

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

7 (382) 2019



DERMATOLOGY

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

ДЕРМАТОЛОГИЯ

том № 1



- Вопросы репродуктивного здоровья у пациенток с псориазом
- Атопический дерматит — новые горизонты терапии
- Возможности применения световых технологий при коррекции возрастных изменений кожи



Не Бойтесь Зуда и Покраснения

спрашивайте
в аптеках



Реклама.

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Узнай больше информации на www.la-kry.ru

Ла-Кри®

Забота о коже без забот

Средства по уходу за кожей и волосами ЛА-КРИ®

- Увлажняют и бережно ухаживают за кожей
- Уменьшают зуд и раздражение
- Снимают покраснение кожи



Дерматология Том № 1

Медицинский алфавит № 7 (382) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфавит», тел.: (495) 616-48-00,
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес: 129515, Москва, а/я 94.

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Главный редактор серии «Дерматология»
журнала «Медицинский алфавит» Л. С. Круглова

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, д. м. н., проф., акад. РАН
Амхадова Малан Абдурашидовна, д. м. н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д. м. н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д. м. н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д. м. н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д. м. н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д. м. н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д. м. н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д. м. н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д. м. н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д. м. н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д. м. н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д. м. н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д. м. н., проф.
Крихели Наталья Ильинична, д. м. н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д. м. н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д. м. н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, д. м. н., проф., акад. РАН
Малеев Виктор Васильевич, д. м. н., проф., акад. РАН
Мартынюк Тамара Витальевна, д. м. н., проф.
Михин Вадим Петрович, д. м. н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д. м. н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д. м. н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д. м. н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д. м. н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д. м. н., проф.
Покровский Валентин Иванович, д. м. н., проф., акад. РАН
Покровский Вадим Валентинович, д. м. н., проф., акад. РАН
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д. м. н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д. м. н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д. м. н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д. м. н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д. м. н., проф.
Шербо Сергей Николаевич, д. б. н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., проф.

Руководитель проекта «Дерматология»
Т. Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

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

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

Формат А4. Цена договорная.

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

Подписан в печать 10 апреля 2019 года.

Содержание

- 5 Вопросы репродуктивного здоровья у пациенток с псориазом (обзор литературы)
Л. С. Круглова, А. А. Осина, А. А. Хотко
- 10 Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунной воспалительной реакции при псориазе
О. Ю. Олисова, В. В. Гудова, С. Н. Быковская
- 15 Обзор современных физиотерапевтических методов лечения акне
А. А. Колодий, Е. А. Шатохина, Р. И. Халиуллин
- 19 Использование фотодинамической терапии в лечении фотоповреждений кожи (обзор литературы)
С. И. Суркичин, Н. В. Грязева, Л. С. Холупова, Н. В. Бочкова
- 25 Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом
Л. С. Круглова, А. А. Хотко, М. А. Петрий
- 29 Атопический дерматит: новые горизонты терапии
Л. С. Круглова, Е. М. Генслер
- 34 Псориаз и метаболический синдром: механизмы коморбидности
Е. В. Донцова, О. Ю. Олисова, Л. С. Круглова
- 39 Склеротрофический лишай вульвы и генитоурINARY синдром: вопросы диагностики и лечения
А. В. Игнатовский, Н. Э. Агакишизаде
- 42 Клинико-эпидемиологическая картина сифилитической инфекции на современном этапе
А. А. Багирова, К. М. Ломоносов
- 46 Эффективность антибиотика тетрациклинового ряда в терапии пиодермий с выраженным везикулезным компонентом
А. Б. Яковлев
- 54 В фокусе: Триакнеаль Эксперт / Клинекс Эксперт
Л. С. Круглова, А. А. Колодий
- 60 Общая аэрокриотерапия в сочетании с узкополосной УФБ-терапией 311 нм при атопическом дерматите
О. Ю. Олисова, Л. Г. Гарамян, Н. С. Арсентьев
- 63 Ксантелазма век: тактика ведения
С. И. Суркичин, Н. В. Грязева
- 65 Современные методы лечения розacea
О. А. Егорова, К. А. Новиков
- 72 Терапия псориаза тяжелого течения различной локализации и псориазического артрита биологическими препаратами: личные наблюдения
П. В. Гордничев
- 78 Первично-множественный рак кожи: описание клинического случая и обзор литературы
Ю. Ю. Сергеев, В. В. Мордовцева, О. Р. Катунина, В. Ю. Сергеев
- 83 Возможности применения световых технологий при коррекции возрастных изменений кожи
Ж. Ю. Юсова, Д. В. Демидион, М. А. Авагумян
- 87 Лазерное удаление татуировок: клиническая эффективность и безопасность
С. И. Суркичин, Н. В. Грязева, С. Н. Грес
- 91 Особенности использования CO₂-лазера при инволютивных изменениях кожи в зависимости от морфотипа
Ж. Ю. Юсова, Е. Л. Баранова
- 94 Возможности лазерных технологий в коррекции неопухоловой меланиновой гиперпигментации кожи аногенитальной области
Е. В. Иконникова, М. А. Авагумян
- 100 Вторично-инфицированные состояния после косметологических процедур: тактика ведения пациентов
Л. С. Круглова, А. Г. Стенько, М. Г. Кручинская
- 105 Структурно-функциональное состояние эритроцитов у детей с хронической болезнью почек
А. В. Сабирова, Д. К. Волосников, О. В. Матяш
- 110 Подписка

Contents

- 5 Reproductive health issues in patients with psoriasis (literature review)
L. S. Kruglova, A. A. Osina, A. A. Khotko
- 10 Role of regulatory T-cells in development of autoimmune inflammatory response in psoriasis
O. Yu. Olsova, V. V. Gudova, S. N. Bykovskaya
- 15 Review of modern physiotherapeutic methods in treatment of acne
A. A. Kolodiy, E. A. Shatikhina, R. I. Khalilullin
- 19 Use of photodynamic therapy for photodamage skin (review of literature)
S. I. Surkichin, N. V. Gryazeva, L. S. Kholupova, N. V. Bochkova
- 25 Early appointment of biological therapy of psoriasis
L. S. Kruglova, M. A. Petriy, A. A. Hotko
- 29 Atopic dermatitis: new horizons of therapy
L. S. Kruglova, E. M. Gensler
- 34 Psoriasis and metabolic syndrome: comorbidity mechanisms
E. V. Dontsova, O. Yu. Olsova, L. S. Kruglova
- 39 Vulvar scleroderma and genitourinary syndrome: issues of diagnosis and treatment
A. V. Ignatovsky, N. E. Agakishizade
- 42 Clinical and epidemiological picture of syphilitic infection at present stage
A. A. Bagirova, K. M. Lomonosov
- 46 Effectiveness of tetracycline antibiotic in treatment of pyoderma with pronounced vesicular component
A. B. Yakovlev
- 54 In focus: TriaKneal Expert / Clinax Expert
L. S. Kruglova, A. A. Kolodiy
- 60 General aerocryotherapy in combination with narrowband UVB 311 nm phototherapy in patients with atopic dermatitis
O. Yu. Olsova, L. G. Garanyan, N. S. Arsyentev
- 63 Eyelid xanthelasma and its management
S. I. Surkichin, N. V. Gryazeva
- 65 Modern methods of treating rosacea
O. A. Egorova, K. A. Novikov
- 72 Severe psoriasis and psoriatic arthritis treatment by biologic: own clinical practice
P. V. Gorodnichyev
- 78 Multiple primary skin cancer: case report and literature review
Y. Y. Sergeev, V. V. Mordovtseva, O. R. Katunina, V. Y. Sergeev
- 83 Possibility of using light technology in correction of age-related skin changes
J. Y. Yusova, M. A. Avagumyan
- 87 Laser tattoo removal: clinical efficacy and safety
S. I. Surkichin, N. V. Gryazeva, S. N. Gres
- 91 Features of use of CO₂-laser with involutive skin changes depending on morphotype
J. Y. Yusova, E. L. Baranova
- 94 Possibilities of laser technology in correction of non-tumor melanin hyperpigmentation of anogenital region skin
E. V. Ikonnikova, M. A. Avagumyan
- 100 Secondly infected conditions after cosmetic procedures: patient management tactics
L. S. Kruglova, A. G. Stenko, M. G. Kruchinskaya
- 105 Structural-functional state of erythrocytes in children with chronic kidney disease
A. V. Sabirova, D. K. Volosnikov, O. V. Matyash
- 110 Subscription

Редакционная коллегия

Главный редактор серии «Дерматология»

Круглова Лариса Сергеевна

д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

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

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

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

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

Editorial Board

Editor in Chief

Kruglova L. S., MD, DMSci, professor

Murashkin N. N., MD, DMSci, professor

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

Frigo N. V., MD, DMSci, professor

Yusova Z. Yu., MD, DMSci, professor



Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер журнала «Медицинский алфавит», посвященный актуальным проблемам дерматовенерологии. Современная дерматовенерология — это не только классические болезни кожи, но и активно развивающиеся направления — детская дерматология, дерматоонкология, косметология и многие другие.

Достижения науки последних десятилетий значительно приблизили нас к пониманию этиологии и патогенеза большинства кожных заболеваний. Появились новые инструментальные и лабораторные методы диагностики, безусловно, значительно облегчающие постановку диагноза. Несмотря на это, дерматология остается, пожалуй, единственной специальностью, где определяющими, а порой и единственно доступными диагностическими методами остаются тщательный осмотр пациентов с описанием дерматологического статуса и подробный сбор анамнеза. Большое количество специализированной литературы, имеющееся в распоряжении современного врача-дерматовенеролога, является источником необходимой информации в отношении интересующего его кожного заболевания и в основном касается вопросов этиологии, патогенеза, описания особенностей клинического течения и, конечно, методов терапии. Данный номер

журнала преимущественно содержит современные обзоры актуальной литературы и публикации с оценкой эффективности новых методов терапии, что будет полезно для ознакомления врачам, в том числе начинающим специалистам.

Новое 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.

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

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления списка литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия.— Год.— Том X.— № X(X).— С. XX–XX.

Например

Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические состояния // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология».— 2019.— Т. 1. № 3 (378).— С. 24–27..

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты **medalfavit@mail.ru**.

Вопросы репродуктивного здоровья у пациенток с псориазом (обзор литературы)

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

А. А. Осина, аспирант кафедры¹

А. А. Хотко, к.м.н., доцент, зам. гл. врача²

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

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

Reproductive health issues in patients with psoriasis (literature review)

L.S. Kruglova, A.A. Osina, A.A. Khotko

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

Резюме

Среди пациентов с псориазом приблизительно 50 % составляют женщины, почти 75 % из них находятся в возрасте до 40 лет. Таким образом, большинство женщин с псориазом обладают детородным потенциалом. При наступлении беременности у 22 % пациенток сохраняется активность псориаза, характерная течению до наступления беременности, у 23 % женщин отмечается ухудшение течения заболевания. В статье приводятся современные данные по тактике ведения беременных пациенток с псориазом. Для улучшения исходов беременности у пациенток с псориазом важно не допустить обострения заболевания. Выбор лекарственной терапии в этом случае основывается на оценке соотношения риска нежелательного воздействия препаратов на развивающийся плод и риска развития обострения псориаза, которое может стать причиной неблагоприятного исхода беременности. Несмотря на то что доступный клинический опыт применения генно-инженерных препаратов все еще ограничен, с определенной долей уверенности можно говорить об отсутствии повышения рисков неблагоприятных исходов беременности, ассоциированных с терапией цертолизумаба пэгол.

Ключевые слова: псориаз, беременность, генно-инженерные препараты, цертолизумаб пэгол.

Summary

Among patients with psoriasis, approximately 50 % are women and almost 75 % of them are under the age of 40 years. Thus, most women with psoriasis have childbearing potential. When pregnancy occurs in 22 % of patients, the activity of psoriasis persists, characteristic of the course before pregnancy, in 23 % of women, the course of the disease worsens. The article provides up-to-date data on the management of pregnant patients with psoriasis. To improve pregnancy outcomes in patients with psoriasis, it is important to prevent exacerbation of the disease. The choice of drug therapy in this case is based on an assessment of the ratio of the risk of undesirable effects of the drugs on the developing fetus and the risk of the development of exacerbation of psoriasis, which can cause an adverse pregnancy outcome. Despite the fact that the available clinical experience of using genetically engineered drugs is still limited, with a certain degree of confidence we can say that there is no increase in the risk of adverse pregnancy outcomes associated with therapy with certolizumab pegol.

Key words: psoriasis, pregnancy, genetically engineered drugs, certolizumab pegol.

Введение

Псориаз — распространенное генетически детерминированное воспалительное иммунозависимое хроническое заболевание кожи и других органов и систем [1]. В последние годы многочисленные исследования показали, что псориаз является системным воспалительным заболеванием, которое часто ассоциируется с различной коморбидной патологией. Среди пациентов с псориазом приблизительно 50 % составляют женщины, почти 75 % из них находятся в возрасте до 40 лет [2, 3]. Таким образом, большинство женщин с псориазом обладают детородным потенциалом. При наступлении беременности у 22 % пациенток сохраняется активность псориаза, характерная течению до наступления беременности, у 23 % женщин отмечает-

ся ухудшение течения заболевания [4]. Поскольку обострение псориаза может быть ассоциировано с развитием неблагоприятных исходов беременности [5], особенно важно контролировать активность заболевания как на этапе планирования, так и в течение всей беременности. Однако лечение псориаза у беременных и кормящих женщин затруднено ввиду фармакологических запретов и ограничений, существующих у основных системных и топических препаратов [4]. Также следует принять во внимание тот факт, что согласно статистике половина всех наступивших беременностей являются незапланированными [6], поэтому перед врачами встает вопрос назначения пациенткам в возрасте 18–45 лет препаратов, эффективно снижающих ак-

тивность основного заболевания, которые можно без ограничений применять на всем протяжении беременности [7].

Пациентам с тяжелым поражением кожи назначают базисные препараты системного действия, включая ретиноиды, метотрексат и циклоспорин. Если контроль поражений кожи с помощью препаратов системного действия невозможен, рассматривают вопрос перехода на терапию генно-инженерными биологическими препаратами, которые в целом демонстрируют более высокую эффективность, чем препараты системного действия. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), применяемые в настоящее время для лечения псориаза, включают блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО)-α, а также ингибитор интер-

лейкинов -12, -23 и ингибиторы интерлейкина-17. Таким образом, можно предположить, что в ближайшие годы будет все больше пациенток с псориазом, которые беременны или желают забеременеть во время лечения биологическими препаратами. При необходимости продолжения терапии во время беременности предпочтительными являются препараты, эффективно снижающие активность заболевания и обладающие приемлемым профилем переносимости для матери и ребенка.

Псориаз и беременность

Беременность характеризуется сложными гормональными и иммунными изменениями в организме матери. Во время беременности в нем происходит переключение продукции цитокинов с типа Th-1 на Th-2 под влиянием прогестерона через индукцию прогестерониндуцированного блокирующего фактора в лимфоцитах. С этим сдвигом течение некоторых Th2-опосредованных заболеваний, таких как красная волчанка, ухудшается во время беременности [8].

Другие субпопуляции Т-клеток, связанные с аутоиммунными заболеваниями, включают Th-17 и Т-регуляторные (T_{reg}) клетки. Псориаз считается в первую очередь Th17-опосредованным заболеванием с некоторым участием Th-1, и поскольку активность этих лимфоцитов подавляется во время беременности, состояние пациенток может улучшиться. Псориаз имеет тенденцию к улучшению течения примерно у половины беременных пациенток, но у другой половины течение псориаза не претерпевает изменений или даже ухудшается во время беременности [4, 9]. У 65% пациенток происходит обострение псориаза в течение шести недель после родов [4].

Сопутствующие псориазу заболевания, такие как диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые и депрессия, также могут увеличить риск отрицательных исходов родов. Проспективное когортное исследование у беременных с псориазом в сравнении с беременными женщинами, у которых не было аутоиммунного заболевания, показало, что пациентки с псориазом чаще курят в течение первого триместра беременности, имеют избыточный вес или ожи-

рение, а также установленный диагноз «депрессия». Данные пациентки реже принимали пренатальные витамины или фолиевую кислоту на этапе планирования беременности, что, в свою очередь, могло увеличить риск неблагоприятных исходов беременности [10].

Имеются данные, что исходы беременности, как правило, хуже у пациенток с псориазом. Исследование, которое было представлено в 2012 году Европейской академией дерматологии, показало, что у женщин в возрасте 35 лет и старше, страдающих псориазом, беременность протекала с большим количеством осложнений, а также с более низким процентом живорожденных детей по сравнению с пациентками аналогичного возраста без заболевания [11]. По результатам более ранних исследований, в ходе которых был проведен анализ течения беременности у пациенток с псориазом, были представлены довольно противоречивые данные в отношении неблагоприятных исходов беременности, таких как преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, привычное невынашивание и повышение количества оперативных родов, причем некоторые исследования поддерживают и другие опровергают данные выводы [12–14]. Однако авторы недавнего систематического обзора на тему псориаза и неблагоприятных исходов беременности отмечают, что в более поздней литературе говорится о наличии связи между степенью тяжести псориаза, беременностью и развитием неблагоприятных исходов. Авторы приходят к выводу, что дисрегуляция иммунной системы при псориазе, вероятно, является фактором риска [9].

Для улучшения исходов беременности у пациенток с псориазом важно не допустить обострения заболевания. Выбор лекарственной терапии в этом случае основывается на оценке соотношения риска нежелательного воздействия препаратов на развивающийся плод и риска развития обострения псориаза, которое может стать причиной неблагоприятного исхода беременности [15]. Когда речь идет о возможных рисках для плода, прежде всего оцениваются тератогенный эффект и частота невынашивания на фоне терапии. Некоторые препараты, применяющиеся для лечения псориаза,

обладают выраженным тератогенным действием. К ним относятся, прежде всего, метотрексат и ацитретин. Так, при применении метотрексата пороки развития встречаются у 6,6% детей (в общей популяции примерно у 3%), а частота невынашивания составляет 42% (по сравнению с 10–15% в общей популяции) [16–18]. Прием кортикостероидов считается безопасным во время беременности: они частично инактивируются в плаценте, и имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют об отсутствии повышенного риска пороков развития [19]. Однако не следует упускать из виду повышение риска развития гестационного диабета и инфекций при краткосрочном применении кортикостероидов, а также гипертонии, диабета и остеопороза при долгосрочном их применении [20].

