВ, то в таком случае самый надежный результат даст патоморфологическое исследование биоптата с очага поражения. Наиболее характерные изменения при ДКВ – очаговая фолликулярная дегенерация базального слоя и гиперкератоз с роговыми пробками в устьях волосяных фолликулов. Выявляют также атрофию росткового слоя эпидермиса и вакуольную дегенерацию базальных клеток.

Стойкое покраснение открытых участков кожных покровов после инсоляции (рис. 3) требует исключения дерматомиозита (ДМ). В пользу этого диагноза могут свидетельствовать блюдцеобразные папулы Готтрона с легким вдавлением в центре над межфаланговыми суставами пальцев (рис. 4) и признак Кейнинга – точечные телеангиэктазии в перионихии пальцев кистей (рис. 5). Следует учитывать, что поражения кожи у половины больных на 5–6 месяцев опережают мышечные симптомы, а у 5 % они вообще не возникают (амиопатический тип ДМ).

Какими лабораторными исследованиями можно подтвердить диагноз ДМ?

Фермент креатинфосфокиназа (КФК) обеспечивает энергией мы-



Рисунок 3. Дерматомиозит.



Рисунок 4. Блюдцеобразные папулы Готтрона.



Рисунок 5. Признак Кейнинга – мелкоточечные петехии в перионихии.

шечные сокращения и служит эффективным показателем повреждения мышц. Однако только у 65 % больных ДМ он бывает выше референтных значений (167 Ед/л у мужчин и 190 Ед/л у женщин). Кроме того, эти показатели могут снижаться при потере мышечной массы, гиперти-

реозе, приеме аспирина и аскорбиновой кислоты. А повышаться – при гипотиреозе, наличии опухолевого процесса во внутренних органах, приеме статинов и алкоголя. Фруктозадифосфатаальдолаза при ДМ бывает повышенной еще реже – в 40 % случаев. Антинуклеарный фактор тоже не является бесспорным признаком ДМ, так как его титр только у 50–80 % больных становится диагностически значимым (1:80). Однако это может наблюдаться у 3–5 % здоровых лиц и у 10 % (по некоторым данным, и больше) пожилых людей [2].

Диагноз дерматомиозита можно считать достоверным при сочетании нескольких клинических и лабораторных признаков: поражение кожи, симметричная мышечная слабость, повышение активности мышечных ферментов, электромиографические признаки миопатии.

Вариантом тяжелого течения дерматомиозита является антисинтетазный синдром, для которого характерно острое начало, лихорадка, феномен Рейно, поражение кожи ладоней и пальцев по типу «рука механика», артрит, артралгии [3]. Нахождение антисинтетазных антител к аминокил-РНК-синтетазам (в частности, анти-Jo-1-антитела) подтверждает этот вариант течения ДМ. Центральное место в клинической картине антисинтетазного синдрома занимает интерстициальное поражение легких (синдром фиброзирующего альвеолита), что определяет прогноз заболевания [3, 4].

При дерматомиозите часто встречаются злокачественные опухоли. В одном из самых крупных исследований из 618 больных дерматомиозитом они были выявлены у 198 (32 %) человек [5]. Поэтому каждый больной ДМ должен быть подвергнут тщательному онкологическому поиску. Однако отрицательный результат не должен успокаивать ни врача, ни больного. Кожные поражения могут значительно опережать клинические проявления, иногда на несколько лет. Таким образом, онкопоиск следует проводить не только на этапе установления диагноза дерматомиозита, но и после, в течение не менее 2 лет [5, 6].

Редкая и нетипичная локализация грибкового поражения на коже лица нередко диагностируется как розацеа, себорейный дерматит, красная волчанка [7]. В сомнительных случаях больного посылают на микроскопическое исследование на грибы, при этом однократный отрицательный результат которого иногда становится для врача решающим.

В качестве примера можно привести историю болезни женщины, которая обратилась к дерматологу с жалобой на небольшой кольцевидный элемент на правой щеке. Клинические признаки позволили доктору заподозрить микоз гладкой кожи и направить больную в лабораторию на микроскопическое исследование. В соскобе нити мицелия не были обнаружены, поэтому с предположительным диагнозом «дискоидная красная волчанка» пациентке были назначены аппликации топического кортикостероида на очаг поражения, что привело к обострению процесса.

При осмотре больной на коже ее правой щеки, с переходом на кожу носа, имеется овальный кольцевидный элемент диаметром до 6 см в наиболее широкой его части. Края приподнятые, розово-красного цвета, местами прерывистые, четко отграниченные от окружающей кожи. Центр гладкий, без признаков воспаления (рис. 6). Субъективно отмечается умеренный зуд. В пахово-бедренных складках обнаружены очаги, образованные кольцевидными элементами бурого-красного цвета с прерывистым фестончатым валиком из мелких узелков, на котором видны кровянистые корочки и мелкие чешуйки. Ногти на 4 из 10 пальцев стоп тусклые, желтоватого цвета, утолщенные. Больной было рекомендовано сутки не умываться и повторить исследование на грибы, мицелий которых и был обнаружен как с очагов на туловище, так и на лице. Врачу следовало бы учесть, что отрицательный ответ лаборатории связан со спецификой локализации очага поражения на коже лица, которое обычно умывают не менее двух раз в сутки. Одного исследования бывает недостаточно, нужны повторные, в том числе с предварительным заклевыванием очага на сутки. Отсутствие



Рисунок 6. Микоз гладкой кожи на лице.



Рисунок 7. Экстрамаммарная форма болезни Педжета.

мицелия при однократном лабораторном исследовании, особенно на коже лица, является в этом случае ложно-отрицательным заключением.

При подозрении на грибковое поражение кожи лица врачу нужно было осмотреть и другие участки кожного покрова пациентки, что могло разрешить сомнения в характере дерматоза.

2. Неверный клинический диагноз подтвержден лабораторией

Это происходит в тех случаях, когда основное кожное заболевание маскируется другим. Например, псориаз складок, микроклимат которых (более высокая температура, влажность, трение) способствует их обсеменению грибами, дрожжами или бактериями. Если врач принимает эту патологию за микоз складок, а лаборатория находит мицелий или споры грибов, ошибочный клинический диагноз считается подтвержденным. Анамнез заболевания, осмотр всей кожи и ногтей больного помогут избежать неверного заключения.

Более редкая патология, имеющая некоторое клиническое сходство с микозом складок, тоже может подвергаться обсеменению грибами. Например, экстрамаммарная форма болезни Педжета в виде односторонней эритематозной бляшки с четкими границами в паховой складке была принята врачом за микоз. Нахождение спор грибов формально подтвердило диагноз, и пациенту в течение 2 лет назначали различные топические антимикотики, затем комбинированные препараты, содержащие антимикотик, кортикостероид и антибиотик. Процесс постепенно прогрессировал, что послужило причиной консультации больного в другом медицинском учреждении.

При осмотре больного обращает на себя внимание нетипичная для микоза односторонняя локализация процесса. Обширная эритематозная бляшка с четкими краями частично распространяется на кожу мошонки и бедра. Поверхность бляшки местами эрозированная, с мокнутием и незначительным мелкопластинчатым шелушением. Часть бляшки, переходящая на бедро, заметно инфильтрирована и возвышается над окружающей кожей (рис. 7).

Давнишнее заключение лаборатории о наличии грибов не позволило врачу критически осмыслить всю клиническую картину в ее динамике. Патоморфологическое исследование подтвердило наш направительный диагноз «экстрамаммарная форма болезни Педжета». Поздняя диагностика была обусловлена значительным клиническим сходством этого редкого заболевания с дерматозами такой же локализации, что уже отмечалось в публикациях [8].

Некоторые дерматозы с локализацией на коже лица (себорейный дерматит, дискоидная и системная красная волчанка, ознобленная волчанка Гетчинсона, красный волосной кератоз лица и др.) имеют сходство с проявлениями розацеа. Несмотря на множество публикаций, указывающих на возможность обнаружения клеща *Demodex folliculorum* на здоровой коже, его нахождение часто служит основанием для подтверждения диагноза «розацеа» или «демодекоз».

Клещи рода *Demodex* (*D. folliculorum* и *D. brevis*) встречаются в биопсийном материале как в нормальной коже, так и при разных дерматозах. Обычная локализация – голова, лицо, верхняя часть туловища. Однако если в здоровой коже средняя плотность составляет 0,7 особи на 1 см², то при розацеа количество клещей достигает 10,8 на 1 см² [9].

Таким образом, нахождение клеща *D. folliculorum*, учитывая высокую частоту его обнаружения у здоровых лиц, никак не может служить подтверждением диагноза «розацеа» или «демодекоз». Последний в Международной классификации болезней X пересмотра даже не выделен в качестве отдельной нозологической формы.