ГИБП для лечения псориаза появились относительно недавно, поэтому данные об их применении во время беременности ограничены. Больше всего данных исследований и постмаркетинговых наблюдений накоплено для ингибиторов ФНОα (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол). Систематический анализ опубликованных данных об исходах 2492 беременностей, протекавших на фоне приема ингибиторов ФНОα в первом триместре, показал отсутствие повышенного риска невынашивания или тератогенного действия [15]. Такие же выводы были сделаны по результатам мета-анализа [20]. В отношении ГИБП с другим механизмом действия (ингибиторов интерлейкинов -17, -12, -23) нет достаточных данных о применении в первом триместре беременности. Воздействие ГИБП на плод при применении во втором и третьем триместрах зависит от уровня трансплацентарного переноса препарата. Все применяющиеся в данный момент ГИБП относятся к иммуноглобулинам класса G (или, как в случае этанерцепта, к рекомбинантным белкам, слитым с Fc-фрагментом иммуноглобулина класса G1). Активный перенос материнских иммуноглобулинов G, а также ГИБП начинается во втором триместре беременности и достигает пика в конце третьего триместра [21–23]. В синцитиотрофобластах плаценты экспрессируется неонатальный Fc-рецептор, который связывается с Fc-фрагментом

иммуноглобулинов G и облегчает транспорт материнских IgG в кровеносное русло плода. Из четырех подклассов IgG (G1–G4) наиболее эффективно транспортируются IgG1 и IgG4 [24]. К IgG1-классу относятся такие ГИБП, как адалимумаб, инфликсимаб, секукинумаб и устекинумаб; к IgG4 относится иксекизумаб. Трансплацентарный перенос иммуноглобулинов происходит настолько активно, что уровень IgG1 в крови плода часто превышает концентрацию в крови матери [25]. Ингибиторы ФНО-α с разной молекулярной структурой по-разному преодолевают плацентарный барьер. Инфликсимаб и адалимумаб представляют собой полноразмерные IgG1, этанерцепт является рекомбинантным белком, состоящим из фрагмента рецептора ФНО-α и Fc-фрагмента IgG1, а цертолизумаб пэгол представляет собой пэгилированный антигенсвязывающий (Fab') фрагмент антитела к ФНО-α, не содержащий Fc-часть [26]. Активнее всего происходит перенос полноразмерных IgG1 (инфликсимаба и адалимумаба), менее активно переносится этанерцепт, а цертолизумаб пэгол, не содержащий Fc-фрагмент, не может связаться с неонатальным Fc-рецептором и транспортироваться через плаценту по Fc-зависимому механизму [25]. Проспективное исследование 80 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), получавших адалимумаб и инфликсимаб, выявило обратную корреляцию между временем последнего введения препарата во время беременности и концентрацией препарата в пуповинной крови плода [27]. В ходе исследования, проведенного в США в 2013 году с участием 31 пациентки с воспалительными заболеваниями кишечника, 11 из которых принимали инфликсимаб, 10 — адалимумаб, 10 — цертолизумаб пэгол, концентрацию адалимумаба, инфликсимаба и цертолизумаба пэгола измеряли в крови матери, в крови ребенка и в пуповинной крови во время родов. После родов один раз в месяц измеряли концентрацию препаратов в крови ребенка до снижения концентрации ниже определяемых значений. По результатам концентрация адалимумаба и инфликсимаба, но не цертолизумаба пэгола, в крови младенцев и в пуповинной крови превышала концентрацию

в крови матери в среднем в полтора, а в отдельных случаях в 2–4 раза. Также было установлено, что адалимумаб и инфликсимаб обнаруживались в крови ребенка на протяжении первых шести месяцев жизни [28]. Это объясняется большим временем полувыведения IgG из организма ребенка [29]. Так, инфликсимаб обнаруживается в крови детей через 6–12 месяцев после родов [27, 30].

Цертолизумаб пэгол благодаря особенностям своей молекулярной структуры не транспортируется через плаценту по Fc-зависимому механизму. Уровень трансплацентарного переноса цертолизумаба пэгола изучали в рамках недавнего исследования CRIB, в которое было включено 16 пациенток (11 с ревматоидным артритом, 1 с псориатическим артритом, 1 с анкилозирующим спондилитом и 3 с болезнью Крона) на сроке беременности более 30 недель. Пациентки получали цертолизумаб пэгол по рекомендации лечащего врача в соответствии с одобренными показаниями. Последнее введение препарата перед родами проводилось не более чем за 35 дней до родов. В день родов брали образцы крови у матери, ребенка и из пуповины, еще по два образца крови брали у каждого ребенка через 4 и 8 недель после рождения. Исследование показало, что у 13 из 14 новорожденных и у всех детей через 4 и 8 недель после родов концентрация цертолизумаба в крови ниже предела количественного определения (менее 0,032 мкг/мл) по сравнению со средним уровнем материнской плазмы приблизительно 33 мкг/мл [31]. Это говорит о том, что цертолизумаб пэгол не проникает через плаценту или проникает на очень низком уровне и может применяться на поздних сроках беременности без потенциального воздействия на плод [31].

По данным проспективного анализа более чем 500 исходов беременности, протекавшей на фоне терапии цертолизумаба пэголом, в 85 % случаев беременность разрешилась рождением живого ребенка. Из 459 рожденных детей было зарегистрировано восемь случаев тяжелых пороков развития (1,7 %) [32, 33]. Это соответствует частоте, встречающейся в общей популяции (частота невынашивания — 10–15 %; частота пороков развития — 3 %) [17, 18].

Несмотря на то что доступный клинический опыт все еще ограничен, с определенной долей уверенности можно говорить об отсутствии повышения рисков неблагоприятных исходов беременности, ассоциированных с терапией цертолизумаба пэголом.

Проникающие через плаценту и накапливающиеся в организме младенца ГИБП могут оказывать влияние на иммунную систему ребенка, однако данные об этом весьма ограничены. Возможные риски включают развитие инфекций и неадекватную реакцию на вакцинацию, особенно когда речь идет о применении живых вакцин. Можно предположить, что в этом аспекте цертолизумаб пэгол будет отличаться от других ГИБП, однако данные по длительному наблюдению за младенцами, родившимися от матерей, получавших ЦЗП во время беременности, пока ограничены, поэтому по общей рекомендации вакцинацию ребенка живыми вакцинами (например, БЦЖ) следует отложить на шесть месяцев [15, 25].

После родов, как правило, происходит обострение псориаза, при этом многие пациентки настаивают на продолжении грудного вскармливания, полезного как для ребенка, так и для самой матери. У ребенка грудное вскармливание снижает риск развития инфекций, атопического дерматита, астмы, ожирения, диабета и других заболеваний, а у матери лактация снижает риск развития диабета второго типа, рака яичников, рака молочной железы и послеродовой депрессии [34, 35]. Проникновение препаратов в грудное молоко определяется размером и липофильностью молекулы [36]. Крупные молекулы ГИБП плохо проникают в грудное молоко (на фоне активного транспорта материнских иммуноглобулинов класса A) и обладают низкой биодоступностью из-за протеолиза в желудочно-кишечном тракте младенца [37]. Однако наличие у человека на клетках кишечного эпителия неонатальных Fc-рецепторов может обеспечивать перенос непереваренных иммуноглобулинов из ЖКТ в кровь младенца [38]. Возможность попадания цертолизумаба пэгола в грудное молоко изучали в рамках исследования CRADLE. В исследовании принимали участие 17 пациенток (7 с ревматоидным артритом, 3 с псориатическим артритом, 2 с анки-

лозирующим спондилитом, 5 с болезнью Крона). С момента родов каждая из них получила по меньшей мере три дозы цертолизумаба пэгولا. Перед приемом очередной дозы (день 0) была взята проба грудного молока. Затем отбор проб проводили каждые два дня до 14-го дня, когда вводили следующую дозу. Для определения содержания цертолизумаба пэгولا в молоке использовали специально разработанный и валидированный для исследования молока тест. Нижний предел определения концентрации цертолизумаба пэгولا в молоке составлял 0,032 мкг/мл. По результатам, концентрация цертолизумаба пэгولا в грудном молоке в половине образцов (в 77 из 137 образцов) была ниже предела количественного определения (0,032 мкг/мл). В остальных образцах содержание цертолизумаба пэгولا было также ничтожно мало (менее 0,076 мкг/мл) и составляло менее 1% от терапевтической концентрации в крови матери. Средняя суточная доза цертолизумаба пэгولا, получаемая младенцем, была минимальной (0–0,0104 мг/кг в день; медиана относительной детской дозы ЦЗП [0,15%] была в безопасном диапазоне для грудного вскармливания [менее 10%]) [39]. Таким образом, с учетом полученных данных, низкой биодоступности ЦЗП и отсутствия Fc-фрагмента, разрешается продолжать терапию цертолизумаба пэголом во время лактации [39].

Применение ГИБП дает возможность эффективно снизить и контролировать активность псориаза даже у пациентов с тяжелой формой заболевания, позволяя им жить полноценной жизнью и планировать семью. При назначении терапии пациенткам репродуктивного возраста следует учитывать возможность незапланированного возникновения беременности и выбирать препарат, который обеспечит эффективный контроль заболевания матери на всем протяжении беременности и будет оказывать минимальное воздействие на развивающегося ребенка. Для эффективного ведения пациенток с псориазом репродуктивного возраста необходимы: продолжение образовательной деятельности среди медицинских специалистов и пациентов; междис-

циплинарный подход с участием дерматовенеролога, акушера-гинеколога, психолога, педиатра и др., разработка практических рекомендаций, которые помогут медицинским специалистам выбирать оптимальную терапию на этапе планирования, во время беременности и в период кормления грудью.

Список литературы

1. World Health Organization. Global Report on Psoriasis. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016.
2. Kurizky P. S., Ferreira C de C., Nogueira L. S. C., da Mota L. M. H. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90: 367–375.
3. Tauscher A. E., Fleischer A. B., Phelps K. C., Feldman S. R. Psoriasis and pregnancy. *J. Cutan. Med. Surg.* 2002; 6: 561–570.
4. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and postpartum. *Arch Dermatol.* 2005; 141 (5): 601–6.
5. Bröms G., Haerskjöld A., Granath F., Kieler H., Pedersen L., Berglind I. A. Effect of maternal psoriasis on pregnancy and birth outcomes: A population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98 (8): 728–734.
6. Kavanaugh, A., Cush, J., Ahmed, M. et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: The management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2015; 67: 313–325.
7. Абдулганиева Д. И. Вопросы репродукции у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями. *Opinion Leader* 10. 2018. *Ревматология*: 34–36.
8. Ruiz V., Manubens E., Puig L. Psoriasis in pregnancy: A review (I). *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105: 734–743.
9. Bobotis R., Gulliver W. P., Monaghan K., Lynde C., Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: A systematic review of observational studies. *Br J Dermatol.* 2016; 175: 464–472.
10. Bandoli G., Johnson D. L., Jones K. L., Lopez Jimenez J., Salas E., Mirasoul N. Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 334–339.
11. Powers J. Abstract presented at: 21st Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012. Psoriasis is significantly associated with lower rates of pregnancy and live births. [Prague, Czech Republic: Abstract P921.
12. Ben-David G., Sheiner E., Hallak M., Levy A. Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med.* 2008; 53: 183–187.
13. Lima X. T., Janakiraman V., Hughes M. D., Kimball A. B. The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 85–91.
14. Yang Y. W., Chen C. S., Chen Y. H., Lin H. C. Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 71–77.
15. Skorpen G. C. et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (5): 795–810.
16. Weber-Schoendorfer C. et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: A prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (5): 1101–10.
17. Centre for Disease Control and Prevention. 2017. Доступно по ссылке: www.cdc.gov/ Дата последнего доступа: 18.02.2019.
18. Oliver A., Overton C. Diagnosis and management of miscarriage. *Practitioner.* 2014; 258 (1771): 25–8, 3.
19. Østensen M., Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13 (3): 470–5.
20. Komaki F., Komaki Y., Micic D., et al. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor-alpha use in females with immune mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2017; 76: 38–52.
21. Hazes J., Coulie P., Geenen V., et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (11): 1955–68.
22. Malek A., Sager R., Kuhn P., Nicolaides K., Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1996; 36: 248–55.
23. Chambers C. D., Johnson D. L. Emerging data on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha medications in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94: 607–611.
24. Wakefield L., Stephens S., Foulkes R., Nesbitt A., Bourne T. The use of surrogate antibodies to evaluate the developmental and reproductive toxicity potential of an anti-TNF alpha PEGylated Fab' monoclonal antibody. *Toxicol Sci.* 2011; 122: 170–176.
25. Förger F. Treatment with biologics during pregnancy in patients with rheumatic diseases. *Rheumatologia.* 2017; 55 (2): 57–58.
26. Shim H. One target different effects: comparison of distinct therapeutic antibodies against the same targets. *Exp Mol Med.* 2011; 43: 539–549.
27. Julsgaard M., Christensen L., Gibson P., Geary R., Fallingborg J., Hvas C. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology.* 2016; 151: 110–119.
28. Mahadevan U. et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (3): 286–292.
29. Sarvas H. et al. Half-life of the maternal IgG1 allotype in infants *J Clin Imm* 1993; 13: 145–151.
30. Vasilasauskas E., Church J., Silverman N. et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255–125.
31. Mariette X., Förger F., Abraham B., et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77: 228–233.
32. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Sep; 70 (9): 1399–1407.
33. Clowse M.E.B. et al. Characteristics and outcomes of prospectively reported pregnancies exposed to certolizumab pegol from a safety database // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. 77 (Suppl.): A149.
34. Jain V., Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Res Ther* 2011; 13 (1): 206.
35. Montoya J et al. Patients with ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: a case-control retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (5): 879–882.
36. Hale TW and Hartmann PE. The Transfer of Medications into Human Milk in *Textbook of Human Lactation.* 2007; Chapter 24: 472–474.
37. Brandtzaeg P. The secretory immune system of lactating human mammary glands compared with other exocrine organs. *Ann NY Acad Sci.* 1983; 409: 353–82.
38. Zelikin A., Enhardt C., Healy A. Materials and methods for delivery of biological drugs. *Nature Chemistry* 2016; 8 (11): 997–1007.
39. Clowse MEB, Förger F., Hwang C. et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicenter, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1890–1896.

Для цитирования. Круглова Л. С., Осина А. А., Хотко А. А. Вопросы репродуктивного здоровья у пациенток с псориазом (обзор литературы) // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 5–8.





ЕДИНСТВЕННЫЙ ПЭГИЛИРОВАННЫЙ ИНГИБИТОР ФНО- α БЕЗ Fc-ФРАГМЕНТА¹

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОК, НУЖДАЮЩИХСЯ В БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ:

- НА ЭТАПЕ ПЛАНИРОВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ,
- ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ,
- В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ³

- ✓ **БЫСТРОЕ И СТОЙКОЕ УМЕНЬШЕНИЕ ТЯЖЕСТИ
ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И НОГТЕЙ⁴**
- ✓ **ЗНАЧИМОЕ И СТОЙКОЕ ТОРМОЖЕНИЕ СУСТАВНОЙ
ДЕСТРУКЦИИ⁵⁻⁷, РАЗРЕШЕНИЕ УВЕИТОВ⁸, ЭНТЕЗИТОВ^{9,7}
И ДАКТИЛИТОВ⁷**
- ✓ **ПОЛНОЕ ЗАКРЫТИЕ СВИЩЕЙ У 55% ПАЦИЕНТОВ
С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА¹⁰**
- ✓ **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ГИБП^{11-14, 7}**



Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Хумира®, Ремикейд®, Энбрел®, Симпони®, Фламмзигс®, Инфликсимаб® 2. Инструкция по медицинскому применению препаратов Симзия® от 17.12.2018 гг. 1.2: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>, дата доступа 13.01.19; 3. Лиля А.М. Современная ревматология. 2018;12(1):93–100; 4. Gottlieb AB et al. J Am Acad Dermatol. 2018 Aug;79(2):302–314; 5. Keystone E, et al. Rheumatology 2012;51:1628–1638; 6. van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2018;77:699–705; 7. van der Heijde D, et al. RMD Open 2018;4:e000582; 8. Rudwaleit M, et al. Arthritis Care & Research. 2016. 68(6): 838–844; 9. van der Heijde Rheumatology 2017;56:14981509; 10. Vavricka SR et al., Inflamm Bowel Dis 2011;17:1530–1539; 11. Keystone E, et al. Rheumatology 2012;51:1628–1638; 12. van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis. 2014;73(Suppl 2):714–715. Abstract SAT0338; 13. Sandborn W, et al. Clinical gastroenterology and hepatology 2010;8:688–695; 14. UCB Data on File (Psoriasis Integrated Summary of Efficacy Final Tables. 2017. Table 4.1.1) – Данные доступны по запросу; 15. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, применяемых при оказании стационарной медицинской помощи, а также скорой и неотложной медицинской помощи бесплатно (ЖНВЛП), Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (ОНЛС – обеспечение необходимыми лекарственными средствами) <http://government.ru/media/files/MzyV0Mmm2FoDAP7AWAAVLlpjLoiShib.pdf> дата посещения сайта 10.12.2018

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Симзия®

Торговое название: Симзия®. **МНН:** цертолизумаб пэгол (certolizumab pegol). **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Состав:** на 1 мл препарата: активное вещество: цертолизумаб пэгол 200,0 мг; вспомогательные вещества: натрия ацетат 1,36 мг, натрия хлорид 7,31 мг, вода для инъекций до 1,00 мл. **Показания к применению:** Ревматоидный артрит (РА): Лечение РА умеренной и высокой степени активности у взрослых (с 18 лет): в комбинации с метотрексатом (MT) при недостаточном ответе на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая MT, или в качестве монотерапии при непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения MT. Болезнь Крона (БК): лечение БК с умеренной и высокой степенью активности заболевания у взрослых при неэффективности терапии БПВП. Аксиальный спондилоартрит (аксСпА), включая Анкилозирующий спондилит (АС) и аксСпА без рентгенологических признаков АС: лечение тяжелого активного аксСпА без рентгенологических признаков АС, но с объективными признаками воспаления. Псориатический артрит (ПсА): Лечение активного ПсА у взрослых в комбинации с MT при недостаточном ответе на терапию БПВП или в качестве монотерапии в случае непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения MT. Бляшечный псориаз: лечение бляшечного псориаза умеренной и высокой степени активности у взрослых, которым показана системная терапия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к цертолизумабу пэголу или другим компонентам, входящим в состав препарата; сепсис или риск возникновения сепсиса, а также тяжелые хронические или локализованные инфекции в активной стадии (в том числе туберкулез, абсцесс, другие оппортунистические инфекции, включая грибковые (гистоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, бластомицоз, кокцидиоидомикоз, нокардиоз, листериоз и др.), пневмоцистные и вирусные инфекции, включая вирусный гепатит В в стадии реактивации; сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК) по NYHA, детский возраст (до 18 лет); одновременное применение анакиры, абатацепта и этанерцепта. **Меры предосторожности:** Пациенты должны быть тщательно обследованы на наличие инфекций, включая активный и латентный туберкулез и хронические и местные очаги инфекции, до назначения препарата Симзия® в ходе лечения и после его окончания. В случае развития тяжелой инфекции или туберкулеза лечение препаратом Симзия® следует прекратить. Вакцинация пациентов, получающих лечение препаратом Симзия®, допускается, за исключением применения живых и живых ослабленных вакцин. При злокачественных новообразованиях лечение препаратом Симзия® рекомендуется назначать с осторожностью. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожи пациентов, имеющих факторы риска развития рака кожи. Следует применять с осторожностью при лечении пациентов с ХОБЛ и активных курильщиков в связи с повышенным риском злокачественных новообразований. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ХСН II функционального класса по классификации NYHA. **Побочное действие:** наиболее частые (часто $\geq 1/100$, $< 1/10$) нежелательные явления (НЯ): бактериальные (включая абсцессы) и вирусные инфекции, зоонозные, зоонозные, лейкопения, головная боль, нарушения чувствительности, повышение артериального давления, тошнота, рвота, гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, сыпь, гипертермия, боль (неуточненной локализации), астения, зуд, реакции в месте инъекции. **Производитель:** Веттер Фарма-Фертигунг GmbH & Co., Германия. **Владелец РУ:** ЮСБ Фарма С.А., Бельгия. **Условия отпуска:** по рецепту. **Полную информацию по препарату, включая способ применения и дозы, взаимодействие с другими препаратами, полный перечень НЯ, меры предосторожности, читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Симзия®; дата пересмотра инструкции: 17 декабря 2018 года. Регистрационный номер:** ЛП-000008



105082, Россия, Москва, Переведеновский пер. д. 13, стр. 21
Тел.: + 7 (495) 644-33-22; факс: +7 (495) 644-33-29
www.ucbrussia.ru
RUCIS/CI/1901/0018

ФНО – фактор некроза опухоли,
Fc (fragment crystallizable region) – кристаллизуемый
фрагмент иммуноглобулина,
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунной воспалительной реакции при псориазе

О. Ю. Олисова, д.м.н., проф., зав. кафедрой и директор клиники кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова¹

В. В. Гудова, соискатель¹

С. Н. Быковская, к.м.н.²

¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

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

Role of regulatory T-cells in development of autoimmune inflammatory response in psoriasis

O. Yu. Olsiva, V. V. Gudova, S. N. Bykovskaya

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Russia Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Псориаз — хроническое воспалительное заболевание с генетической предрасположенностью, триггерными факторами, для развития которого могут послужить факторы окружающей среды. Отдельную роль в патогенезе псориаза играют T_{reg} -клетки — важные участники поддержания иммунотолерантности в организме. В настоящий момент проводится большое количество исследований с целью оценить количество и функциональную активность T_{reg} -клеток у больных псориазом. Полученные в ходе исследований данные довольно противоречивы. В этой статье приведены уже известные данные о роли T_{reg} -клеток и противовоспалительных цитокинов в патогенезе псориаза.