3. Достоверные лабораторные данные устарели и не соответствуют патоморфозу болезни

Классическая форма грибвидного микоза (Т-клеточной лимфомы) обычно начинается с сухих зудящих эритематозных участков кожи разного размера, которые на ранних этапах успешно поддаются воздействию топических средств, ПУВА-терапии или загару. В течение ряда лет болезнь диагностируется как экзема, нейродермит, крупнобляшечный параспориоз, пока не наступит обострение болезни. Кожа краснеет, инфильтрируется, появляется обильное крупнопластинчатое шелушение. На фоне общих явлений (повышение температуры тела, озноб, недомогание) увеличиваются лимфатические узлы, выпадают волосы в очагах поражения, наблюдается крупнопластинчатое шелушение кожи ладоней и подошв. Крупные бляшки застойно-красного цвета с мелкопластинчатым шелушением на поверхности внешне очень напоминают бляшечный параспориоз. И гистологические данные с помощью светооптического микроскопа также не выявляют ничего подозрительного. Только методами электронной микроскопии и цитофотометрии в инфильтрате обнаруживаются недифферен-



Рисунок 8. Злокачественная лимфома кожи.

цированные лимфоциты и активные гистиоциты, а также атипичные лимфоциты с церебриформными ядрами – клетки Сезари, что дает основание считать крупнобляшечный параспориоз начальной стадией лимфомы. Этот период может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет, после чего наступает стадия инфильтрированных бляшек, а потом и опухолей. Заподозрить злокачественную лимфому кожи помогают сильный зуд и увеличенные регионарные лимфатические узлы, что не характерно для параспориоза.

Встречаются ситуации, когда диагноз и его лабораторное подтверждение не вызывают сомнения, а больной длительное время лечится от этого дерматоза. Однако за месяцы (а иногда и годы), прошедшие с момента получения результатов инструментального исследования, болезнь вполне могла перейти в другую, более тяжелую стадию. К сожалению, мы располагаем такими примерами, когда врачи не решаются опровергнуть предыдущее заключение. Тем более если оно было подтверждено московским профессором. Нарастают зуд, инфильтрация очагов, появляются опухоли, выпадают растущие на них волосы,

но авторитет профессора и устаревшие данные лаборатории мешают врачу увидеть произошедшую значительную трансформацию болезни, до последнего времени шедшей под маркой экземы (рис. 8).

Установление диагноза – результат осмысления врачом всех собранных фактов о болезни: анамнез; клиническая картина; локализация и взаиморасположение морфологических элементов; субъективные жалобы; динамика развития заболевания; сезонность; зависимость от физических и химических факторов; биохимические, иммунологические, патоморфологические и другие данные, которые нам может предоставить современная лабораторная техника. Использование диаскопии и дерматоскопии при некоторых дерматозах является решающим для постановки диагноза. И все же окончательное заключение должно быть сделано врачом, потому что именно он, а не врач-лаборант, отвечает за достоверную диагностику заболевания и адекватное лечение больного.

Список литературы

1. Лапин С.В., Тоголян А.А. Антиядерные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение. Мед. Иммунология, 2001, т. 3, № 1, с. 35–50.
2. Антелава О.А., Готуа М.А., Цинцадзе Н.Х., Насонов Е.Л. Миозит-специфические антитела как иммунологические маркеры полимиозита/дерматомиозита. Антисинтетазный синдром. Аллергология и иммунология, 2012, т. 13, № 3, с. 229–232.
3. Антелава О.А., Тарасова Г.М., Сажина Е.Г. и др. Антисинтетазный синдром – наиболее тяжелый тип полимиозита/дерматомиозита (описание случаев). Современная ревматология, 2009, № 4, с. 54–58.
4. Бондаренко И.Б., Мухин И.А., Насонов Е.Л. и др. Поражения легких при полимиозите и дерматомиозите. Клиническая Медицина, 1998, 2, с. 20–24.
5. Антелава О.А., Хелковская-Сергеева А.Н., Чичасова Н.В. и др. Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями. Научно-практическая ревматология, 2016, 54 (3), 289–298.
6. Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Дерматомиозит взрослых: новые критерии диагностики и перспективы терапии. Клиническая фармакология и терапия, 2017, 26 (2), 83–92.
7. Новоселов В.С., Львов А.Н., Шерстнева О.А. Возможные ошибки в диагностике миозов. Успехи медицинской микологии, 2003, Т. 2, с. 113–115.
8. Смирнова И.О., Петунова Я.Г., Белоусова И.Э. и др. Трудности диагностики экстрамаллаторной болезни Педжета. Клиническая дерматоневрология, 2018, 17 (3), с. 36–40.
9. Forton F., Seys B. Demodex and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. J. Am. Acad. Dermatol., 2005, v. 52, p. 74–87.

Микроциркуляторные и вегетативные изменения у детей с разными фенотипами аллергического ринита

Н. С. Татаурщикова, д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-социальной адаптологии ФНМО¹
П. В. Бережанский, к.м.н., врач-педиатр²

¹Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», г. Одинцово

Microcirculatory and vegetative changes in children with different phenotypes of allergic rhinitis

N. S. Tataurschikova, P. V. Berezhanisky

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Moscow Region; Russia

Резюме

Микроциркуляторные и вегетососудистые механизмы имеют важное патогенетическое значение в развитии аллергического воспаления. Цель нашего исследования состояла в оценке капилляроскопии и вариабельности сердечного ритма у детей с аллергическим ринитом (АР) в зависимости от наличия коморбидной патологии. Все дети были распределены на три группы: основную – 29 детей с АР в сочетании с герпетической инфекцией и (или) наличием патогенной микрофлоры в мазках из носоглотки в количестве более 10⁴, группу сравнения – 23 ребенка с АР, контрольную – 26 здоровых детей. У всех детей с АР имелись выраженные изменения в микроциркуляторном русле, которые варьировали, в зависимости от наличия сопутствующей патологии, наряду с реактивными изменениями вегетативных регуляторных систем в сторону увеличения доминирования центральных механизмов регуляции и преобладания парасимпатического тонуса. У детей с АР с сопутствующей патологией не отмечено выраженного парасимпатического влияния в отличие от детей с АР и детей без сопутствующей патологии, что следует учитывать при составлении плана персонализированного лечения и реабилитации.

Ключевые слова: аллергический ринит, микроциркуляция, вегетативная нервная система.

Summary

Microcirculation mechanisms and vegetative-vascular mechanisms have an important pathogenetic significance in the development of allergic inflammation. The purpose of our study was to assess capillaroscopy and heart rate variability in children with allergic rhinitis (AR), depending on the presence of comorbid pathology. All children were divided into three groups: the main group – 29 children with AR in combination with herpes infection or the presence of pathogenic microflora in nasopharyngeal swabs in the amount of more than 10⁴, the comparison group – 23 children with AR, the control group – 26 healthy children. All children with AR had pronounced changes in the microvasculature, which varied depending on the presence of concomitant pathology, along with reactive changes in autonomic regulatory systems towards an increase in the dominance of central regulation mechanisms and the predominance of parasympathetic tone. Children with AR and concomitant pathology did not have a pronounced parasympathetic effect, in contrast to children with AR and children without concomitant pathology, which should be taken into account when drawing up a plan for personalized treatment and rehabilitation.

Key words: allergic rhinitis, microcirculation, autonomic nervous system.

Введение

В настоящее время отмечается резкое увеличение числа аллергических заболеваний среди детского населения, среди которых преобладает аллергический ринит (АР) [1, 2]. АР резко снижает качество жизни детей, их социальную и физическую активность, а также качество жизни и благополучие семьи в целом [3]. Изучение особенностей течения, диагностики и лечения АР у детей в различных возрастных группах и фенотипических вариациях позволяет не только оптимизировать подходы к лечению, но и к профилактике АР [4]. Данная тенденция демонстрирует наличие социально значимых процессов, основной причиной которых является угрожающий рост патологии мукозального иммунитета, особенно у жителей урбанизированных пространств под воздействием негативных факторов внешней среды, приводящих к серьезным дезадаптационным процессам в организме.

Одной из главных адаптационных систем организма [6] является вегетативная нервная система, обеспечивающая связь организма с окружающей и внутренней средой, регулируя обмен веществ и функции органов и тканей в соответствии с изменениями этой среды наряду с интеграцией всех органов в единое целое. Важнейшее значение для полноценной реализации адаптационных процессов имеет также и сердечно-сосудистая система [5].

Для оценки адаптации организма к меняющимся условиям среды используется анализ вариабельности сердечного ритма, позволяющий количественно охарактеризовать активность различных отделов вегетативной нервной системы через их влияние на функцию синусового узла сердца [7]. Многочисленные исследования вегетативной регуляции сердечного ритма подтверждают, что колебания статистических характеристик вариабельности сердечного ритма раньше, чем другие функциональные

показатели, сигнализируют о чрезмерности нагрузки, так как нервная и гуморальная регуляции кровообращения изменяются раньше, чем выявляются энергетические, метаболические и гемодинамические нарушения [8].

Индикатором адаптационно-приспособительной деятельности организма является система кровообращения – как центральная, так и периферическая. Отмечено, что вегетативные реакции представляют кумулятивную неспецифическую характеристику регуляторных процессов, в том числе в системе микроциркуляторного русла. Микроциркуляторные механизмы имеют важное патогенетическое значение в развитии аллергического воспаления [9]. Одним из современных способов прямой визуализации состояния микроциркуляторного русла является компьютерная биомикроскопия капилляров [10].

Данные о вегетативном и микроциркуляторном гомеостазе в сопоставлении с наличием сопутствующей патологии

у пациентов с АР немногочисленны и противоречивы. Между тем именно наличие сопутствующей патологии определяет особенности воспалительного процесса у пациентов с АР и его фенотип. Таким образом, показатели микроциркуляторного русла и вариабельности сердечного ритма могут быть дополнительными диагностическими критериями различных фенотипов АР.