Ключевые слова: регуляторные Т-клетки, аутоиммунное воспаление, иммунотолерантность, функциональная активность, вульгарный псориаз.

Summary

Psoriasis is a chronic inflammatory disease with genetic predisposition triggered by environmental factors. Regulatory T-cells, that are considered to be an important part of immunotolerance, play a clue role in psoriasis pathogenesis. To measure the amount and functional activity of regulatory T-cells in patients with psoriasis a large number of studies are being currently conducted. The data obtained in the course of the research are rather contradictory. The data resulting from the studies are rather discrepant. This article presents already known data on the role of T_{reg} -cells and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of psoriasis.

Key words: regulatory T-cells, autoimmune inflammation, immunotolerance, functional activity, psoriasis vulgaris.

Псориаз — хроническое аутоиммунное заболевание, отличающееся разнообразием клинических форм, обладающее генетической предрасположенностью, которым, по различным данным, болеет 2–4 % населения Земли. Патогенез псориаза обусловлен нарушением баланса между $Th1$ и $Th2$, а также между $Th17$ и T_{reg} . Последние исследования показали, что одну из ведущих ролей в запуске аутоиммунного воспаления при псориазе играет нарушение функций регуляторных Т-клеток (T_{reg}), основной задачей которых является поддержание иммунотолерантности и предотвращение аутоиммунных процессов [1].

T_{reg} являются субпопуляцией лимфоцитов, ответственных за подавление избыточных в своем проявлении аутоиммунных воспалитель-

ных реакций. Влияние на иммунные клетки (эффекторные Т-лимфоциты, Т-клетки памяти, естественные киллеры [NK-клетки], В-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки) T_{reg} осуществляют либо путем продукции противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-35, TGF- β , galectin-1), либо через прямое цитотоксическое воздействие, высвобождая гранзим В и перфорины [2]. Важной особенностью T_{reg} является высокий уровень экспрессии на поверхности цепи рецептора к IL-2 (CD 25), ответственного за поддержание толерантности к аутоантигенам. Дело в том, что T_{reg} способны связывать IL-2 и тем самым снижать его уровень и впоследствии ингибировать Т-клетки [3]. К фенотипическим особенностям T_{reg} относится наличие у них гена FOXP3, цитотоксического

Т-лимфоцит-ассоциированного белка-4 (CTLA-4), а также некоторых компонентов Toll-подобных рецепторов, CD 103 (интегрин $\alpha E\beta 7$), индуцированного кортикостероидами рецептора к фактору некроза опухоли (GITR), гена активации лимфоцитов 3 (LAG3), рецептора программированной гибели клеток 1 и нейтрофиллин (или неофиллин) [3, 4]. Стоит отметить, что транскрипционный фактор FOXP3 (ядерный фактор транскрипции-3, связанный с хромосомой X), является более специфическим маркером для T_{reg} , чем CD4 и CD5, и его роль в развитии и активации T_{reg} крайне высока. Более того, FOXP3 индуцирует GITR, CD 103 и CTLA-4 (5).

T_{reg} — популяция гетерогенная, включающая целое разнообразие иммунофенотипов:

CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T-клетки, характеризующиеся наличием FOXP3, высоким уровнем экспрессии CD25 и низким уровнем экспрессии субъединицы рецептора к IL-7α (IL7R-α или CD127); аналогичная предыдущей субпопуляция CD8⁺CD25⁺FOXP3⁺T-лимфоцитов обнаружена среди CD8⁺-T-клеток; T_{рег} первого типа (T_{рег1}) — клетки с фенотипом CD25⁺FOXP3⁺CD4⁺, секретирующие значительную долю интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующий ростовой фактор — бета (TGF-β); Th3 фенотипически близки к Tr1 (CD25⁺FOXP3⁺CD4⁺), но основным модулятором для них является TGF-β; в свою очередь, eCD8⁺CD28⁺T_{рег} не выявляют FOXP3 [2, 5, 6].

T_{рег} подразделяются на «естественные» (нативные) T_{рег}, образующиеся в тимусе (nT_{рег}) и индуцированные на периферии T_{рег} (iT_{рег}) [5]. Несмотря на фенотипическую и функциональную схожесть между iT_{рег} и nT_{рег}, существуют различия в эпигенетическом статусе и живучести клеток [7]. К iT_{рег} относятся Tr1 and Th3, которые образуются из нативных T-клеток под действием антигена, презентуемого незрелыми дендритными клетками под воздействием TGF-β и IL-10 [5, 8]. При этом IL-10 участвует как в индуцировании, так и супрессии Tr1- и Th3-лимфоцитов, однако для подобной регуляции необходим TGF-β. Некоторые T_{рег} обладают способностью индуцировать формирование других T_{рег} (iT_{рег35}) под действием IL-35, а IFN-γ, в свою очередь, отвечает за их ингибирование [5, 8].

Наиболее изученными среди CD4⁺T_{рег}-клеток являются FOXP3⁺T_{рег} и FOXP3⁺Tr1. Механизм действия FOXP3⁺T_{рег} и Tr1 уже был подробно описан, однако остаются пробелы в изучении их роли при врожденном иммунитете [9]. Yao и соавт. [9] выявили, что Tr1 может иметь определяющее значение при IL-10-ассоциированной активации инфламмом-зависимых воспалительных реакций. Лимфоциты Tr1 ингибируют транскрипцию про-IL-1b mRNA, инфламмом-опосредованную активацию каспазы-1 и секрецию зрелого IL-1b [9].

T_{рег}-клетки при псориазе

T_{рег} играют ключевую роль в патогенезе псориаза [1, 10]. По имеющимся данным, интерлейкин-6, необходимый для дифференцировки клеток, ингибирует активацию и пролиферацию Th17 и способствует нормализации баланса между T_{рег} и Th17 [11]. Некоторые исследователи выявили изменения уровня CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T_{рег}, а Furuhashi и соавт. [12] установили наличие CD4⁺FOXP3⁺ в периферической крови пациентов с вульгарным псориазом. Некоторые авторы подтвердили нарушение функциональной активности CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T_{рег} как причину гиперпролиферации эффекторных T-клеток *in vivo*. Karamchic и соавт. [1] продемонстрировали снижение уровня CD4⁺CD25⁺T_{рег} в крови пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой, однако это не коррелировало с тяжестью течения заболевания, с учетом индекса PASI (Psoriasis Areas Severity Index). В схожем исследовании Pawlaczyk и соавт. [13] продемонстрировали статистически значимое снижение уровня T_{рег} при помощи проточной цитометрии у пациентов с уровнем PASI более 12.

Следует отметить, что данные в научных источниках по этому вопросу разнятся. Так, например, Saito и соавт. [14] и Furuhashi и соавт. [12] не выявили разницы в процентном соотношении уровня T_{рег} в крови больных псориазом и здоровых людей. В то же время Zhang и соавт. [15], Хайрутдинов с соавт. [16] установили даже более высокий уровень T_{рег} у пациентов в периферической крови во время обострения псориаза по сравнению с контрольной группой.

FOXP3⁺-клетки нередко представлены в здоровом эпидермисе и дерме. Fujimura и соавт. [17] обнаружили, что в эпидермисе больных псориазом больше CD3⁺, CD4⁺ и CD25⁺FOXP3⁺T_{рег}, чем в дерме. Leite Dantas и соавт. [18] описали механизм индукции артрита, подобного псориатическому, под действием человеческого TNF у трансгенных мышей. В очагах высыпаний на коже отмечались гиперпролиферация кератиноцитов, высокий уровень провоспалительных цитокинов с макрофагами, а также Th₁-, Th₂-клеточная проли-

ферация как и у псориазоподобного фенотипа. Было продемонстрировано, что T_{рег}-клетки ингибируют провоспалительную активность макрофагов, являющуюся главным эффекторным звеном TNF-опосредованной иммунной реакции при псориазе.

Keijsers и соавт. [19] провели биопсию дежурных бляшек у больных псориазом (n = 9). Материал был взят из центральной и периферической частей очагов, а также с кожи, прилегающей к псориатическим бляшкам, и участков здоровой кожи. В гистологическом материале здоровой кожи выявлялось увеличение уровня клеток, содержащих маркеры CD3⁺, CD4⁺ и FOXP3⁺ по сравнению с кожей из псориатических очагов. У 7 из 9 пациентов соотношение FOXP3⁺Treg / CD4⁺-T-клеток было выше в биоптате из внешне интактной кожи, нежели чем непосредственно из псориатических бляшек и кожи, прилегающей к ним. Более того, экспрессия IL-17 коррелировала с количеством тучных клеток, но не с уровнем CD4⁺-клеток. Высокий показатель FOXP3 / CD4 в коже вне псориатических бляшек свидетельствовал об иммунотолерантности, в то же время в коже, прилегающей к псориатическим бляшкам, и в участках здоровой кожи этот же показатель свидетельствовал о высокой активности эффекторных клеток, запускающих процесс воспаления [19].

Разница в числе T_{рег}-клеток может быть обусловлена разными формами псориаза. Yan и соавт. [20] продемонстрировали более высокий уровень FOXP3⁺T_{рег} в бляшках при экссудативном псориазе по сравнению с бляшками при каплевидном псориазе. В другом исследовании было выявлено снижение численности клеток с маркерами CD39⁺FOXP3⁺ при пустулезной форме псориаза и при псориатической эритродермии, но в то же время отмечался рост уровня этих клеток по мере увеличения продолжительности заболевания. В связи с вышесказанным вопрос о зависимости между уровнем T_{рег} и отдельными клиническими формами псориаза остается дискуссионным [21].

Нарушение функциональной активности $T_{\text{рег}}$ при псориазе

Расхождение в вышеприведенных данных может свидетельствовать о том, что для патогенеза псориаза решающую роль может играть не столько изменение численности $T_{\text{рег}}$, сколько их дисфункция. Было выявлено, что выделенные из псориазных бляшек $T_{\text{рег}}$ не могут в адекватной степени подавлять активность $T_{\text{эфф}}$ в ответ на аллоантигенспецифическую или поликлональную TCR-стимуляцию [7, 22]. Sugiyama и соавт. [22] наблюдали снижение функциональной активности, но данные были зафиксированы только у трех пациентов с псориазом. $CD4^+CD25^+T_{\text{рег}}$, выделенные из псориазных очагов высыпаний, при последующем их введении пациентам с псориазом не обладали способностью подавлять эффекторную активность Th1 в коже. И наоборот, выделенные из периферической крови здоровых пациентов $CD4^+CD25^+T_{\text{рег}}$ вполне активно подавляли гиперактивные Th1 больных псориазом *in vitro* [23, 24, 25, 26]. Таким образом, гиперпролиферация клеток при псориазе *in vivo* является следствием нарушения активности $T_{\text{рег}}$ в крови и псориазных бляшках [2, 17].

В нескольких исследованиях была показана обратная зависимость между активностью $T_{\text{рег}}$ -клеток и экспрессией CD 127 [27, 28, 29]. Это может быть следствием нарушения экспрессии CD 127 на поверхности $CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов [12]. Zhao и соавт. [30] выявили способность $CD4^+$ -клеток экспрессировать на своей поверхности miR-210 (микроРНК — это эндогенные некодирующие РНК), которая ингибирует экспрессию FOXP3 и тем самым дестабилизирует функциональную активность $T_{\text{рег}}$, не снижая при этом их активность. Вдобавок к вышеуказанному это приводит к увеличению продукции IFN- γ и IL-17, а также снижению продукции IL-10 и TGF- β $CD4^+$ -T-клетками. В свою очередь Wang и соавт. [31] на примере CD 18 гипо-PL/J мышей обнаружили, что причиной дисфункции $T_{\text{рег}}$ является нокаут гена CD 18, что вызывает патологическую гиперпролифера-

цию T-клеток при псориазе. Такое снижение экспрессии CD 18 на поверхности $CD4^+CD25^+CD127^-T_{\text{рег}}$ приводит к снижению функциональной активности и повышению пролиферации $T_{\text{рег}}$ -клеток. Дисфункция $T_{\text{рег}}$ может быть обратима при введении $CD18^+T_{\text{рег}}$ -клеток мышам с CD 18-дефектом. Yang и соавт. [32] обнаружили основной для $T_{\text{рег}}$ -клеток путь фосфорилирования белка STAT3, который приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-21, IL-23) и последующей активации $T_{\text{эфф}}$ -клеток. Также была выявлена способность $T_{\text{рег}}$ -клеток, выделенных из крови псориазных больных, продуцировать IFN- γ , TNF- α и IL-17.

Th17 и $T_{\text{рег}}$ -клетки

В основании дисбаланса Th17 / $T_{\text{рег}}$ у больных псориазом лежит гиперактивация Th17 [5]. Priyadarssini и соавт. [33] продемонстрировали возможные при псориазе нарушения по фенотипу T-клеток с увеличением уровня Th1 / Th17 и опосредованному снижению по Th2 / $T_{\text{рег}}$ по сравнению со здоровыми людьми. Они наблюдали прямую зависимость между соотношением Th1 / Th17 и индексом PASI. Эти выводы свидетельствовали в пользу теории иммунной дисрегуляции при псориазе и связью между Th1 / Th17-фенотипом и тяжестью заболевания [33].

Образование Th17-лимфоцитов функционально связано с продукцией FOXP3 $^+T_{\text{рег}}$ -клеток, и они же способствуют синтезу TGF- β наивными T-клетками. Будучи активированными при участии TGF- β или TGF- β + IL-6, нативные T-клетки начинают одновременно повышать уровень экспрессии транскрипционных факторов FOXP3 и ROR γ t, которые, как было доказано, могут взаимодействовать и друг с другом напрямую [34, 35]. Таким образом, имея общего предшественника, $T_{\text{рег}}$ и Th17 постоянно находятся в состоянии конкурентной борьбы за увеличение своей популяции, что можно рассматривать как один из вариантов контроля численности $T_{\text{рег}}$ и Th17 [34, 35]. У больных псориазом нарушение функциональной активности $T_{\text{рег}}$ вы-

зывает гиперактивации Th1 and Th17, которая, в свою очередь, дает толчок для воспалительного процесса [1, 36, 37]. Zhang и соавт. [15] выявили увеличение числа Th17 и FOXP3 $^+T_{\text{рег}}$ как в крови больных псориазом, так и в псориазных бляшках, что коррелировало с тяжестью клинической картины. Зависимость между индексом PASI и соотношением Th17 / $T_{\text{рег}}$ в очагах поражения была оценена как обратная, в то время как зависимость между PASI и соотношением Th17 / $T_{\text{рег}}$ в крови — прямая.

Тем не менее Bovenshen и соавт. [24] установили, что выделенные из псориазных очагов FOXP3 $^+T_{\text{рег}}$ могут дифференцироваться в провоспалительные IL-17A-позитивные Th17, которые экспрессируют на своей поверхности три маркера IL-17A $^+$, FOXP3 $^+$ и CD4 $^+$. Они могут оказывать значительное влияние на развитие заболевания. Эти клетки продуцируют IL-17A и IL-22, а также демонстрируют способность к экспрессии ROR γ t. При тяжелом течении псориаза экспрессия ROR γ t возрастает, а экспрессия FOXP3 $T_{\text{рег}}$ -клетками снижается, что дает основание предположить, что $T_{\text{рег}}$, скорее, участвуют в поддержании воспаления, нежели его подавлении [24, 38].

Динамика изменения показателей $T_{\text{рег}}$ -клеток при вульгарном псориазе

Отдельным вопросом является зависимость стадий течения вульгарного псориаза от уровня $T_{\text{рег}}$ -клеток в периферической крови. Ранее Хайрутдинов и соавт. [16] продемонстрировали более высокий уровень $T_{\text{рег}}$ -клеток в периферической крови больных псориазом в прогрессирующей стадии по сравнению со здоровыми донорами. При том и в стадии ремиссии у больных псориазом уровень $T_{\text{рег}}$ -клеток был выше, чем у здоровых доноров, а значимой разницы между уровнем $T_{\text{рег}}$ в прогрессирующей стадии и в период ремиссии не наблюдалось. Параллельно с этим было установлено, что количество мРНК FOXP3 $^+$ в очагах высыпаний в прогрессирующей стадии в 10 раз больше, чем в коже здоровых доноров.

$T_{\text{рег}}$ -клетки и терапия псориаза

В ходе многочисленных исследований было показано, что $T_{\text{рег}}$ -клетки реагируют на медикаментозную терапию псориаза, а продолжительная ремиссия связана со стабилизацией $T_{\text{рег}}$ -клеток и наступлением баланса между патогенетическими клетками и эффекторными клетками [4]. По окончании терапии моноклональными антителами (инфликсимаб, этанерцепт, эфализумаб) у больных псориазом наблюдается повышение уровня $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ -клеток как в крови и в коже. Такие же данные были продемонстрированы и при лечении адалимумабом [10, 19, 39]. В свою очередь, Quaglino и соавт. [39] выявили, что терапия этанерцептом способствует подавлению избыточной супрессорной активности со стороны $Th1/Th17$ по отношению к $T_{\text{рег}}$ -клеткам. Более того, на стимуляцию активности $T_{\text{рег}}$ -клеток могут влиять анти-TNF-механизмы [10]. Так, алефацепт ингибирует $T_{\text{эфф}}$ -клетки путем апоптоза Т-клеток за счет высвобождения гранзимов НК-клетками. Апоптоз запускается под действием $T_{\text{рег}}$ -клеток и в свою очередь приводит к ремиссии [4]. Furuhashi и соавт. [12] оценили уровень $T_{\text{рег}}$ -клеток в крови больных псориазом до и после фототерапии. Исходно пациенты с индексом PASI ≥ 90 имели в крови гораздо большее количество $T_{\text{рег}}$ -клеток, чем пациенты с меньшим PASI. Было показано, что УФВ-терапия способна индуцировать продукцию $T_{\text{рег}}$ -клеток [4]. К схожему заключению пришли и Kubo с соавт. [40], доказавшие, что ПУВА-терапия существенно повышает количество $T_{\text{рег}}$ -клеток в крови и возвращает функциональную активность $T_{\text{рег}}$ -клеток в нормальное состояние у больных псориазом. Разница в количестве $T_{\text{рег}}$ -клеток у пациентов при получении различных видов терапии может объяснить, почему при некоторых подходах к лечению (метотрексат или циклоспорин) ремиссия непродолжительная, а при других (алефацепт и УФВ) более продолжительная [4]. И, что более важно, определение уровня $T_{\text{рег}}$ -клеток может помочь спрогнозировать эффективность той или иной терапии [10, 12].

Kotb и соавт. [41] провели сравнительную оценку эффективности регулирования уровня $T_{\text{рег}}$ -клеток у больных псориазом на фоне разных терапевтических методик: фототерапии узкополосным ультрафиолетовым излучением (УФВ-311 нм), адалимумабом и локальным применением комбинации бетаметазона и кальципотриола. По результатам проточной цитометрии в первом случае отмечался рост числа $T_{\text{рег}}$ -клеток как в периферической крови, так и в псориазных очагах. При приеме адалимумаба число $T_{\text{рег}}$ оставалось неизменным, а положительная динамика со стороны клинической картины объяснялась снижением уровня $Th17$. На фоне местной терапии отмечалось как снижение уровня $Th17$, так и повышение уровня $T_{\text{рег}}$.