Цель исследования: определить микроциркуляторные и вегетативные изменения у детей с АР в зависимости от наличия коморбидной патологии.

Материалы и методы

В условиях поликлиники были обследованы 52 ребенка с АР в возрасте от 3 до 8 лет. Также были осмотрены 26 здоровых детей, отнесенных к III группе здоровья и не болевших в течение 2 месяцев до исследования. Всем детям проводилась оценка состояния микроциркуляторного русла методом компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа с определением ряда показателей (длина артериальной и веноулярной частей капилляров; неравномерность калибра артериальной и веноулярной частей капилляров; расстояние между капиллярами; диаметр артериальной и веноулярной частей капилляров; расстояние между артериальной и веноулярной частями капилляров; протяженность периваскулярной зоны). Состояние вегетативной нервной системы оценивалось по результатам проведения вариабельности сердечного ритма в течение 3 минут с использованием аппаратного комплекса «Кардиовизор – 6С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия). При проведении исследования ВСР вычислялись стандартное отклонение от средней величины кардиоинтервалов (SDNN), квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных пар интервалов (RMSSD), индекс напряжения регуляторных систем (SI, индекс Баевского), индекс централизации (IC), среднее квадратичное отклонение длительности кардиоинтервалов (PNN 50), число значений интервалов, соответствующих наиболее часто встречающимся значениям (Амо), два частотных диапазона: HF

(высокочастотная составляющая) и LF (низкочастотная составляющая), их соотношение.

Все дети были распределены в три группы: основную – 29 детей с АР в сочетании с герпетической инфекцией и (или) наличием патогенной микрофлоры в мазках из носоглотки в количестве более 10^6 , группу сравнения – 23 ребенка с АР, контрольную – 26 здоровых детей. Группы были сопоставимы по возрасту.

Результаты были обработаны при помощи программы SPSS 14.0 (SPSS Lab, США).

Результаты и обсуждение

У всех наблюдаемых пациентов был выставлен диагноз «круглогодичный АР», у 86,5% ($n = 45$) детей определена легкая степень тяжести АР. Дети с тяжелым течением АР в исследование включены не были.

Сочетание АР и БА отмечалось во всех группах, в основной – 31% ($n = 9$), в группе сравнения – 17,4% ($n = 4$) детей. Сочетание АР и атопического дерматита отмечалось в основной группе – 13,7% ($n = 4$), в группе сравнения – 21,7% ($n = 5$) детей.

При изучении анамнестических данных была проведена сравнительная оценка респираторной заболеваемости. Индекс респираторной заболеваемости был выше в основной группе и составил $0,58 \pm 0,20$ по сравнению с группой сравнения и контрольной, где индекс равнялся $0,41 \pm 0,18$ и $0,33 \pm 0,20$ соответственно.

При проведении капилляроскопии у детей с АР были выявлены морфологические изменения микроциркуляторного русла в виде увеличения количества микрососудов на единицу наблюдаемой площади, изменения формы и наличия сосудистых микросплетений, образующихся из нескольких рядом находящихся капилляров, в отличие от детей из контрольной группы, где сосуды были четко ориентированы и упорядочены ($p < 0,05$). Выявленные изменения были более выражены у детей из группы сравнения, часто определялись микроаневризмы и экстравазаты.

У детей с АР, по сравнению со здоровыми, были определены выраженные изменения показателей микроциркуляторного русла, такие как расширение

веноулярной части капилляров (соответственно $48,9 \pm 2,5$ и $42,1 \pm 2,7$ мкм; $p < 0,05$), уменьшения длины артериальной части капилляра (дети с АР – $181,3 \pm 11,1$ мкм, здоровые – $198,2 \pm 6,4$ мкм; $p < 0,05$), увеличение длины периваскулярной зоны менее 90 мкм, в контрольной группе – $99,7 \pm 6,9$ мкм. При этом у детей с сопутствующей патологией эти изменения были менее выражены. Изменения в микрокапиллярах у детей из группы сравнения характеризуются как равномерные и плавные, так как выражены на всем протяжении капилляра, в то время как у детей основной группы изменения были прерывистыми и выражены на отдельных участках капилляров. Склонность к гомогенному расширению и дилатации артериального отдела капилляра обуславливала уменьшение расстояния между приводящей и отводящей частями капилляров (дети с АР – $12,5 \pm 1,5$ мкм, контрольная группа – $16,0 \pm 4,9$ мкм; $p > 0,05$). Предположительно, эти изменения носят компенсаторный характер и, возможно, связаны с нарушением регулирующего влияния со стороны вегетативной нервной системы.