Mattozzi и соавт. [37] описали взаимосвязь между витамином D и $T_{\text{рег}}$ -клетками при псориазе. Целью исследования было выявление корреляции между циркулирующими в крови $T_{\text{рег}}$ -клетками и PASI. Было продемонстрировано, что низкий титр индуцирует активность $Th1$, $Th17$, and $Th22$, а свою способность влиять на иммунные реакции витамин D частично реализует благодаря своему воздействию на $T_{\text{рег}}$ -клетки. Небезынтересны и результаты исследования Ma и соавт. [42], посвященного эффекту анти-TNF-терапии. Они выявили, что нейтрализация TNF- α не способствует продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-21 и IL-22), но подавляет экспрессию FOXP3 в коже и снижает численность $FOXP3^+T_{\text{рег}}$ -клеток [42].

Выводы

В настоящий момент имеющаяся в литературных источниках информация о роли различных типов $T_{\text{рег}}$ -клеток в патогенезе псориаза крайне противоречива и требует дальнейшего изучения. Не до конца изучено и значение $T_{\text{рег}}$ для тяжести и стадийности кожного процесса. Однако уже сейчас понятно, что $T_{\text{рег}}$ -клетки и их функциональная активность играют ключевую роль в поддержании иммунотолерантности, что открывает перспективы в разработке новых методов лечения псориаза.

Список литературы

- Karamelic J, Zecevic L, Resic H, Jukic M, Jukic T, Ridjic O, et al. Immunophenotype lymphocyte of peripheral blood in patients with psoriasis. *Med Arch*. 2014; 68: 236–8.
- Kondelková K, Vokurková D, Krejsk J, Borská L, Fiala Z, Hamáková K, et al. The number of immunoregulatory T cells is increased in patients with psoriasis after Goeckerman therapy. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2012; 22: 91–5.
- Liu H, Leung BP. CD4+CD25+ regulatory T cells in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006; 33: 519–24.
- Kagen MH, McCormick TS, Cooper KD. Regulatory T cells in psoriasis. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2006; 56: 193–209.
- Broere F, Apasov SG, Sifkovsky MV, van Eden W. A2 T cell subsets and T cell-mediated immunity. In: Nijkamp F, Parnham M., editors. *Principles of Immunopharmacology*. Basel: Birkhäuser; 2011. p. 15–27.
- Gol-Ara M, Jadidi-Niaragh F, Sadria R, Azizi G, Mirshayy A. The role of different subsets of regulatory T cells in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis*. 2012; 2012: e805875.
- Karczewski J, Dobrowolska A, Rychlewska-Hańczewska A, Adamski Z. New insights into the role of T cells in pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmunity*. 2016; 49: 435–50.
- Zeng H, Zhang R, Jin B, Chen L. Type 1 regulatory T cells: a new mechanism of peripheral immune tolerance. *Cell Mol Immunol*. 2015; 12: 566–71.
- Yao Y, Vent-Schmidt J, McGeough MD, Wong M, Ho man HM, Steiner TS, et al. Tr1 cells, but not Foxp3+ Regulatory T cells, suppress NLRP3 inflammasome activation via an IL-10-dependent mechanism. *J Immunol*. 2015; 195: 488–97.
- Richetta AG, Mattozzi C, Salvi M, Giancristofaro S, D'epiro S, Milana B, et al. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *Eur J Dermatol*. 2011; 21: 344–8.
- Deng Y, Chang C, Lu Q. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 50: 377–89.
- Furuhashi T, Saito C, Torii K, Nishida E, Yamazaki S, Morita A. Photo(chemo) therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis. *PLoS One*. 2013; 8: e54895.
- Pawlaczyk M, Karczewski J, Wiktorowicz K. T regulatory CD4+CD25high lymphocytes in peripheral blood of patients suffering from psoriasis. *Adv Dermatol Allergol*. 2010; 27: 25–8.
- Saito C, Maeda A, Morita A. Bath-PUVA therapy induces circulating regulatory T cells in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2009; 53: 231–3.
- Zhang J, Lin Y, Li C, Zhang X, Cheng L, Dai L, et al. IL-35 decelerates the inflammatory process by regulating inflammatory cytokine secretion and M1/M2 macrophage ratio in psoriasis. *J Immunol*. 2016; 197: 2131–44.
- Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Мухина М.С., Самцов А.В., Имянитов Е.Н., Иванов А.М. Роль Т-регуляторных клеток в патогенезе псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 5: 78–85.
- Fujimura T, Okuyama R, Ito Y, Aiba S. Pro les of Foxp3+ regulatory T cells in and mycoses fungoides. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 1256–63.
- Leite Dantas R, Masemann D, Schied T, Bergmeier V, Vogl T, Loser K, et al. Macrophage-mediated psoriasis can be suppressed by regulatory T lymphocytes. *J Pathol*. 2016; 240: 366–77.

19. Keijsers RR, van der Velden HM, van Erp PE, de Boer-van Huizen RT, Joosten I, Koenen HJ, et al. Balance of Treg vs. T-helper cells in the transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2013; 168: 1294–302.
20. Yan KX, Fang X, Han L. Foxp3+ regulatory T cells and related cytokines differentially expressed in plaque vs. guttate psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 48–56.
21. Zhang HY, Yan KX, Huang Q, Ma Y, Fang X, Han L. Target tissue ectoenzyme CD39/CD73-expressing Foxp3+ regulatory T cells in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40: 182–91.
22. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effect on T cell proliferation. *J Immunol*. 2005; 174: 164–73.
23. Birch KE, Vukmanovic-Stejic M, Reed JR, Akbar AN, Rustin MHA. The immunomodulatory effects of regulatory T cells: implications for immune regulation in the skin. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 409–17.
24. Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Woestenenk R, Joosten I, Koenen HJ. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 1853–60.
25. Bovenschen HJ, van Vlijmen-Willems IM, van de Kerkhof PC, van Erp PE. Identification of lesional CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in psoriasis. *Dermatology*. 2006; 213: 111–7.
26. Kagen MH, McCormick TS, Cooper KD. Regulatory T cells in psoriasis. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2006; 56: 193–209.
27. Banham AH. Cell-surface IL-7 receptor expression facilitates the purification of FOXP3(+) regulatory T cells. *Trends Immunol*. 2006; 27: 541–4.
28. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ Treg cells. *J Exp Med*. 2006; 203: 1701–11.
29. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, Menheere P, Tervaert JW, Damoiseaux J, et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2009; 4: e6635.
30. Zhao M, Wang LT, Liang GP, Zhang P, Deng XJ, Tang Q, et al. Up-regulation of microRNA-210 induces immune dysfunction via targeting FOXP3 in CD4(+) T cells of psoriasis vulgaris. *Clin Immunol*. 2014; 150: 22–30.
31. Wang H, Peters T, Sindrilaru A, Kess D, Oreshkova T, Yu XZ, et al. TGF- β -dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a mouse model of psoriasis. *J Clin Invest*. 2008; 118: 2629–39.
32. Yang L, Li B, Dang E, Jin L, Fan X, Wang G. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J Dermatol Sci*. 2016; 81: 85–92.
33. Priyadarssini M, Divya Priya D, Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, Thappa DM. Immunophenotyping of T cells in the peripheral circulation in psoriasis. *Br J Biomed Sci*. 2016; 73: 174–9.
34. Lochner M, Wang Z, Sparwasser T. The special relationship in the development and function of T helper 17 and regulatory T cells. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015; 136: 99–129.
35. Zhou L, Lopes JE, Chong MM, Ivanov II, Min R, Victora GD, et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing ROR γ function. *Nature*. 2008; 453: 236–40.
36. 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.
37. Mattozzi C, Paolino G, Salvi M, Macaluso L, Luci C, Morrone S, et al. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20: 1675–9.
38. Soler DC, McCormick TS. The dark side of regulatory T cells in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 1785–6.
39. Quaglini P, Bergallo M, Ponti R, Barberio E, Cicchelli S, Bu A E, et al. Th1, Th2, Th17 and regulatory T cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response. *Dermatology*. 2011; 223: 57–67.
40. Kubo R, Muramatsu S, Sagawa Y, Saito C, Kasuya S, Nishioka A, et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2017; 86: 46–53.
41. Kotb IS, Lewis BJ, Barker RN, Ormerod AD. Differential effects of phototherapy, adalimumab and betamethasone-calcipotriol on effector and regulatory T cells in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018 Jul; 179(1): 127–135.
42. Ma HL, Napierata L, Stedman N, Benoit S, Collins M, Nickerson-Nutter C, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 430–40.

Для цитирования. Олисова О.Ю., Гудова В.В., Быковская С.Н. Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунной воспалительной реакции при псориазе // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — № 7 (382). — С. 10–14.



Пациенты с псориазом не знают, что имеют право на инвалидность

Согласно опросу пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза больше половины респондентов не знают о том, что они имеют право на получение инвалидности при своем заболевании

Межрегиональная благотворительная организация «Кожные и аллергические болезни» совместно с общественным советом по защите прав пациентов при территориальном органе Росздравнадзора Москвы и Московской области провели опрос пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Всего в исследовании, проходившем в январе-феврале 2019 года на официальной странице пациентской организации в социальной сети «ВКонтакте», приняло участие 874 пациента, которым было задано 14 вопросов. Это первый в России столь масштабный опрос пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, касающийся ключевых проблем получения инвалидности людей с этим заболеванием.

Результаты опроса показали, что 64,0% респондентов постоянно страдают от обострений болезни, а у почти 30,0% обострения случаются 1–2 раза в год. Это приводит к тому, что более чем у 90,0% больных псориазом снижается качество жизни, в том числе нарушается общение с близкими, окружающими людьми. В результате исследования также подтвердилось предположение, что большая часть пациентов испытывают снижение работоспособности. В частности, 44,7% опрошенных отмечают, что у них периодически снижается работоспособность, а 25,3% респондентов отметили постоянное снижение работоспособности вследствие болезни.

При этом только 37,2% респондентов знают, что при тяжелом, часто рецидивирующем псориазе пациент имеет право на получение инвалидности. Но особенно вызывает беспокойство следующий факт: 93,8% пациентов ответили, что лечащий врач не направлял их на медико-социальную экспертизу для рассмотрения вопроса о присвоении инвалидности в связи с псориазом и (или) псориатическим артритом.

Порядка 90,0% респондентов считают, что не получают бесплатного эффективного лечения. При этом 92,1% опрошенных не могут самостоятельно оплачивать лечение и реабилитацию. Фактически 98% респондентов не удовлетворены получаемым лечением.

Президент Межрегиональной благотворительной общественной организации «Кожные и аллергические болезни» Олеся Мишина так прокомментировала результаты исследования: «Зачастую пациенты, страдающие среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, оказываются в условиях ограниченного доступа к льготному обеспечению современным препаратами, а ведь важным условием эффективной терапии является ее раннее начало. Трудности при прохождении медико-социальной экспертизы и переосвидетельствования, а также ограниченность критериев инвалидности при псориазе приводят к печальным последствиям — нерациональная терапия и самолечение способствуют увеличению частоты рецидивов, тяжелых форм псориаза, росту числа сопутствующих заболеваний».

«Псориаз — это системное иммуноассоциированное воспалительное заболевание с возможными патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, которым страдает около 1% населения России. Для обеспечения эффективного лечения и решения вопроса о нетрудоспособности пациентов с псориазом очень важна слаженная работа врачей и экспертов МСЭ», — отметил заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, председатель исполнительного комитета Общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», член-корр. РАН, д.м.н., проф. Алексей Алексеевич Кубанов.

Результаты опроса будут переданы в рабочую группу ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты России, которая занимается разработкой рекомендаций по изменениям, касающимся установления нетрудоспособности у пациентов с псориазом и псориатическим артритом, в адрес профильных ведомств для повышения качества оказываемой медицинской помощи этой группе больных.



Обзор современных физиотерапевтических методов лечения акне

А. А. Колодий, врач-дерматовенеролог²

Е. А. Шатохина, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹

Р. И. Халиуллин, пластический хирург³

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

²ООО «Клиники „Чайка“», г. Москва

³ООО «ТОПКЛИНИКА эстетической медицины», г. Москва

Review of modern physiotherapeutic methods in treatment of acne

A. A. Kolodii, E. A. Shatokhina, R. I. Khalilullin

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia; 'Chaika' Clinics Co.; Top Clinic of Aesthetic Medicine Co.; Moscow, Russia

Резюме

В статье приводятся современные взгляды на патогенез акне, а также приведен анализ литературных данных по физиотерапевтическим методикам терапии данной патологии. Акне или угри, угревая болезнь — это самое распространенное воспалительное хроническое рецидивирующее заболевание кожи, вызываемое изменениями в pilosebационных структурах. Акне различной степени тяжести страдают 80–85% людей в возрасте 12–25 лет и 11% в возрасте старше 25 лет. Данная патология имеет широкий диапазон клинических проявлений: у пациентов отмечается наличие открытых и закрытых комедонов, а также воспалительных поражений кожи, включающих папулы, пустулы и узлы. В современной литературе принято выделять четыре основных фактора развития акне: патологический вульгарный гиперкератоз, повышенная секреция сальных желез, активность *Propionibacterium acne*, локальное воспаление. На коррекцию данных патогенетических факторов и направлены и основные физиотерапевтические методики терапии акне. В настоящее время наиболее популярностью пользуются следующие методики. Фотодинамическая терапия: данный метод направлен на уничтожение *P. Acne* и разрушение клеток сальных желез. Механизм действия основан на избирательной деструкции клеток в результате активируемой светом химической реакции, проходящей при наличии вещества — фотосенсибилизатора. IPL-терапия (Intensive Pulsed Light) — это методика, основанная на применении специального интенсивного пульсирующего света. Поверхность кожи облучается некогерентными импульсами видимого света с длиной волны 500–1200 нм. Считается, что эти импульсы проникают глубоко в фолликулы фотоактивируя порфирины *P. Acne* и вызывая гибель микроорганизма. Микроотоковая терапия представляет собой метод воздействия на человеческий организм при помощи модулированных импульсных токов малой силы (до 1 мА) и минимального напряжения с различными частотными данными для получения лечебного или косметического эффекта. Считается, что воздействие токами малого напряжения позитивно влияет на клеточный метаболизм, повышает синтез аденозинтрифосфорной кислоты. После процедуры наблюдается активизация фибробластов, улучшается микроциркуляция, нормализуется работа сальных желез и сокращение пор. Также в лечении акне и постакне широко применяются лазеры двух типов: абляционный, при использовании которого происходит направленное повреждение участка пораженной кожи, включая эпидермис, при этом лазерное излучение примерно одинаково поглощается всеми слоями кожи; неабляционный — в результате излучения данного вида лазера происходит избирательное удаление патологических структур без повреждения эпидермиса, при котором излучение селективно поглощается в этих структурах, но не в эпидермисе. Разумное комбинированное назначение препаратов для наружного и системного применения в сочетании с физиотерапевтическими методами позволяет добиться хорошего клинического эффекта и улучшить качество жизни больных различными формами угревой болезни.

Ключевые слова: акне, физиотерапия, фотодинамическая терапия, абляционный лазер, неабляционный лазер.

Summary

The article presents modern views on the pathogenesis of acne, as well as the analysis of the literature data on physiotherapy methods of treatment. Acne is the most common inflammatory chronic recurrent skin disease caused by changes in pilosebaceous structures. Acne of varying severity affects 80–85% of people in the age of 12–25 years and 11% over the age of 25 years. This pathology has a wide range of clinical manifestations: patients have open and closed comedones, as well as inflammatory skin lesions, including papules, pustules and nodes. In modern literature, it is common to distinguish 4 main factors of acne development: pathological vulgar hyperkeratosis, increased secretion of the sebaceous glands, *Propionibacterium acne* activity, local inflammation. Correction of these four pathogenic factors is the aim of physiotherapeutic methods of acne treatment. Currently, the most popular are the following methods: Photodynamic therapy: this method is aimed to destruct *P. Acne* and sebaceous glands. The mechanism of action is based on the selective destruction of cells as a result of light — activated chemical reaction in the presence of a substance — photosensitizer. IPL (Intense Pulsed Light) therapy is a technique based on the use of a special intense pulsing light. The skin surface is exposed to incoherent pulses of visible light with a wavelength of 500–1200 nm. It is believed that these impulses penetrate deeply into the follicle and photoactivating the porphyrins of the microorganism and causing its death. Microcurrent therapy is a method of impact on the human body with the help of modulated pulse currents of low power (up to 1 mA) with minimum voltage and different frequency used for therapeutic or cosmetic effect. It is believed that the impact of low voltage currents has a positive effect on cell metabolism, increases the synthesis of adenosine triphosphate. The procedure, activates fibroblasts, improves microcirculation, normalizes the sebaceous glands and pore reduction. Also in the treatment of acne and post-acne are widely used two types of lasers: ablative type — provides a directed damage to the affected skin, including the epidermis, while laser radiation is approximately equally absorbed by all layers of the skin; non-ablative type — as a result of the radiation by this type of laser, there is a selective removal of pathological structures without damage of the epidermis. Radiation is selectively absorbed by these structures, but not by the epidermis. Reasonable combined administration of systemic and topical drugs in the combination with physiotherapeutic methods, allows to achieve a good clinical effect and improve the quality of life of patients with various forms of acne.

Key words: acne, physical therapy, photodynamic therapy, ablation laser, nonablative laser.

Акне (от др.-греч. острое, разгар, расцвет) или угри, угревая болезнь — это самое распространенное воспалительное хроническое рецидивирующее заболевание кожи, вызываемое изменениями в пилосебационных структурах [1].

Акне различной степени тяжести страдают 80–85 % людей (данные в литературе варьируют: от 35–90 %) в возрасте 12–25 лет и 11 % в возрасте старше 25 лет [2, 3, 4, 5, 6].

Распространенность комедональной формы в период полового созревания приближается к 100 % [4]. Поражаются представители всех рас и обоих полов. Заболевание не угрожает жизни, но существенно снижает ее качество.

По обновленным рекомендациям определение акне содержит клиническую характеристику: *Acne vulgaris* — хронический воспалительный дерматоз, при котором отмечается наличие открытых и закрытых комедонов (невоспалительные проявления акне) и воспалительных поражений кожи, включающих папулы, пустулы и узлы. Стоит помнить, что акне имеет широкий диапазон клинических проявлений.

Универсальной классификации акне нет, но для работы практических специалистов можно применять наиболее распространенные и относительно простые классификации, например, эту:

- невоспалительные или комедональные акне [7, 8] — преимущественно представлены микрокомедонами, открытыми комедонами («черные угри») и закрытыми комедонами («белые угри») с незначительным проявлением воспаления или без него. Являются патологией сальных желез, практически не связанных с волосяным фолликулом пушковых волос, поэтому возникают эти угри исключительно на гладкой коже;
- воспалительные акне — характеризуются проявлениями воспаления в виде элементов — пустул, папул, узлов и могут подразделяться на папулопустулезные, узловые, конглобатные в зависимости от преобладающего типа поражения. Являются патологи-

ей сальных желез другого типа, связанных и являющихся составной частью волосяных фолликулов (пушковых, щетинистых и длинных волос). Поэтому эти акне могут возникать как на гладкой коже, так и волосистой части головы;

- тяжелые формы акне: конглобатные (шаровидные, нагроможденные, сливные), узловато-кистозные, флегмонозные (абсцедирующие) — эти более редкие формы акне, которые характеризуются воспалительными поражениями, прогрессирующие с формированием абсцессов и гранулем.

В современных мировых изданиях принято выделять четыре основных фактора развития акне.

1. Патологический вульгарный гиперкератоз — фолликулярная эпидермальная гиперпролиферация с утолщением рогового слоя протоков желез: усиливается пролиферация кератиноцитов и уменьшается десквамация. В результате формируется гиперкератотическая пробка, состоящая из себума, кератина (микрокомедон) в фолликулярном канале.
2. Повышенная секреция сальных желез (себорея) — сальные железы увеличиваются в период адrenaрхе, в это же время усиливается и продукция себума, что совместно с фолликулярным гиперкератозом и образованием комедонов обеспечивает благоприятные условия для роста *P. acnes*: анаэробная богатая липидами среда (триглицериды). Компоненты себума триглицериды играют заметную роль в развитии акне, являясь питательной средой для бактерий.
3. *Propionibacterium acne* — грамположительная анаэробная бактерия сальной железы, клеточная стенка которой содержит антиген, который стимулирует появление антител с активацией комплемента, что инициирует каскад провоспалительных реакций. Также *P. acne* продуцирует липазы, протеазы, гиалуронидазу, хемотаксический фактор, стимулирует усиление регуляции цитокинов,

связываясь с рецепторами моноцитов и полиморфноядерных клеток, окружающих сальную железу [9, 10].

4. Воспаление — ему способствуют многие факторы: *P. acnes*: энзимы, продуцируемые бактериями, способствуют деградации стенки фолликула и его разрыва, поверхностный протеин бактерии может играть роль как антиген, запускающий гуморальный и клеточно-опосредованный иммунный ответ, белки шока, которые высокоиммуногенны, также продуцируются данными микроорганизмами, как и порфирины; toll-рецепторы, связывающиеся с бактериями, способствуют высвобождению цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-2), в результате происходит высвобождение лизосомальных ферментов нейтрофилов.

Понимание основных этапов патофизиологии акне позволяет сформулировать основные терапевтические принципы данного заболевания:

- коррекция фолликулярного гиперкератоза/нарушение десквамации;
- уменьшение проявлений себореи;
- уменьшение бактериальной популяции волосяного фолликула, особенно *P. acnes*;
- противовоспалительное действие.

В последнее время с развитием научного прогресса появляются различные физиотерапевтические методы и оборудование, которые используются для лечения акне.

Фотодинамическая терапия.

Данный метод направлен на уничтожение *P. acnes* и разрушение клеток сальных желез. Механизм действия фотодинамической терапии основан на избирательной деструкции клеток в результате активируемой светом химической реакции. Реакция осуществляется при наличии вещества — фотосенсибилизатора. В данной методике используются экзогенные фотосенсибилизаторы, преимущественно абсорбируемые пилосебационными элементами и усиливающие эффект световых процедур [11, 12, 13, 14, 15, 16]. В настоящее время

существует большое количество различных фотосенсибилизаторов, однако в дерматологической практике чаще всего применяют производные аминолевулиновой кислоты. На кожу идет воздействие синего и фиолетового света с пиком 415 нм. Данный спектр света поглощают порфирины, которые являются продуктом жизнедеятельности бактерий *P. acne*.

При действии такого спектра света на порфирины они переходят в возбужденное состояние и генерируют активные формы кислорода, которые приводят к гибели самих бактерий *P. acne* и разрушению клеток сальных желез. Помимо этого, эффективность данного метода связана с противовоспалительным эффектом и стимуляцией клеточного иммунитета.

Для проведения процедур фотодинамической терапии применяются различные аппараты, генерирующие фотоны синего и фиолетового света длиной волны от 400 до 1 000 нм. Для лечения акне чаще используют спектр излучения с длиной волны 409–419 нм.

IPL-терапия (Intensive Pulsed Light) — это терапия, основанная на применении специального интенсивного пульсирующего света. При использовании методики IPL поверхность кожи облучается некогерентными импульсами видимого света с длиной волны 500–1 200 нм. Считается, что эти импульсы проникают глубже в фолликулы фотоактивируя порфирины пропионабактерий акне [17]. Данные в отношении эффективности данной методики противоречивы, и новые устройства сочетают источник IPL-света с присасывающими устройствами (фотопневматические устройства), что позволяет несколько улучшить эффективность [18].

Микротоковая терапия представляет собой метод физического воздействия на человеческий организм при помощи модулированных импульсных токов малой силы (до 1 мА) и минимального напряжения с различными частотными данными для получения лечебного или косметического эффекта. Она широко применяется в дерматологии и эстетической косметологии

с целью лечения акне и явлений постакне. При проведении данной процедуры вовлекается не только эпидермис, но и интрадермальный слой, кровеносные сосуды, мышцы. Считается, что воздействие токами малого напряжения позитивно влияет на клеточный метаболизм, повышает синтез аденозинтрифосфорной кислоты. После процедуры наблюдается активизация фибробластов, улучшается микроциркуляция, нормализуется работа сальных желез и сокращение пор.

Лазерные технологии, применяемые в дерматологии и косметологии, можно разделить на два основных типа [19, 20, 21, 22].

Первый тип — абляционный, при котором происходит повреждение участка пораженной кожи, включая эпидермис, при этом лазерное излучение примерно одинаково поглощается всеми слоями кожи.

Второй тип — неабляционный, в результате которого происходит избирательное удаление патологических структур без повреждения эпидермиса, при котором излучение селективно поглощается в этих структурах, но не в эпидермисе.

Изучение природы феномена абляции — одна из фундаментальных, но не до конца решенных задач современной физики [22, 23, 24, 25].

В 2004 году D. Manstein с соавт. разработали новую технологию лечения дерматологических заболеваний, названную фракционным лазерным фототермолизом (ФЛФ). Научная концепция, лежащая в основе (ФЛФ), заключается в применении микроскопических пучков точечного, сильно сфокусированного света, которые вызывают появление несообщающихся микротермических зон (МТЗ) повреждения определенных размеров, окруженных зонами неповрежденной ткани. Контролируемый температурный стресс эпидермиса и дермы при лазерном повреждении стимулирует регенерацию и репарацию кожи, активируя реэпителизацию и ремоделирование коллагена.

В настоящее время на практике используются как абляционный, так и неабляционный ФЛФ.

Неабляционный ФЛФ является эффективным методом лечения нарушения пигментации и атрофических рубцов постакне. Этот метод можно применять, когда необходим заметный результат без интенсивного воздействия и длительного реабилитационного периода.

В работе L. Bencini с соавт. показано, что при использовании неабляционного (ФЛФ) эрбиевым лазером с длиной волны 1 540 нм для обработки рубцов постакне происходит снижение степени их тяжести. Через 6 месяцев после окончания лечения заметное улучшение наблюдалось у 98 % пациентов со II степенью тяжести и у 83 % пациентов с III степенью тяжести рубцов.

Абляционный ФЛФ широко применяется для удаления шрамов различного происхождения, обработка CO₂-лазером является золотым стандартом для таких задач.

CO₂-лазер применяется при лазерной дермабразии, то есть послойном удалении поверхностных слоев кожи [19, 22, 23, 26]. Он создает сетку из МТЗ повреждения настраиваемой плотности и глубины. При этом абляция и коагуляция дермы и эпидермиса, включая роговой слой, происходят только в пределах МТЗ. После процедуры происходит устойчивое ремоделирование коллагена и улучшение внешнего вида рубцов, в том числе рубцов постакне.

Импульсные лазеры на красителях (PDL) вызывают селективный фототермолиз расширенных кровеносных сосудов при акне. Хотя у данного метода нет прямого эффекта на пропионабактерии акне или продукцию кожного сала, активность растворимого трансформирующего фактора роста (TGF)-β (цитокин, участвующий в заживлении ран) повышается после проведения неаблятивной PDL терапии. TGF-β, по-видимому, опосредует противовоспалительный эффект, который проявляется как глобальное улучшение внешнего вида акне, а не ограничивается обработанным участком. Отсутствие высококачественных контролируемых исследований не позволяет окончательно интерпретировать противоречивые сообщения об эффективности PDL [27, 28, 33].

Лазеры средней инфракрасной области спектра привлекли к себе внимание, когда диодный лазер с длиной волны 1450 нм показал повреждение сальных желез в модели уха кролика и кожи человека в условиях *ex vivo* [29, 33]. Фототермолиз на уровне сальных желез и изменения фолликулярного гиперкератоза могут играть определенную терапевтическую роль. Предварительное рандомизированное контролируемое исследование отдельных зон спины показало значительное уменьшение количества элементов акне на обработанных участках по сравнению с контрольными [29]. В еще одном исследовании наблюдалось значительное улучшение состояния кожи в виде уменьшения проявлений акне после применения данного типа лазера [30].

В 2012 году Сакамото и соавт. [31, 33] направили усилия на изучение использования селективного фототермолиза липидов внутри сальных желез. Андерсон и соавт. [32, 33] идентифицировали длины волн 1210 и 1720 нм, при которых коэффициент поглощения липидов превышает таковой воды. Исследования свежих образцов свиной кожи в условиях *in vitro* продемонстрировали селективное термическое повреждение жира, но не вышележащей кожи, при длине волны около 1210 нм. Кроме того, искусственно выделенный секрет сальных желез имел пики поглощения около 1210, 1728, 1760, 2306 и 2346 нм [31, 33]. Эти данные свидетельствуют о том, что потенциально секрет сальных желез имеет роль аналогичную хромофору в селективном фототермолизе сальных желез. Предварительные исследования (на образцах кожи в условиях *ex vivo*) показали, что длина волны 1700 нм с длительностью импульса 100–135 мс направлена селективно на сальные железы и не повреждает эпидермис или дерму. Для дальнейшей трактовки результатов этих наблюдений проводятся дополнительные исследования.

Разумное комбинированное назначение препаратов для наружного и системного применения в сочетании с физиотерапевтическими методами позволяет добиться хорошего клинического эффекта и улучшить качество жизни больных различными формами угревой болезни.

Список литературы

- Zouboulis, C. C. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 22, 360–366, doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.004 (2004).
- Rzany B, Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris. *J DTSCH DermatolGes* 2006 Jan4(1): 8–9.
- Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in community. *Australas J Dermatol* 1997 г. 38(3):115–23.
- Кашамбас А. Д., Лотти Т. М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней М.: МЕДпресс-информа 2008; глава «Акне» W. J. Cunliffe 19.
- White, G. M. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 39, S34–37 (1998)
- James, W. D. Clinical practice. Acne. *N Engl J Med* 352, 1463–1472, doi: 10.1056/NEJMcpr033487 (2005).
- Ковшенко Ю. Н. Кожа человека. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1 том-2006 г. 2 том — 2008 г.
- Evidence-based Dermatology, Second Edition edited by Hywell Williams 2008 Blackwell Publishing. Avanta P. Collier, Scott R. Freeman, Robert P. Dellavalle; Acne vulgaris.
- Bojar, R. A. & Holland, K. T. Acne and Propionibacterium acnes. *Clin Dermatol* 22, 375–379, doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.005 (2004).
- Leeming, J. P., Holland, K. T. & Cuncliffe, W. J. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 118, 203–208 (1988).
- Махмудов А. В., Олисова О. Ю., Пинсон И. Я., Верхогляд И. В. Фототерапия голубым светом. Пластическая хирургия и косметология. 2010; 3: 487–90. [Makhmudov A. V., Olisova O. Yu., Pinson I. Yu., Verkhoglyad I. V. Blue light therapy. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2010; 3: 487–90. (in Russian)].
- Mercer J. B., Nielsen S. P., Hoffmann G. Improvement of wound healing by water-filtered infrared-A (wIRA) in patients with chronic venous stasis ulcers of the lower legs including evaluation using infrared thermography. *Ger. Med. Sci.* 2008; 6: Doc11.
- Elman M., Slatkine M., Harth Y. The effective treatment of acne vulgaris by high-intensity, narrow-band 405–420 nm light source. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2003; 5(2): 111–7.
- Kawada A., Aragane Y., Kameyama H., Sangen Y., Tezuka T. Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrowband, blue light source: an open study and in vitro investigation. *J. Dermatol. Sci.* 2002; 30: 129–35.
- Голдман М. П., ред. Фотодинамическая терапия. М.: Рид Элсивер; 2010. [Goldman M. P., ed. *Photodynamic therapy*. Moscow: Elsevier; 2010]. (in Russian)
- Ahmad N., Mukhtar H. Mechanism of photodynamic therapy.
- Wat H, Wu DC, Rao J, Goldman MP. Application of intense pulsed light in the treatment of dermatologic disease: asy-s thematic review. *Dermatol Surg.* 2014;40(4):359–77.
- Lee EJ, Lim HK, Shin HK, Suh D-H, Lee S-J, Kim NI. An open label split face trial evaluating efficacy and safety of photopneumatic therapy for the treatment of acne. *Ann. Dermatol.* 2012;24(3):280–6.
- Wurtman R. J. The medical and biological effects of light. *Clin. Exp. Dermatol.* 1993;16(2):24–8.
- Crochet J. J., Gnyawali S. C., Chen Y., Lemley E. C., Wang L. V., Chen W. R. Temperature distribution in selective laser-tissue interaction. *J. Biomed. Opt.* 2006;11(3):134–9.
- Edris A., Choi B., Aguilar G., Nelson J. S. Measurements of laser light attenuation following cryogen spray cooling sprout termination. *Laser Surg. Med.* 2003; 32(2):143–7.
- Высокоэнергетическое лазерное излучение в дерматологии и косметологии О. В. Шептий, А. С. Круглова, О. В. Жукова, Т. В. Эктова, Д. А. Ракша, А. А. Шматова. Российский журнал кожных и венерических болезней № 6, 2012, 39–43.
- Потекаев Н. Н. Круглова А. С. Лазер в дерматологии и косметологии. М.: МДВ; 2012.
- Bernstein E. F. Laser treatment of tattoos. *Clin. Dermatol.* 2006;24(1):43–45.
- Leandri M., Saturno M., Spodavecchia L., Iannetti G. D., Cruccu G., Truini A. Measurements of skin temperature after infrared laser stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2006;36(4): 207–18.
- Buscher B. A., McMeekin T. O., Goodwin D. Treatment of leg teleangiectasia by using a long-pulse dye laser at 595 nm with and without dynamic cooling device. *Lasers surg. Med.* 2000;27(2): 171–5.
- Gan S. D., Hsu S. H., Chuang G., Konnikov N., Liang C. A. Ablative fractionel laser therapy for the treatment of actinic keratosis: a split face study. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(2):387–389.
- Kosiranta G., Hilbert M. L., Jaspan M., Welford D., Manstein D. Effects of deviation from focal plane on lesion geometry for ablative fractionel photothermolysis. *Lasers Surg Med* 2016.
- Lee D., Park E. S., Tac M. S., Nam S. M. The effectiveness of ablative fractionel carbon dioxide laser with autologous platelet rich plasma combined resurfacing for hypertrophic scar of the shoulder. *Arch Aesthetic Plast Surg* 2016;22(1):40.
- Darne S, Hiscutt E. L., Seukeran DC. Evaluation of the clinical efficacy of the 1450 nm laser in acne vulgaris: a randomized split-face investigator-blinded clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):1256–62.
- Sakamoto FH, Doukas A. G., Farinelli W. A., Tanais Z, Shinn M, Benson S. et al. Selective photothermolysis to target sebaceous glands: theoretical estimation of parameters and preliminary results using a free electron laser. *Laser Surg. Med.* 2012;44(2): 175–83.
- Anderson RR, Farinelli W, Laubach H., Manstein D, Jaroslavsky AN, Gubeli J, et al. Selective photothermolysis of lipid-rich tissues a face electron laser study. *Laser Surg. Med.* 2006;38(10):913–9.
- Carmen Laurino, MSc; Beniamino Palmieri, MD; Alessandro Coacci, MD *Am J Clin Dermatol.* 2014; 15 (6): 479–488.

Использование фотодинамической терапии в лечении фотоповреждений кожи (обзор литературы)

С. И. Суркичин, к.м.н., доцент, врач-дерматовенеролог ФГБУ «Поликлиника № 5» УДП РФ

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

А. С. Холупова, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии

Н. В. Бочкова, врач дерматовенеролог, соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии

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

Use of photodynamic therapy for photodamage skin (review of literature)

S. I. Surkichin, N. V. Gryazeva, L. S. Kholupova, N. V. Bochkova

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

Резюме

В статье представлена обзорная информация по использованию фотодинамической терапии при фотоповреждении кожи. Рассмотрены причины, патогенез и клинические проявления фотоповреждения кожного покрова. Приведены определение, принцип действия фотодинамической терапии, в том числе используемые источники света, классификация фотосенсибилизаторов и их основные характеристики. Проанализированы исследования, в которых показана эффективность и сравнительная оценка при выборе различных источников света и фотосенсибилизирующих средств для фотодинамической терапии у пациентов с клиническими проявлениями фотоповреждения.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, актинический кератоз, метиламинолевулиновая кислота, аминолевулиновая кислота, хлорин е6, фотосенсибилизатор, фотоповреждение.

Summary

The article provides an overview of the use of photodynamic therapy for photodamage of the skin. The causes, pathogenesis and clinical manifestations of skin photodamage are considered. The definition, principle of action of photodynamic therapy, including the sources of light used, the classification of photosensitizers and their main characteristics are given. Analyzed studies that show the effectiveness and comparative evaluation in the selection of various light sources and photosensitizing agents for photodynamic therapy in patients with clinical manifestations of photodamage.

Key words: photodynamic therapy, actinic keratosis, aminolevulinic acid, methyl aminolevulinate, chlorin e6, photosensitizer, photodamage.

Благодаря техническому прогрессу, успехам науки и опыту медицинской практики средняя продолжительность жизни людей неизменно увеличивается. Однако процесс старения остается актуальным и продолжает интересовать и ученых, и практиков. Кожа является защитным барьером для всего организма и первой встречает агрессивное воздействие окружающей среды, поэтому первые признаки старения отмечаются на лице, даже когда весь организм находится в хорошей физической форме. Внешний вид кожи влияет на психоэмоциональное состояние и качество жизни. Старение, происходящее в силу естественных физиологических процессов, называется хроностарением и является генетически обусловленным. Преждевременное старение поддается коррективке, так как оно вызвано внешними факторами: образом жизни и питания, особенностями окру-

жающей среды, ультрафиолетовым облучением, разнообразными заболеваниями и пр. Ультрафиолетовое воздействие носит повреждающий характер и обуславливает примерно 80 % случаев преждевременного старения кожи (фотостарение).

Ультрафиолетовые лучи проникают в различные слои кожи в зависимости от их длины волны. УФ-излучение средневолнового диапазона (УФБ, 290–320 нм) в основном поглощается в эпидермисе, в то время как длинноволновый диапазон (УФА, 320–400 нм) проникает в эпидермис и дерму, взаимодействуя с эпидермальными кератиноцитами и дермальными фибробластами. Молекулярные механизмы повреждающего действия УФБ-излучения на кожу человека могут быть разделены на три основные группы: изменение структуры и функции ДНК, фотоинактивация белков и повреждение биомембран.

Основными хромофорами УФБ-диапазона являются азотистые основания ДНК, которые имеют пик поглощения в диапазоне 240–290 нм. Основную роль в развитии фотостарения отводят именно УФА-диапазону, так как его соотношение в солнечном спектре в 10–100 раз выше, чем УФБ и глубина проникновения значительно больше. УФА-излучение проникает глубоко в дерму, оказывая не прямое воздействие на ДНК за счет генерации активных форм кислорода и генерации разрывов ДНК. Воздействие УФА-излучения запускает два важнейших механизма фотостарения: индукцию матричных металлопротеиназ и мутации в митохондриальной ДНК [2].

Таким образом, процесс фотостарения характеризуется клиническими, гистологическими и биохимическими признаками.