При проведении оценки результатов вариабельности сердечного ритма у детей с АР выявлены достоверные изменения по сравнению со здоровыми детьми, в частности показатель, отражающий долговременные компоненты и циркадные ритмы (SDNN), был наиболее высоким (основная группа – $43,5 \pm 2,5$, группа сравнения – $37,4 \pm 3,1$, контрольная группа – $31,2 \pm 2,7$; $p < 0,05$). Показатель RMSSD, отражающий активность парасимпатического звена, был более повышен у детей из группы сравнения ($45,3 \pm 3,8$) по сравнению с детьми из основной ($38,2 \pm 2,5$) группы и контрольной ($28,8 \pm 4,5$).

У всех детей с АР отмечалось незначительное снижение спектра низкочастотных (LF) и повышение высокочастотных (HF) компонентов ($p > 0,05$), но при этом соотношение LF/HF имело четкую тенденцию к снижению в обеих группах детей с АР (дети с АР – $3,20 \pm 0,79$, здоровые – $4,07 \pm 0,68$).

Выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между LF/HF и частотой вирусных инфекций ($r = 0,6$), между LF/HF и уменьшением длины артериальной части ($r = 0,71$).

Индекс централизации, отражающий напряжение центральных механизмов регуляции в процессе адаптации в основном за счет активации симпатического отдела ВНС, был четыре раза выше нормы в основной группе – $10,1 \pm 2,2$, в группе сравнения – $6,2 \pm 2,6$, в то время как в контрольной группе – $1,9 \pm 1,2$.

Определение показателя IS (индекс стресса), который определяет степень доминирования центральных механизмов регуляции над автономными, выявило резкое снижение данного показателя в основной группе ($190,5 \pm 20,7$) по сравнению с группой сравнения и контрольной ($241,4 \pm 14,9$ и $305,7 \pm 21,1$ соответственно); $p < 0,05$.

Заключение

Согласно полученным данным, у всех детей с АР имеются выраженные изменения в микроциркуляторном русле, которые варьируют в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Также у этих детей отмечаются

реактивные изменения вегетативных регуляторных систем в сторону увеличения доминирования центральных механизмов регуляции и преобладания парасимпатического тонуса. В то же время у детей с АР с сопутствующей патологией не отмечается выраженного парасимпатического влияния в отличие от детей с АР и детей без сопутствующей патологии, что следует учитывать при составлении плана персонализированного лечения и реабилитации.

Оценка системы микроциркуляции методом прямой капилляроскопии является неинвазивным и эффективным методом диагностики, а также экономически привлекательным, что является достаточным основанием для включения его в рекомендации по диагностике фенотипов АР.

Список литературы

1. Akdis C. A., Hellings P. W., Agache I. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. 2015, 422.
2. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L. M., Custovic A., Halken S., Hellings P. W., Papadopoulos N. G., Rotiroli G., Scadding G., Timmermans F., Valovirta

E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2013, 68, 1102–1116.

3. Баранов А. А. Изучение качества жизни в медицине и педиатрии. Вопросы современной педиатрии 2015; 4 (2): 712. [Baranov A. A. Study of the quality of life in medicine and pediatrics. Questions of modern pediatrics 2015; 4 (2): 712.]
4. Lee E., Hong S. J. Phenotypes of allergic diseases in children and their application in clinical situations. Korean J Pediatr. 2019 Apr 23. DOI: 10.3345/kjp.2018.07395.
5. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей и риск развития заболеваний. 1997: 235. [Baevsky R. M., Berseneva A. P. Assessment of adaptive capabilities and the risk of developing diseases. 1997: 235.]
6. Mulkey SB, Plessis AJ. Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome. Pediatr Res. 2019; 85 (2): 120–126. DOI: 10.1038/s41390-018-0155-0.
7. Муравьев А. В., Якушев В. В., Зайцев Л. Г., Муравьев А. А. Гемореология: перспективы развития. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008; 5: С. 4–7. [Muravyov A. V., Yakusevich V. V., Zaitsev L. G., Muravyov A. A. Hemorheology: development prospects. Regional blood circulation and microcirculation. 2008; 5: S. 4–7.]
8. Aghdasi-Bornaun H, Kutluk G, Keskindemirci G, Öztarhan K, Dedeoğlu R, Yılmaz N, Tosun Ö. Evaluation of autonomic nervous system functions in frame of heart rate variability in children with inflammatory bowel disease in remission. Turk J Pediatr. 2018; 60 (4): 407–14. DOI: 10.24953/turk-jped.2018.04.008.
9. Wiemsperger N., Rapin J. R. Microvascular Diseases: Is A New Era Coming? Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2012, 6, 167–183.
10. Petry DG, Terrier MT, Len CA. Nailfoldcapillaroscopy in children and adolescents. Acta Reumatol Port. 2008; 33 (4): 395–400.