Первые клинические признаки фотостарения появляются на откры-

Таблица 1
Четыре стадии фотостарения кожи (по Р. Глоау)

Стадия	Клинические проявления
I стадия	Имеет определенные клинические признаки уже в возрасте 20–30 лет, когда на коже хорошо заметны умеренные нарушения пигментации, минимально выражены мимические морщины, без признаков гиперкератоза
II стадия	Возникает в возрасте 30–40 лет, характеризуется желтоватым оттенком кожи, появлением пальпируемых очагов гиперкератоза, хорошо заметных мимических морщин, немногочисленных лентиг
III стадия	Наблюдается после 40 лет и характеризуется выраженными признаками фотостарения: появлением статических морщин, дисхромии, телеангиэктазий, выраженного кератоза, прогрессирующих явлений солнечного эласто́за
IV стадия	Развивается обычно после 60 лет, характеризуется «катастрофическими» последствиями фотостарения в виде выраженного солнечного эласто́за, множественного лентиг на всех участках кожного покрова, морщин на всей поверхности кожи, множественных очагов кератоза, новообразований, кожа имеет желтовато-пепельный оттенок

тых участках, прежде всего на лице, в виде желтоватого оттенка кожи, сухости, преждевременных глубоких морщин, однако процесс распространяется и быстро прогрессирует. Фотостарением обусловлено 90 % всех изменений кожи на открытых участках тела (лицо, шея, зона декольте, верхние конечности, спина), причем 50 % фотоповреждений кожи накапливается уже к 18 годам, но клинически проявляется в более позднем возрасте. Результаты изучения молекулярных механизмов фотостарения, полученные в последние годы, указывают на нарушение нормального функционирования клеток при избыточном УФ-облучении. Это объясняется преобладанием окислительных процессов, приводящих к необратимым нарушениям регуляторных механизмов роста и дифференцировки клеток, а также созданием благоприятных условий для реализации всех этапов онкогенеза.

Клинические проявления фотостарения кожи могут возникать в любом возрасте, а степень их выраженности зависит от суммарной дозы УФ-излучения, полученной в течение жизни.

Клинически выделяют четыре стадии фотостарения кожи (по Р. Глоау), табл. 1.

В настоящее время активно ведутся поиски методов и средств для замедления процесса старения, а также внешних его проявлений. Одним из актуальных способов воздействия при фотоповреждении кожи является фотодинамическая терапия (ФДТ). Она представляет собой метод воздействия, основанный на системном или местном применении фотосенсибилизаторов

в комплексе со световым или лазерным излучением различной длины волны, базирующийся на достижениях квантовой физики, фотохимии и фотобиологии и включающий три компонента: фотосенсибилизатор и квант света — экзогенные факторы, а генерируемые в результате их взаимодействия через каскад биохимических реакций активные формы кислорода, главным образом синглетный кислород, — экзогенный фактор. Пробразом современной ФДТ можно считать попытки древних египтян применять светопоглощающие препараты при кожных заболеваниях. Из древнейших исторических источников известно, что в Древнем Египте еще тысяч лет назад применяли растительные препараты, вызывающие фотореакцию в тканях. Этими препаратами лечили депигментированные участки кожи (витилиго), которые принимали за проявления проказы. Использовали природные фотосенсибилизаторы (псоралены), содержащиеся в таких растениях, как пастернак, петрушка, зверобой, активирующиеся солнечным светом. После аппликации порошка из этих растений на депигментированные участки кожи и последующей инсоляции ярким солнечным светом на них появлялась пигментация по типу солнечного загара [3]. Современная эпоха применения ФДТ началась с публикаций R. Lipson в 60-х годах XX века, в которых было показано, что после внутривенной инъекции смеси производных гематопротопорфирина (HrD) злокачественные опухоли визуализируются за счет характерного флуоресцент-

ного излучения избирательно накопленных порфиринов. В настоящее время фотодинамическая терапия используется при лечении заболеваний врачами различных специальностей, соответственно разрабатываются определенные показания и протоколы.

Общие противопоказания к ФДТ могут быть абсолютными и относительными.

Абсолютные противопоказания:

- сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность;
- заболевания печени и почек в стадии декомпенсации;
- системная красная волчанка;
- кахексия.

Относительные противопоказания:

- аллергические заболевания;
- отдаленные и регионарные метастазы опухолей.

Для фотодинамической терапии можно применять многочисленные когерентные и некогерентные источники света. Длина волны является определяющим фактором тканевой проницаемости, так как от нее зависит возможность проведения света с адекватной для фотодинамического воздействия мощностью на необходимую глубину ткани. Метод подведения света, в свою очередь, определяет выбор источника света — когерентного или некогерентного. Для наружного облучения используют как когерентные, так и некогерентные источники света. Для внутритканевого и интратканевого — только когерентные (лазеры). В настоящее время в дерматологи-

Таблица 2
Классификация фотосенсибилизаторов с учетом химической структуры и максимума абсорбции (Курочкина А. Ю., Плавский В. Ю., Юдина Н. А., 2010)

Группа ФС	Химический класс препаратов	Представители	Длина волны источника света (максимум абсорбции), нм
Тетрациклины	Антимикробные вещества	Доксициклин, хлортетрациклин	280–325
Сульфаниламиды		Сульфаниламид	
Производные нитрофурана		Фурапин, фуразолидон	
Фторхинолоны		Ципрофлоксацин, норфлоксацин	
Фурукумарины	Природные ФС	Псорален и его метокси- производное сантотоксин	300–380
Экстракты лекарственных растений на основе хлорофилла		Хлорофиллипт, 20%-ная настойка листьев эвкалипта на 70%-ном спирте, галено филлипт	390–465, 650–690
Акридины	Красители (катионные азины)	Профлавин, акридиновый оранжевый, аминакридин, этакридин	400–500
Феназины		Нейтральный красный	500–550
Цианины	Макроциклические ФС	Пирвиниум, стилбазиум	500–600
Порфирины		Гематопорфирины, бензопорфирины	600–650
Периленквиноноид	Природные ФС	Гиперицин, экстракт <i>Hypocrella bambusae</i> , содержащий гипокрелин	600–650
Фенотиазины	Красители (катионные азины)	Метиленовый синий, толудиновый синий	620–660
Хлоринсодержащие препараты	Природные ФС	Хлорин е6 (фотодитазин)	620–660
Фталоцианины	Макроциклические ФС	Al фталоцианин, силикон фталоцианин	660–700

ческой практике для ФДТ новообразований кожи и некоторых неопухолевых заболеваний применяются следующие группы источников света:

- лазеры на красителе с накачкой аргоновым лазером;
- лазеры на красителе с накачкой медным лазером;
- лазеры на парах золота;
- твердотельные лазеры;
- полупроводниковые лазеры;
- нелазерные источники света на светоизлучающих диодах;
- нелазерные источники света на галогеновых лампах с узкополосными фильтрами.

Все чаще рассматривается в качестве источника излучения при терапии дневной свет, так как в этом случае нет необходимости в дополнительной аппаратуре, а также снижаются неприятные ощущения (боль, жжение) при проведении процедуры.

Выбор источника света определяется прежде всего длиной волны и пиком оптического поглощения конкретного фотосенсибилизатора.

Известно более тысячи соединений, способных выступать в качестве фотосенсибилизаторов. К трем основным группам относятся хлорины, порфирины и фталоцианины [4]. Как за рубежом, так и в России создан ряд лекарственных средств для ФДТ новообразований («Фотофрин» [США], «Фотогем» [Россия], «Фотосепс» [Россия], «Радахлорин» [Россия], «Фотолон» [Беларусь], «Фотодитазин» [Россия], «Фоскан» [Великобритания]), характеризующихся высокой противоопухолевой эффективностью. Однако используемые в настоящее время препараты имеют максимум поглощения в области 630–675 нм, где проникаемость биологических тканей незначительна и составляет несколько миллиметров, что ограничивает широкое использование метода ФДТ. Кроме того, наряду с высокой активностью препараты на основе порфиринов и фталоцианинов обладают длительной кожной токсичностью. Поэтому в последние годы разрабатываются новые фото-

сенсибилизаторы с улучшенными свойствами: наличием интенсивной полосы поглощения в дальней красной и ближней инфракрасной областях спектра, высоким квантовым выходом синглетного кислорода и коэффициентом экстинкции, определяющим высокую эффективность ФДТ, устойчивостью при облучении, быстрой элиминацией из организма и, соответственно, низкой кожной токсичностью [5].

Выделяют три поколения фотосенсибилизаторов:

- *1-е поколение* — наиболее широко используемый и известный представитель Фотофрин.
- *2-е поколение* — 5-аминолевулиновая кислота, бензопорфириновое соединение, лютеция тексафрин, темопорфин, тинэтилетопурпурин, натрия талапорфин. Фоскан — наиболее сильный ФС второго поколения.
- *3-е поколение* включает препараты, наличие радиоактивного радикала в составе которых

позволяет связываться только с определенными белковыми носителями (моноклональные антитела, системы рецепторов и др.). ФС 3-го поколения продемонстрировали минимальную аккумуляцию в здоровых тканях с высокой специфичностью по отношению к патологически измененным тканям [11].

В настоящее время ведется поиск новых, более эффективных ФС в различных классах органических красителей, прежде всего среди порфиринов и их синтетических аналогов. Хлорины (дигидропорфирины) характеризуются сильным возрастанием интенсивности длинноволновой полосы и ее смещением в красную область по сравнению с порфиринами [6].

Хлорин Е6 (трисмеглуминовая соль) является мощным фотосенсибилизатором с полосой поглощения в красной области спектра с длиной волны 660 ± 2 нм и 405 ± 2 нм (генерируемую аппаратом на сверхъярких светодиодах LED либо соответствующим полупроводниковым лазером). После нанесения препарата на кожу происходит накопление на мембранах клеточных структур пораженной ткани производных хлорина Е6. Воздействие на эти клетки светом в интервале длин волн (660 ± 2 нм), совпадающих со спектром поглощения производных хлорина Е6, приводит к активации клеточных и гуморальных факторов иммунной системы человека, увеличению производства продукции пероксидантов (синглетный кислород, NO и др.), вызывающих каскад биохимических реакций, подавляющих развитие патологических процессов, в том числе путем инициирования процесса апоптоза в клеточных структурах. Происходит нормализация кровотока, реологических свойств крови, стимуляция синтеза АТФ — основного носителя энергии в процессах, протекающих в организме, достигаются противовоспалительный, регенеративный, обезболивающий, противоотечный, десенсибилизирующий и иммуномодулирующий эффекты.

В дерматологии в качестве фотосенсибилизаторов наиболее часто используются топические фотосенсибилизаторы: аминолевулиновая кислота (ALA) и метиловый эфир аминолевулиновой кислоты (MAL). Оба препарата представляют собой проактивные вещества, которые в тканях преобразовываются в порфирин. При наружном использовании фотосенсибилизатор определенное время выдерживается под окклюзией, что способствует активации препарата и накоплению порфиринов в ткани перед воздействием светом. Именно порфирин работает как фотосенсибилизатор. Порфирины накапливаются преимущественно в сальных железах и в эпидермисе, особенно в диспластических клетках и гиперпролиферативных тканях. Роговой слой кожи является основным препятствием для абсорбции фотосенсибилизатора. ALA проникает через клеточную мембрану, и ее преобразование в протопорфирин IX происходит внутриклеточно. Однако для эфиров ALA, таких как MAL, сначала необходимо гидролизироваться в ALA в цитоплазме клетки. Затем ALA преобразуется в протопорфирин IX в процессе физиологического цикла гема [9].

На сегодняшний день большая часть исследований по фотодинамической терапии фотоповреждений кожи были проведены с использованием импульсных источников света (IPL). Импульсные источники света сами по себе способны к эффекту фотоомоложения и широко используются в практике, поэтому были проведены исследования, продемонстрировавшие большую эффективность использования IPL-ФДТ по сравнению с терапией только IPL. В эксперименте пациентам на одной половине лица проводилась фотодинамическая терапия с 5-аминолевулиновой кислотой (ALA) и IPL, а на другой стороне — только IPL. Курс составил три сеанса с интервалами в один месяц. Спустя три месяца после последнего воздействия была проведена сравнительная оценка результатов по клиническим проявлениям фотоповреждения: выраженность мелких морщин вокруг глаз («гусиные лапки») снизилась

на 55,0% при применении ALA совместно с IPL, а при использовании только IPL — на 29,5%; тактильные ощущения улучшились соответственно на 55,0% (ALA-IPL) и 29,5% (IPL); количество и выраженность пятен гиперпигментации снизились на 60,3% и 37,2%; телеангиоэктазии менее выражены на 84,6% и 53,8%; элементы актинического кератоза — 78,0% и 53,6% [7].

Фотодинамическая терапия с использованием источников синего света при местном нанесении аминолевулиновой кислоты (ALA) показала хорошие результаты при лечении актинического кератоза на лице с разрешением приблизительно 90% через 1 и 5 месяцев. Исследования, опубликованные Американской медицинской ассоциацией, показали, что ALA / ФДТ широкого спектра является безопасным и эффективным для лечения актинического кератоза, а также фотостарения (улучшает внешний вид кожи, уменьшая морщины, бледность и диспигментацию). Синий свет в этом исследовании обеспечивает максимальный выходной сигнал при 417 ± 5 нм, соответствующий максимальному поглощению света протопорфирина IX, и проникает в достаточных количествах на глубину от 1 до 2 мм [8].

Cristina Zane с соавт. использовали метиламинолевулинат как замену аминолевулиновой кислоте, для фототерапии актинического кератоза и фотоповреждения кожи лица. Регресс актинического кератоза составил 88,3%. Также отмечены клинические улучшения в отношении таких признаков фотостарения, как гиперпигментация, мелкие морщины, неровность и тон лица. Однако в отношении глубоких морщин, телеангиоэктазий, эритемы лица и гипертрофии сальных желез в данном исследовании видимых эффектов не наблюдалось [14].

R. M. Szeimies с соавт. провели исследование, целью которого являлось оценить клинические, гистологические и иммуногистохимические изменения в коже человека в канцерогенной области (фотоповрежденной) после многократных сеансов ФДТ

с метиламинолевулином (MAL). Пациенты с фотоповрежденной кожей и множественными элементами актинического кератоза на лице получали три последовательных сеанса MAL-ФДТ с красным светом (37 Дж/см²) с интервалом один месяц. Были взяты биопсии до процедур и через три месяца после последнего сеанса лечения. Иммуногистохимическое окрашивание проводили на TP-53, проколлагена-I, металлопротеиназы-1 (MMP-1) и тенастина-С (Tn-C). Общий балл по фотоповреждениям значительно улучшился у всех пациентов ($P < 0,001$). Уровень клиренса АК составил 89,5 % в конце исследования. Два сеанса MAL-ФДТ показали такую же эффективность, как и три.

Гистологически наблюдалось значительное снижение степени атипии кератиноцитов. Кроме того, после ФДТ было отмечено значительное увеличение количества коллагена и снижение клинического проявления солнечного эластоза. TP-53 на исходном уровне составлял $5,64 \pm 3,63$, снизился до $5,44 \pm 3,14$ после ФДТ. Интересно, что была отмечена положительная корреляция гистологического параметра «степень атипии» и TP-53 до лечения, что означает, что более высокая экспрессия TP-53 наблюдалась при более высоких количествах клеточной атипии. Однако после ФДТ не было обнаружено корреляции между этими параметрами. Кроме снижения экспрессии TP-53, иммуногистохимия показала тенденцию к увеличению экспрессии проколлагена-I и MMP-1 (незначительно) и повышенной экспрессии Tn-C. Эти результаты свидетельствуют о том, что MAL-PDT может по крайней мере уменьшить канцерогенный потенциал на фотоповрежденной области кожи человека и частично обратить вспять признаки внешнего и внутреннего старения кожи [13].

Для фотодинамической терапии возможно использование также дневного света. В Германии провели открытое исследование с участием 50 пациентов для оценки эффективности и безопасности фотодинамической терапии актинического кератоза дневным светом при самостоя-

тельном нанесении крема с метиламинолевулином (MAL). Пациентам были даны подробные инструкции по использованию препарата. Через три месяца большинство пациентов были удовлетворены или очень довольны эффективностью лечения (88 %) и состоянием кожи (80 %). Через три месяца регрессировало 62 % общих поражений. Побочные эффекты, связанные с процедурой, были умеренными и ожидаемыми (эритема, боль и ощущение жжения кожи). Домашнее лечение MAL с дневным светом в этом случае считало в себе отличную практичность с высоким уровнем удовлетворенности пациентов и врачей, а также хорошую эффективность и переносимость лечения актинического кератоза лица или кожи головы [10].

Омоложение кожи при использовании методов фотодинамической терапии является перспективным и востребованным направлением. Неинвазивность в сочетании с эффективностью является преимуществом перед альтернативными методами, широко применяемыми в настоящее время в дерматологической и косметологической практике.

Список литературы

1. Kadunc DP, Burr R, Gress R, Kanner R, Lyon JL, Zone JJ. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med* 1991; 114: 840–844.
2. Кубанов А. А., Жилова М. Б., Кубанова А. А.. Фотостарение кожи: механизмы развития, особенности клинических проявлений. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014; (5): 53–59.
3. Круглова Л. С., Дзыбова Э. М., Понич Е. С., Федотова К. Ю. Перспективы применения фотодинамической терапии в дерматологии и косметологии: обзор исследований. // *Вестник Эстетической Медицины*. — 2014. — Т. 13., № 3/4. — С. 10–20.
4. Баткаев Э. А., Кузьмин С. Г., Димитриади О. В., Бакурова В. А., Набатникова Н. Е. Опыт применения фотодинамической терапии с препаратом фотосенс в дерматологии. *Регулярные выпуски «РМЖ»* № 8 от 09.04.2013. — 406с.
5. Понич Е. С., Круглова Л. С., Корчакина Н. Б. Фотодинамическая и системная биологическая терапия тяжелых форм псориаза. — *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. — 2015. — № 6. — С. 17–21.
6. Лукьянец Е. А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2013;2(3):3–16.

7. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA. Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage.
8. Touma D, Yaar M, Whitehead S, Konnikov N, Gilchrist BA. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch Dermatol* 2004; 140: 33–40.
9. Peng Q, Soler AM, Warloe T, Nesland JM, Giercksky KE. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B*. 2001;62(3):140–145.
10. Sigrud Karrer, Roland a. G. Aschoff, Rolf Dominicus, Gertraud Krähnseffleben, Gerd G. Gauglitz, Abdou Zarzour, Nabil Kerrouche, Rajeev Chavda, Rolf-Markus Szeimies/ Methyl aminolevulinic acid day-light-photodynamic therapy applied at home for nonhyperkeratotic actinic keratosis of the face or scalp: an open, interventional study conducted in Germany/ doi: 10.1111/1468-3083.15422
11. L. B. Josefsen I and R. W. Boyle. Photodynamic therapy: novel third-generation photosensitizers one step closer // *British Journal of Pharmacology* 154(2008)1–3.
12. А. Ю. Курочкина, В. Ю. Плавский, Н. А. Юдина. Классификация фотосенсибилизаторов антибактериальной фотодинамической терапии заболеваний пародонта.
13. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2012; 167: 150–9.
14. Zane C, Capezzer R, Sala R, Venturini M, Calzavara-Pinton P. Clinical and echographic analysis of photodynamic therapy using methylaminolevulinic acid as sensitizer in the treatment of photodamaged facial skin. *Lasers Surg Med*. 2007 Mar;39(3):203–9.

Для цитирования. Суркичин С. И., Грязева Н. В., Холупова А. С., Бочкова Н. В. Использование фотодинамической терапии в лечении фотоповреждений кожи (обзор литературы) // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология»*. — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 19–23.



Вместе к новой жизни



СТЕЛАРА® ОБЛАДАЕТ САМЫМ ВЫСОКИМ УРОВНЕМ «ВЫЖИВАЕМОСТИ ТЕРАПИИ» У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ²⁻⁴

- 75% пациентов продолжают терапию Стеларой спустя 3 года³
- Риск отмены терапии Стеларой по причине ускользания эффекта и возникновения нежелательных явлений минимальный по сравнению с другими ГИБП* (иФНО-а, иИЛ-17)²⁻⁴

«Выживаемость терапии» препарата – комплексный показатель, который определяет эффективность, безопасность и удовлетворенность пациента проводимой терапией^{3,5}.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®

Регистрационный номер - ЛП-001104, ЛСР-006465/09. **Торговое название** – Стелара®. **Международное непатентованное название** – устекинумаб. **Лекарственная форма** – раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа** – псориаза средство лечения. **Показания:** **Бляшечный псориаз. Взрослые пациенты.** Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Дети.** Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псоριαтический артрит.** Лечение пациентов старше 18 лет с активным псоριαтическим артритом (PsA) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псоριαтический артрит»); беременность и лактация; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования. **С осторожностью:** хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы; злокачественные опухоли в анамнезе; пожилой возраст. **Способ применения и дозы:** препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. **Дети. Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Таблица 1. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом

* - для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходим доза менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозировкой 45 мг.

Масса тела	Рекомендованная доза	Форма выпуска
Менее 60 кг	0,75 мг/кг*	Флаконы
От 60 кг до 100 кг	45 мг	Шприцы, флаконы
Более 100 кг	90 мг	Шприцы, флаконы

Побочные эффекты: Побочные эффекты у взрослых пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 5 %) в контролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе и псоριαтическом артрите были насморк и головная боль. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. **Инфекционные и паразитарные заболевания:** инфекции верхних дыхательных путей, насморк, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции, анальный абсцесс, пневмония, дивертикулит, гастроэнтерит и вирусные инфекции. **Психические нарушения:** депрессия. **Нарушения со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль, поражение лицевого нерва. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** орофарингеальная боль, заложенность носа. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, тошнота, рвота. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** зуд, шелушение кожи, акне, эксфолиативный дерматит, пустулезный псориаз, псоριαтический эритродермия. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** боль в спине, миалгия, артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и зуд), астения. **Со стороны иммунной системы:** реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактико и ангионевротический отек). **Злокачественные опухоли, иммуногенность.** Побочные эффекты у детей. Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, сходны с таковыми у взрослых. **Передозировка:** во время проведения клинических исследований пациентам однократно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозозамещающей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** исследования не проводились. **Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58. **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58.

Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом

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

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

М. А. Петрий, врач-ординатор, кафедра дерматовенерологии и косметологии¹

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

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

Early appointment of biological therapy of psoriasis

L.S. Kruglova, M.A. Petriy, A.A. Hotko

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

Резюме

Статья носит обзорный характер и содержит актуальную информацию о применении генно-инженерных препаратов у пациентов с псориазом, псориатическим артритом в проекции концепции раннего назначения биологической терапии. Приводятся данные о целесообразности раннего назначения генно-инженерных препаратов для улучшения прогноза течения заболевания и повышения качества жизни.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, коморбидность, генно-инженерные препараты, устекинумаб, раннее назначение генно-инженерных препаратов.

Summary

The article is of a review nature and contains up-to-date information on the use of genetically engineered drugs in patients with psoriasis, psoriatic arthritis in the projection of the concept of early prescription of biological therapy. The data on the feasibility of early use of genetically engineered drugs to improve the prognosis of the disease and improve the quality of life.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, comorbidity, genetically engineered drugs, ustekinumab, early prescription of genetically engineered drugs.

Псориаз — генетически детерминированное воспалительное заболевание, которое характеризуется повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, обусловленной активированными Т-лимфоцитами и синтезом провоспалительных цитокинов [1]. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи. Так, согласно клинко-статистическим данным, псориазом страдает 1–2 % населения развитых стран [2], у около 30 % пациентов развивается псориатический артрит [3].

Генетическая составляющая псориаза ассоциирована с врожденным и адаптивным иммунитетом. При псориазе отмечается активация генов, кодирующих рецептор интерлейкина-23 (IL23R), интерлейкина 12 (IL 12R), кластер генов IL-4–IL-13, белок 313 (ZNF313), CDKAL1, PTPN22, TNFAIP3 и ERAP1 [4]. Многие из вышеперечисленных генов играют роль в контроле и модификации иммунного ответа, который является ключевым

фактором в развитии не только псориаза, но и других иммуноопосредованных заболеваний. Например, кластеры генов IL-12, IL-23 и IL-4–IL-13 связаны с дифференцировкой Т-хелперов, клеточными иммунными реакциями и развитием таких аутоиммунных заболеваний, как псориатический артрит, болезнь Бехтерева–Штрюмпелля–Мари, болезнь Крона [5]. Ассоциированный с псориазом ген TNFAIP3, который участвует в передаче сигнала через транскрипционный фактор NFκB, также является фактором риска при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и сахарном диабете 1-го типа [6].

В последние годы в связи с достижениями медицинской науки в изучении механизмов развития псориаза меняется и взгляд на это заболевание, которое все чаще рассматривается как системный процесс с поражением не только кожи, но и других систем организма [7]. Псориатический артрит и псориатические ониходистрофии являются неоспоримым доказательством этому [8]. В свете системности процес-

са при псориазе особое внимание уделяется ассоциации данного дерматоза с коморбидностями. Основными причинами возникновения коморбидностей являются: единый патогенетический механизм развития, временная причинно-следственная связь или возникновение одного заболевания (синдрома) как осложнение другого. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания, обуславливает более тяжелое течение основной нозологии, определяет характер и тяжесть осложнений, вызывает определенные трудности в тактике ведения пациентов [9]. Наиболее часто к коморбидным состояниям при псориазе относят следующие заболевания (синдромы) [10] (табл. 1).

Популяционные исследования продемонстрировали связь между псориазом и формированием субклинического атеросклероза, выявленным на основании увеличения толщины интима-медиа сонной артерии, в том числе у пациентов ранее не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями и не имеющих

Таблица 1
Коморбидная патология при псориазе [Gottlieb A. B., и соавт., 2008]

Признаки	Исследования (N)	Точечная оценка (%)	95% ДИ (%)
Тревожность	11	30,2	21,7–38,8
Псориатический артрит	34	24,1	19,3–29,0
Депрессия	21	21,7	15,1–28,3
Гипертензия	20	21,2	19,2–23,3
Ожирение	9	11,9	7,2–16,8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	10,2	7,7–12,8
Диабет	21	8,5	7,4–9,6
Гиперлипидемия, дислипидемия, гипергликемия	7	7,4	6,5–8,4
ВЗК (болезнь Крона, НЯК)	3	0,8	0,1–1,4
Лимфома	5	0,2	0,1–0,3

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ДИ — доверительный интервал.

классических факторов сердечно-сосудистого риска. Тяжелое и среднетяжелое течение псориаза увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно у молодых пациентов. Риск развития периферической артериальной болезни у пациентов с псориазом выше, чем у людей с дислипидемией и курением. Кроме того, примерно у трети пациентов с псориазом течение болезни сопровождается развитием псориатического артрита [11].

Развитие данного заболевания оказывает значительное влияние на все аспекты жизни пациентов. Длительное течение и прогрессирование заболевания может приводить к социальной изоляции и стигматизации, а также к стойкому снижению качества жизни, что особенно характерно для пациентов молодого возраста с тяжелыми формами псориаза [12].

Принципиальный выбор метода и объема лечебных мероприятий при псориазе зависит прежде всего от тяжести процесса. Критериями тяжести течения псориаза являются: распространенность (BSA) и степень выраженности клинической симптоматики (индекс PASI), психосоциальные нарушения (индекс ДИКЖ), локализация процесса на открытых участках (лицо, кисти, ногти), а также наличие функциональных расстройств и определенные терапевтические трудности (тахифилаксия, торпидное течение). В соответствии с европейскими методическими рекомендациями для определения тяжести заболевания и необходимости назначения того или иного вида терапии применяется правило «десяток», когда

площадь поражения BSA и значения индексов PASI и ДИКЖ составляют более 10 баллов. В ряде случаев при значениях индексов PASI и BSA менее 10, а индекса ДИКЖ более 10 баллов (значительное снижение качества жизни) рекомендуется рассмотрение вопроса о назначении системной терапии [2, 11].

До недавнего времени системная иммуносупрессивная терапия среднетяжелой и тяжелой форм псориаза включала иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин А), синтетические ретиноиды (ацитретин), тофацитиниб, а также системную фототерапию (ПУВА-терапия) и узкополосную фототерапию УФБ 311 нм. Научные исследования обусловили появление новых высокоэффективных таргетных средств и методов лечения псориаза, при этом основными направлениями стали анти-Т-клеточная и антицитокиновая стратегия. Признание важной роли ФНО- α в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний привело к разработке моноклональных антител, направленных на ингибцию этого цитокина, что дало начало широкому применению биологических агентов или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в терапии хронических воспалительных заболеваний кожи и суставов, в том числе псориаза и псориатического артрита [13]. ГИБП характеризует высокая специфичность, обеспечивающая селективное действие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний и в минимальной степени затрагивающая механизмы функционирования иммунной системы. Для препаратов ан-

тицитокиновой терапии характерно быстрое воздействие на клинические проявления основных симптомов псориаза и псориатического артрита, торможение рентгенологического прогрессирования в короткие сроки после начала применения, воздействие на костное ремоделирование, а также способствование обратному развитию энтезитов и дактилитов [14]. Отмечается позитивное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов, заметное улучшение их качества жизни [15].

Показания к назначению ГИБП при псориазе [16]:

- правило «десяток» (BSA, PASI и ДИКЖ составляют более 10 баллов), а также вовлечение видимых участков кожи, поражение ногтей, половых органов (значения индексов PASI и BSA менее 10, а индекса ДИКЖ более 10 баллов);
- отсутствие эффекта от ранее проводимой стандартной терапии в адекватном режиме или ее непереносимость, отсутствие эффекта от применения метотрексата, циклоспорина, неогтиазона, ПУВА-терапии;
- хроническое рецидивирующее течение псориаза (повторные госпитализации 3–4 раза в год);
- непереносимость фототерапии;
- сопутствующие заболевания, препятствующие применению циклоспорина, метотрексата, неогтиазона;
- наличие псориатического артрита при неэффективности или непереносимости метотрексата.

На основании вышеизложенной информации можно сделать вывод о том, что на сегодняшний день в России ГИБП не относятся к препаратам первой линии в лечении псориаза и назначаются в случае неэффективности или непереносимости небиологической системной иммуносупрессивной терапии, а также при наличии к ней противопоказаний.

Критерии оценки эффективности терапии ГИБП при псориазе включают достижение PASI ≥ 50 и < 75 , как промежуточный результат терапии, с DLQI ≤ 5 . Отсутствие улучшения кожного процесса на 50 % и более от исходного состояния (т.е. не достигнут PASI 50) или отсутствие уменьшения индекса качества жизни (DLQI) менее чем на 5

баллов после проведения лечения определяет смену выбранного препарата [17]. Достижение PASI 75 и DLQI ≤ 5 рассматривается в качестве минимально приемлемых целей терапии [18].

В свете появления новых таргетных препаратов при псориазе в настоящее время более приемлемой является концепция T2T (Treat to target) — лечение до достижения цели: [19], когда целью терапии во время индукционной фазы является достижение по крайней мере ответа PASI 75, а оптимальным ответом является PASI 90/100 (отсутствие клинических симптомов, очищение или лишь минимальные симптомы заболевания) и абсолютный PASI менее 5 или даже менее 3 (PASI ≤ 3 , ≤ 5). Оценка ДИКЖ является существенной в качестве цели терапии лишь в случае, если абсолютный PASI > 3 , при этом абсолютные значения PASI лучше коррелируют с ДИКЖ, чем относительное улучшение PASI [20, 21, 22].

В 2018 году на междисциплинарном экспертном совете были обсуждены и обобщены факторы, влияющие на выбор генно-инженерных биологических препаратов при псориазе [21]:

1. клиническая форма заболевания;
2. наличие перекрестной иммуновоспалительной патологии (например, ВЗК, увеит);
3. наличие сопутствующих заболеваний, течение которых может ухудшиться на фоне применения стандартной терапии (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, патология верхних отделов ЖКТ, патология почек, печени в сочетании со значимым нарушением функции, метаболические нарушения, онкологические заболевания, депрессия и др.);
4. наличие сопутствующих вирусных и инфекционных заболеваний (например, герпетическая, цитомегаловирусная инфекция, вирусные гепатиты, латентный туберкулез и др.);
5. режим дозирования, способ введения препарата;
6. иммуногенность;
7. возможность применения комбинированной или монотерапии ГИБП.
8. возможность длительного применения препарата, «выживаемость терапии»;

9. скорость наступления терапевтического эффекта;
10. планирование беременности;
11. стоимость. Доступность;
13. предпочтения пациента.

Внедрение концепции T2T, определение реальных целей терапии (например, уровень артериального давления при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахара крови при сахарном диабете, ремиссия и низкая активность при ревматоидном артрите), применение адекватных методов оценки активности и результатов лечения позволили улучшить исходы многих серьезных хронических заболеваний [20, 22]. В последнее время данная концепция продемонстрировала эффективность при ПсА и в настоящее время активно внедряется при псориазе. Независимо от заболевания концепция T2T направлена на достижение клинической ремиссии (отсутствие симптомов заболевания) или низкой (минимальной) активности болезни. При этом важно отметить, что в рамках данной стратегии подразумевается разработка врачом такого терапевтического плана, который позволит безопасно достичь указанных целей.

Современный подход к терапии пациентов с псориазом и псориатическим артритом был предложен в 2015 г экспертами GRAPPA [22]. Так, согласно рекомендациям, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в частности, ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), могут быть использованы в качестве фармакотерапии первой линии при таких проявлениях, как периферический артрит (до лечения метотрексатом, сульфасалазином, лефлуномидом и при рефрактерности к ним), осевой (аксиальный) псориатический артрит, энтезит, дактилит, бляшечный псориаз и псориатическое поражение ногтей. Ингибиторы интерлейкина 12/23 (устекинумаб) могут быть препаратами выбора при периферическом псориатическом артрите, рефрактерном к БМАП, энтезите, бляшечном псориазе и псориатическом поражении ногтей. Важно отметить, что комбинированная терапия БМАП и ГИБП не имеет доказанных преимуществ в сравнении с монотерапией биологическими препаратами [23].

Последние данные научной литературы подтверждают целесообразность раннего (ускоренного) назначения ГИБП при ПсА, в отношении псориаза данная концепция лишь начинает развиваться. Согласно результатам анализа регистра BioCAPTURE, проведенного J.M.P.A. van den Reek, среднее время между постановкой диагноза «псориаз» и назначением ГИБП составляет 18,9 года: время до начала системной терапии, в большинстве случаев метотрексатом, ретиноидами, циклоспорином, — 11,0 лет; время между началом системной терапии и переходом на ГИБП — 6,8 года. Результат перехода от системной терапии к ГИБП наиболее заметен при рассмотрении периода двух лет до и после начала лечения биологическими препаратами. Среднее количество обращений в дневной стационар и количество госпитализаций в расчете на 100 пациентов в год уменьшилось практически вдвое (17,7 до начала терапии ГИБП против 8,6 после ее назначения) [24].

Актуальность раннего назначения генно-инженерной биологической терапии подтверждается результатами исследования Francesca Faustini, целью которого было выявление воспалительных изменений суставов при псориазе без доказанного псориатического артрита. У 47 % пациентов с псориазом при помощи высокопольной МРТ было выявлено как минимум одно воспалительное поражение суставов кисти. Наиболее часто регистрируемым изменением был синовит (38 %), в то время как остеоит (11 %), тендосиновит (4 %) и перисуставное воспаление (4 %) встречались реже. При этом риск развития псориатического артрита, в случае выявления синовита и наличия жалоб на артралгии, был значительно выше (60 %), чем при отсутствии изменений на МРТ и жалоб на боли в суставах (13 %) [25].

Осознание того, что развитие псориатического артрита может быстро привести к необратимым изменениям в суставах, функциональным ограничениям и снижению качества жизни, побудило исследователей во главе с Laura Savage оценить эффективность раннего назначения ГИБП, в частности, устекинумаба, у пациентов с энтезитом. У 49,3 % пациентов с псориазом среднего и тяжелого течения, ранее не принимавших системную терапию, было выявлено

Таблица 2
Показания к раннему назначению устекинумаба

Тяжелый псориаз (PASI > 20, BSA > 20%)
Проблемные локализации высыпаний (поражение открытых участков кожи, аногенитальной области, ладоней и (или) подошв, обширный процесс в области волосистой части головы, выраженная/тотальная псориазическая ониходистрофия)
Умеренно выраженный активный ПСА в сочетании с тяжелым псориазом гладкой кожи
Наличие дактилитов/энтезитов и недостаточный ответ на лечение НПВП и внутрисуставное введение глюкокортикостероидов
Случаи, когда нежелательно комбинировать ГИБТ с метотрексатом
Ассоциация псориаза со значимыми коморбидными заболеваниями, в том числе с метаболическим синдромом, заболеваниями печени, сердечно-сосудистой патологией, воспалительными заболеваниями кишечника, высоким риском реактивации туберкулезной инфекции, депрессией, рассеянным склерозом

как минимум одно поражение энтезиса, подтвержденное при ультразвуковом исследовании. После проведенного лечения устекинумабом по рекомендованной схеме (45 мг при массе тела до 100 кг и 90 мг при массе тела более 100 кг на 0-й, 4-й, 16-й, 28-й, 40-й и 52-й неделе; прием ГКС, НПВС и системных иммуносупрессантов был запрещен) и последующего ультразвукового обследования было отмечено уменьшение местного воспалительного процесса на 42,2% к 24-й неделе и на 47,5% к 52-й. Кроме того, наблюдался выраженный терапевтический эффект при кожных проявлениях псориаза. До начала терапии продолжительность течения заболевания составляла в среднем 11 лет. Усредненные показатели PASI и BSA были 18,0 и 30,0% соответственно. К 24 неделе 91,3% пациентов достигли уровня PASI 75, 73,9% — PASI 90 и 47,8% — PASI 100. Помимо этого, у пациентов, имеющих на момент исследования псориазическое поражение ногтей, в ходе терапии было отмечено снижение mNAPSI в среднем на 15 баллов к 24-й неделе и на 22 балла к 52-й [26].

Подтверждение целесообразности раннего назначения ГИБП (в частности, устекинумаба) при псориазе и псориазическом артрите нашло отражение и в согласительном документе междисциплинарной экспертной группы (2018) [21] (табл. 2).

Таким образом, внедрение в клиническую практику ГИБП стало одним из наиболее крупных достижений медицины последних десятилетий. Их основным достоинством является воздействие на ключевые звенья патогенеза большинства заболеваний,

связанных с иммуновоспалительным ответом, в частности, псориаза и псориазического артрита, а также хорошая переносимость и высокая терапевтическая эффективность. Раннее назначение биологической терапии в свете концепции «лечение до достижения цели» способствует предупреждению развития тяжелых форм заболевания и осложнений, затрагивающих все системы органов. Результатом лечения может стать значительное улучшение качества жизни пациентов, снижение количества обращений за специализированной помощью и частоты инвалидизации.

Список литературы

1. Круглова А. С., Хотко А. А., Королева М. А., Глузмин М. И. Опыт применения устекинумаба у пациентов с псориазом и псориазическим артритом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2018. № 1. С. 108–114.
2. Потекаев Н. Н., Круглова А. С. Псориазическая болезнь. — Москва. — МДБ. — 2014. — 264 с.
3. Villani AP, Rouzard M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:242–8.
4. Piruzian E., Bruskin S., Ishkin A., Abdeev R., Moshkovskii S., Melnik S., et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. *BMC Syst. Biol.* 2010; 4: 41. doi:10.1186/1752-0509-4-41.
5. Carrascosa JM. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:471–479.
6. Girolomoni G, Griffiths C., Krueger J, Nestle F., Nicolai J. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: A hypothesis paper. *Journal of Dermatological Treatment*. — 2014. — 26:2, 103–112.
7. Bowcock A.M. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis, and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. *Immunol. Res.* 2005; 32(1–3): 45–56.
8. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2014;171:1123–8.
9. Донцова Е. В., Круглова А. С., Олисова О. Ю. Комплексная терапия псориаза, протекающего на фоне метаболического синдрома. *Вестник новых медицинских технологий*. — 2018 — Т. 27, № 6. — С. 88–97.