Для цитирования: Татауршчикова Н. С., Бережанский П. В. Микроциркуляторные и вегетативные изменения у детей с разными фенотипами аллергического ринита. Медицинский алфавит. 2020; (24): 91–93. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-91-93>.

For citation: Tataurschikova N. S., Berezhansky P. V. Microcirculatory and vegetative changes in children with different phenotypes of allergic rhinitis. Medical alphabet. 2020; (24): 91–93. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-91-93>.



VI ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «Медицинская помощь при травмах. Новое в организации и технологиях. Роль национальной общественной профессиональной организации травматологов в системе здравоохранения РФ»

26–27 февраля 2021 года, Санкт-Петербург

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Национальные профессиональные общественные организации и их роль в функционировании системы здравоохранения РФ
- Артроскопические технологии и эндопротезирование при повреждениях крупных суставов
- Комплексное лечение пациентов с травмами и повреждениями органа зрения
- Современные организационные, диагностические и лечебные технологии при позвоночно-спинномозговой травме
- Повреждения опорно-двигательного аппарата. Переломы костей таза
- Инновационные технологии оказания медицинской помощи при повреждениях кисти
- Совершенствование организации и содержания медицинской помощи раненым и пострадавшим во время вооруженных конфликтов и в результате чрезвычайных ситуаций
- Организация травматологической помощи при повреждениях опорно-двигательного аппарата у детей и подростков
- Диагностика и лечение повреждений мягких тканей и термической травмы
- Оказание медицинской помощи пострадавшим при тяжелой сочетанной травме (политравме)
- Особенности диагностики и лечения пациентов травматологического профиля на амбулаторном этапе
- Комплексное лечение пациентов с переломами костей на фоне остеопороза

ФОРМЫ УЧАСТИЯ

- Слушатель
- Устное сообщение
- Публикация тезисов (очное и заочное участие)
- Постерная (стендовая) сессия
- Конференция НИР для студентов, клинических ординаторов и аспирантов по тематике «Травма и травматизм»

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Отделение медицинских наук РАН
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Ассоциация травматологов-ортопедов России
- Российская ассоциация хирургов-вертебрологов
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
- Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова
- Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе
- Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена
- Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера
- АО Trauma Russia
- ОО «Человек и его здоровье»

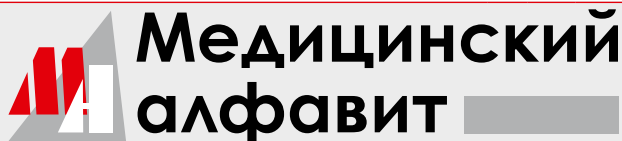
РЕГИСТРАЦИЯ НА КОНГРЕСС

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSffYdUX9V6WYOe25VCwHBpXfBsl8c_CJSpl6q4bOHpukJ8A/viewform

ССЫЛКА НА МЕРОПРИЯТИЕ

<https://congress-ph.ru/event/travma21>

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2021 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)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
Кассир	(номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год
Кассир	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
Кассир	(номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год
Кассир	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

- Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на ваш счет.
- На сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Дополнительного профессионального образования «Центральная государственная
медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
АО «Институт пластической хирургии и косметологии»



24 апреля
2021

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем Вас принять участие
в V Междисциплинарной научно-практической конференции

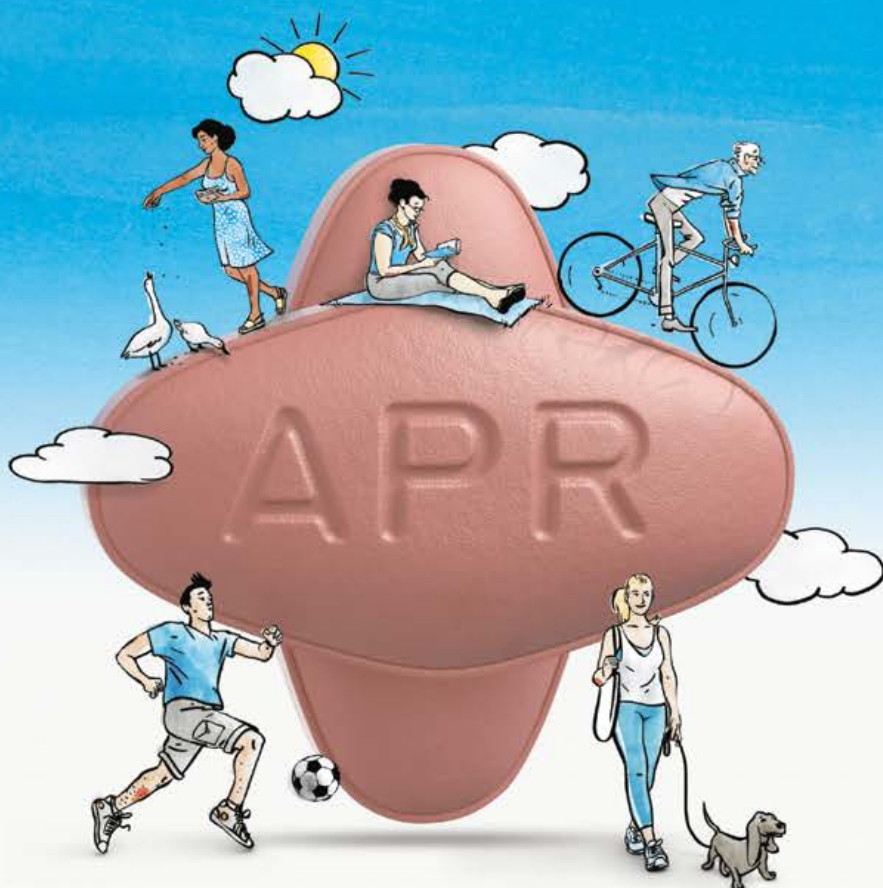
«Фундаментальные и прикладные исследования в дерматологии и косметологии»

Место проведения

г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр 1А

Основные темы

- междисциплинарные проблемы дерматовенерологии
- приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи
- клиническая и лабораторная микология
- детская дерматология
- трихология: новое в диагностике, терапии и реабилитации
- доброкачественные и злокачественные новообразования кожи: роль дерматолога и онколога
- эстетическая медицина: инновационные технологии
- лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии
- инъекционные и аппаратные методы в косметологии: что нового
- anti-age медицина и формирование здорового образа жизни



ОТЕСЛА®
(апремиласт) 30 мг
таблетки

РЕЗУЛЬТАТ
— оправдывает —
ОЖИДАНИЯ

- + **Долгосрочная эффективность при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита¹⁻⁴**
- + **Благоприятный профиль безопасности, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями⁴⁻⁵**
- + **Таблетированная форма выпуска**

¹ Papp K, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49. ² Paul C, et al. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1387-99. ³ Kavanaugh A, et al. ACR 2015. Abstract number 2843
⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОТЕСЛА® ЛП-003829-190320, 2020. ⁵ Mease P, et al. ACR 2015. Abstract number 2840.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ОТЕСЛА®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003829

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ОТЕСЛА®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: апремиласт

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг или 20 мг или 30 мг;

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Псориатический артрит. Лечение активного псориатического артрита (ПсА) у взрослых пациентов. Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у пациентов, которым показана фототерапия или системная терапия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта), редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. У пациентов, имеющих нарушения психики или указания на наличие таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом

иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы», «Особые указания»). У пациентов с недостаточной массой тела (см. раздел «Особые указания»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Для приема внутрь. Лечение препаратом ОТЕСЛА® может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориатического артрита. Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи. Рекомендуемая доза апремиласта – 30 мг внутрь 2 раза в день, утром и вечером, с интервалом примерно 12 часов. Требуется начальное титрование дозы.

Полную информацию см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) в ходе клинических исследований III фазы были нарушения

со стороны ЖКТ – диарея (15,7 %) и тошнота (13,9 %). В основном эти нарушения были легкой или средней степени тяжести и только 0,3 % от каждой из этих НЛР были расценены как тяжелые. Эти НЛР возникали преимущественно в первые 2 недели лечения и обычно разрешались в течение 4 недель. Другими частыми НЛР были инфекции верхних дыхательных путей (8,4 %), головная боль (7,9 %) и головная боль напряжения (7,2 %). В целом, большинство НЛР были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частыми НЛР, ставшими причиной прекращения лечения в первые 16 недель, были диарея (1,7 %) и тошнота (1,5 %). Общая частота серьезных НЛР была низкой, и эти реакции не были специфичными для какой-либо системы органов. Реакции гиперчувствительности редко регистрировали в ходе клинических исследований апремиласта. Полную информацию см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, с врожденной недостаточностью лактазы или с нарушениями всасывания глюкозы галактозы не следует принимать данный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Апремиласт не влияет или влияет в незначительной степени на способность управлять транспортными средствами или на работу с механизмами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ. 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА. Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ. Амджен Европа Б.В., Минервум 7061, NL-4817 ZK Бреда, Нидерланды

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ. ООО «Амджен» 123112, Москва, Пресненская наб., д.8, стр.1, 7 этаж Тел.: +7 495 745 04 78 Факс.: +7 499 995 19 65

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.