10. Gottlieb A.B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *J. Dermatol. Treat* 2008. — Vol. 19, № 1. — P. 5–21.
11. Kerdel F, Don F. The Importance of Early Treatment in Psoriasis and Management of Disease Progression. *Journal of Drugs in Dermatology*. — Florida Academic Dermatology Center. — July 2018. — 737 VOL. 17, ISSUE7: 737–742.
12. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:704–8.
13. Росет-Лидаль Е. А., Круглова А. С., Понич Е. С., Чорбинская С. А., Филатова Е. В. Терапия больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски. *Медицина труда и промышленная экология*. — 2017. № 8. С. 33–38.
14. McGonagle D, Ash Z, Dickie L, et al. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 1): i71–6.
15. Schafer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol* 2010;20(1):62–67.
16. Круглова А. С., Осина А. В., Хотко А. А. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемости» препаратов. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2018. № 3. С. 191–196.
17. Armstrong A. W., Robertson A. D., Wu J. et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003–2011. *JAMA Dermatol* 2013; 149 (10): 1180–1185.
18. Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1187–93.
19. Peyrin-Biroulet L, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324–38.
20. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:1–10.
21. Абдулганиева Д. И., Бакулев А. А., Белоусова Е. А., Заваренская Л. Ф., Коротаева Т. В., Круглова А. С., Кохан М. М., Лила А. М., Хайруллин В. Р., Халиф И. А., Хобейш М. М. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генноинженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориазический артрит, болезнь Крона). — Современная ревматология. 2018;12(3):4–18.
22. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Arthritis and rheumatology*. — 2016. — Vol. 68. — 1060–1071.
23. Coates L, Zavanagh F, Mease P, Soriano. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *ARTHRITIS and RHEUMATOLOGY* Vol. 68, No. 5, May 2016.
24. American College of Rheumatology van den Reek J, Seyger M, van Lumig P, Driessen R. The journey of adult psoriasis patients towards biologics: past and present — Results from the BioCAPTURE registry. *European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2018, 32, 615–623.
25. Faustini F, Simon D, Oliveira I, Kleyer A. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. — *Ann Rheum Dis* 2016;0:1–7.
26. Savage L, Goodfield M, Horton L, Watad A. Regression of peripheral subclinical enthesopathy in therapy-naïve patients treated with Ustekinumab for moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Nov 22. doi: 10.1002/art.40778.

Для цитирования. Круглова А. С., Хотко А. А., Петрий М. А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология»*. — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 25–28.



Атопический дерматит: новые горизонты терапии

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой
Е. М. Генслер, ординатор кафедры

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

Atopic dermatitis: new horizons of therapy

L.S. Kruglova, E.M. Gensler

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

Резюме

За последние десятилетия первой прорывной вехой лечения тяжелых форм атопического дерматита (АтД) стала таргетная терапия, направленная на ингибирование ИЛ-4 и ИЛ-13. Это стало возможным благодаря достижениям в понимании патогенеза АтД, драйвером которого является иммунный ответ Th2-типа, который также лежит в основе таких аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз. При иммунном ответе Th2-типа выделяются цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13, которые являются основными промоторами воспалительного ответа при АтД. Ингибирование ИЛ-4 и ИЛ-13 ведет к контролю над воспалением и является эффективным подходом к терапии. Применение терапии, направленной на ингибирование цитокинов, позволяет эффективно справиться с проявлениями АтД тяжелого и среднетяжелого течения. Важно, что в отличие от гормональных или иммуносупрессирующих препаратов, применение таргетной терапии характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: атопический дерматит, взрослые пациенты, тяжелые формы, биологическая терапия, Th2-клетки, ИЛ-4, ИЛ-13, дупилумаб.

Summary

Over the past decades, the first breakthrough milestone in the treatment of severe forms of atopic dermatitis (AD) has been targeted therapy aimed at inhibiting IL-4 and IL-13. This was made possible thanks to advances in the understanding of the pathogenesis of AD, the driver of which is the Th2-type immune response, which also underlies such manifestations of atopy as bronchial asthma, allergic rhinitis, and polynosis. In the case of the Th2-type immune response, cytokines IL-4 and IL-13 are secreted, which are the main promoters of the inflammatory response in AD. Inhibition of IL-4 and IL-13 leads to the prevention of inflammation and is an effective approach to therapy. The use of therapy aimed at inhibition of cytokines allows you to effectively cope with the manifestations of severe and moderately severe blood pressure.

Key words: adults, severe course, atopic dermatitis, biological therapy, Th2-cells, IL-4, IL-13, dupilumab.

Атопический дерматит (АтД) — хроническое рецидивирующее генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Атопический дерматит в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте, значительно нарушает качество жизни больного и членов его семьи [1]. В большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими формами аллергической патологии, такими как бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия (ПА) [2].

Распространенность атопического дерматита на территории Российской Федерации в 2016 году составила 439 случаев на 100 тыс. человек, заболеваемость — 203 на 100 тыс. человек [2]. По данным ISAAC, наибольшая распростра-

ненность АтД наблюдается в таких странах, как Англия, Финляндия, Норвегия, а также Новая Зеландия [3].

Среди пациентов с атопическим дерматитом порядка 10–34% имеют тяжелое течение заболевания. Пациенты с тяжелой формой атопического дерматита страдают от множественных функциональных нарушений, социальных ограничений и депрессии вне зависимости от достижения или недостижения контроля. В исследовании, в котором приняли участие 830 пациентов (66,8% женщин; средний возраст, 45,1 года) с АтД тяжелого и среднетяжелого течения, было показано, что 50% пациентов испытывают тяжелый зуд, боль, нарушение сна, беспокойство и депрессию (vs 27% пациентов с легким течением АтД, n = 689). Интересно, что у пациентов с тяжелым АтД негативное воздействие заболевания даже в случае контроля над ним выше, чем у пациентов с легким течением АтД. Таким образом, пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением АтД нуждаются в более эффективных терапевтических опциях [4].

Разработке новых терапевтических методов способствовало развитие понимания патогенеза атопического дерматита. В основе патогенеза АтД лежит иммунозависимое воспаление кожи на фоне активации Th2 субпопуляции лимфоцитов, что сопровождается повышением ее чувствительности к внешним и внутренним раздражителям. В хроническую фазу АтД, помимо сохраняющейся активности Th2-лимфоцитов, в воспалительный процесс включаются другие пулы лимфоцитов: Th1, Th17 и Th22 [5]. В развитии воспаления при АтД определенную роль играют нейропептиды и провоспалительные цитокины, высвобождающиеся из кератиноцитов. Ведущим является развитие гиперчувствительности второго типа, аллергической реакции Т-клеточного иммунитета с продукцией ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [1]. Помимо иммунных нарушений, важным фактором развития АтД рассматривается генетически детерминированное нарушение эпидермального барьера, что приводит к увеличению трансэпидермальной потери воды, ксерозу

и создает возможность поступления аллергенов трансдермально с вовлечением иммунных механизмов, приводящих к повреждению кожи и способствующих ранней сенсибилизации организма и инициации воспаления [6]. Таким образом, ключевым драйвером развития АтД является хронический воспалительный процесс, движимый иммунным ответом второго типа за счет усиленного сигнала со стороны ключевых провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 [5–6].

Хроническое воспаление при АтД приводит к эволюции кожного процесса. Поражение кожи при АтД может быть представлено как экссудативной формой с наличием везикул, наполненных серозным содержимым, серозными корочками и сопровождающейся мокнутием, так и такими формами, как эритематозно-сквамозная с лихенификацией или без, а также может развиваться лихеноидная форма и пруригинозная форма с развитием покрытых геморрагической коркой папул. У детей первого года жизни часто наблюдаются распространенные и более острые поражения кожи, характеризующиеся выраженной эритемой, экссудацией и эксфолиациями; высыпания локализуются на лице, щеках и туловище. В дошкольном возрасте атопический дерматит становится более локализованным с выраженным ксерозом, поражения обычно распространяются на сгибательные участки конечностей. Подростки и взрослые могут иметь диффузный

характер поражений, а также локализованные поражения, чаще всего затрагивающие плечи и предплечья, верхние складки век и складки кожи. Сильный зуд и дискомфорт в значительной степени ухудшают качество жизни, отмечается нарушение сна, а также снижаются социальная адаптация и показатели эффективности работы и учебы [1].

До недавнего времени для лечения атопического дерматита использовались местные глюкокортикостероиды при легкой степени АтД и пероральные формы ГКС при тяжелых формах, которые вызывают множество системных побочных реакций в связи с угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [7]. Кроме того, в качестве топической терапии активно используются ингибиторы кальциневрина, применяемые при обострении атопического дерматита легкой и среднетяжелой степеней, а также в межрецидивный период у детей и взрослых. Такие побочные реакции, как зуд и жжение, могут ограничивать применение такролимуса и пимекролимуса. Системная небиологическая терапия обычно включает в себя неспецифические иммуносупрессоры, такие как циклоспирин, азатиоприн, метотрексат и методы фототерапии [7]. Однако, несмотря на эффективность в купировании обострений, системный анализ 34 рандомизированных контролируемых и неконтролируемых исследований показал, что использование неспецифических иммуносу-

прессоров на долгосрочной основе не рекомендуется ввиду прогнозируемых побочных эффектов [8, 9].

В настоящее время появляются новые терапевтические опции благодаря пониманию патогенеза атопического дерматита. Современное представление о роли Th2-опосредованного типа реакции в формировании воспаления при АтД привело к тому, что использование блокаторов интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31, синтезируемых при активации Th2-лимфоцитов, способствует прерыванию каскада реакций в развитии гиперчувствительности при АтД. В результате использования новых, блокирующих интерлейкины препаратов, прерывается цепочка, активирующая образование IgE, который впоследствии связывается с Fc-фрагментом на поверхности тучных клеток. Таким образом, не образуются медиаторы воспаления, приводящие к инфильтрации кожи лимфоцитами и дендритными клетками, а также не происходит таксис эозинофилов и базофилов в участок воспаления [10]. Воздействие на причину воспаления может способствовать улучшению контроля над АтД.

Современный взгляд на роль Th2-ответа и цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 в патогенезе атопического дерматита привел к разработке новых таргетных препаратов, в первую очередь нацеленных на терапию атопического дерматита тяжелой и средне-тяжелой формы. В 2016 году были опубликованы первые результаты исследования дупилумаба — препарата для лечения атопического дерматита, для которого FDA был определен статус breakthrough therapy («прорывной терапии»).

Дупилумаб — антитело, блокирующее действие ИЛ-4 и ИЛ-13 путем воздействия на α-рецепторы ИЛ-4Rα. При этом эффекты, достигнутые при применении терапии, направленной на ингибирование рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13, были воспроизведены в серии крупных клинических исследований, в которых были продемонстрированы высокая эффективность терапии и благоприятный профиль безопасности (рис. 1) [11].

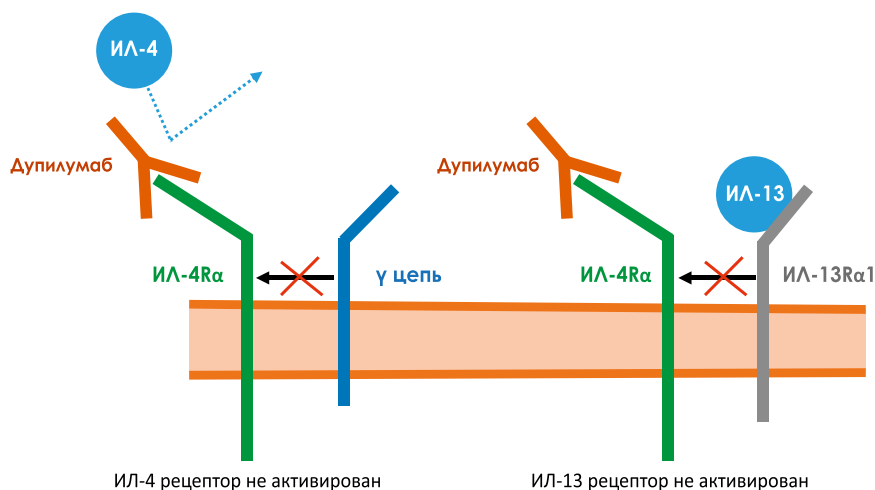


Рисунок 1. Механизм действия дупилумаба.

Так, в двух независимых рандомизированных (SOLO1, 2) двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в параллельных группах идентичного дизайна для оценки эффективности дупилумаба у взрослых с atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести в Северной Америке, Европе и Азии пациентам назначали случайным образом в течение 16 недель в соотношении 1 : 1 : 1 еженедельные подкожные инъекции дупилумаба (300 мг) или плацебо, или ту же дозу дупилумаба каждую вторую неделю, чередуясь с плацебо [12]. В ходе клинических исследований по изучению эффективности дупилумаба у взрослых пациентов с atopическим дерматитом с включением 671 пациента (SOLO1) улучшение состояния по шкале IGA наблюдалось у 85 пациентов (38%), получавших дупилумаб каждую вторую неделю, и у 83 (37%), получавших дупилумаб еженедельно, по сравнению с 23 (10%), получавшими плацебо ($P < 0,001$ для обоих сравнений с плацебо) [12].

Аналогичные результаты были получены у 702 пациентов из исследования SOLO2, причем положительная динамика была отмечена у 84 пациентов (36%), получавших дупилумаб каждую вторую неделю, и у 87 (36%), получавших дупилумаб еженедельно по сравнению с 20 (8%), получавшими плацебо ($P < 0,001$ для обоих сравнений) [12].

Общая частота нежелательных явлений была одинаковой в группах дупилумаба и в группах плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: обострения atopического дерматита, реакции в месте инъекции и ринофарингит. Серьезные нежелательные явления, приводящие к прекращению лечения, были редкостью в обоих исследованиях [12].

В ходе клинических исследований по изучению эффективности и безопасности применения дупилумаба было выявлено, что значительное улучшение состояния пациентов, страдающих от АД, наблюдалось на 16-й неделе использования препарата, связано оно было непосредственно с уменьшением количества

очагов, снижением степени тяжести процесса, а также зуда, тревоги и депрессии. Положительная динамика наблюдалась у пациентов, получавших дупилумаб, по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу потенциальной эффективности таргетной терапии пациентов с АД [12]. В странах ЕС и США применение дупилумаба рекомендовано в режиме одного раза в две недели. В России дупилумаб проходил клинические испытания и ожидается, что дупилумаб будет первым таргетным препаратом в России для лечения тяжелой и среднетяжелой формы atopического дерматита.

На сегодняшний день стандартом терапии АД являются топические кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина. Поэтому сравнительная оценка эффективности дупилумаба со стандартным лечением или их комбинации является весьма ценной. В одном рандомизированном исследовании была проведена сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности дупилумаба и топических кортикостероидов (ингибиторов кальциневрина) у взрослых пациентов с atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. В данном однолетнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III (LIBERTY AD CHRONOS) участвовали 740 пациентов из 14 стран Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона и Северной Америки. Случайным методом пациенты были распределены на три группы: 319 получали дупилумаб по 300 мг один раз в неделю и топические кортикостероиды; 106 пациентов дупилумаб 300 мг каждые две недели и топические кортикостероиды; 315 получали плацебо плюс топические кортикостероиды. Конечными точками сравнения были пациенты (%), достигшие улучшения по IGA на 0/1–2 или более баллов по сравнению с исходным уровнем, а также динамика индекса тяжести АД на 75 % по сравнению с исходным уровнем (EASI-75) на 16-й и 52-й неделе. На 16-й неделе в 1-й

группе конечных точек по IGA 0/1 достигли 39 % (125 пациентов), во 2-й группе — 39 % (41 пациент), в 3-й лишь 12 % (39 пациентов). EASI-75 достигли 64 % (204 пациента) и 69 % (73 пациента) в группах, получавших дупилумаб, против 23 % (73 пациента) в группе плацебо ($p < 0,0001$). Результаты на 52-й неделе показали нарастание эффекта и приемлемый профиль безопасности [13].

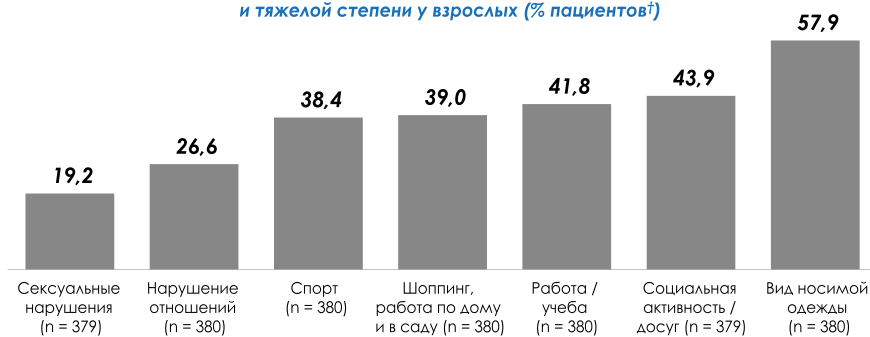
Также препараты, применяемые для блокирования ИЛ-4 и ИЛ-13, показали эффективность в отношении неконтролируемой астмы. В исследовании пациенты, которые получали дупилумаб, имели значительно более низкие показатели частоты обострений астмы по сравнению с пациентами, получающими плацебо; большие преимущества в лечении были замечены у пациентов с более высоким исходным уровнем эозинофилии [14].

Данные результаты исследований меняют парадигму терапии АД, так как длительное использование таргетной терапии позволяет держать под контролем уровень воспаления, и, как следствие, не допускает перехода заболевания в острую стадию. При традиционном подходе терапия направлена на предупреждение очередного обострения atopического дерматита. Новая же парадигма предполагает проактивный регулярный контроль над тяжелым АД с помощью таргетной терапии при отсутствии побочных эффектов, характерных для циклоспорина и системных ГКС. Еще одним важным преимуществом таргетной терапии является направленность на другие симптомы atopии, в частности, на бронхиальную астму и поллиноз [15, 16].

Заключение

Постоянный дискомфорт, связанный с зудом и хроническим воспалением, особенно при среднетяжелых и тяжелых формах atopического дерматита, несомненно, сказывается на социальном благополучии пациентов — возникают проблемы со сном, проявляется социальная стигматизация, снижающая психо-социальное благополучие пациентов и их родственников (рис. 2).

«Сильное / очень сильное» влияние на компоненты КЖ согласно оценкам пациентов, оцениваемое с помощью индекса DLQI* при АТД средней и тяжелой степени у взрослых (% пациентов†)



*Оценка производилась в течение последней недели.

†Проценты рассчитывались для N=380 (знаменатель).

Адаптировано из Simpson EL et al. J Am Acad Dermatol 2016;74:491–498.

Рисунок 2. Атопический дерматит значительно нарушает качество жизни пациентов.

Стоит отметить значительное влияние заболевания на финансовый статус пациентов, так как при тяжелых формах нарушается в том числе и ментальное здоровье, снижаются работоспособность и качество труда, а дорогостоящие современные препараты и необходимость частых консультаций у специалистов зависят непосредственно от финансовых возможностей пациентов. За последние десятилетия первой прорывной вехой лечения тяжелых форм АТД стала таргетная терапия, направленная на ингибирование ИЛ-4 и ИЛ-13. Это стало возможным благодаря достижениям в понимании патогенеза АТД, драйвером которого является иммунный ответ Th2-типа, который также лежит в основе таких проявлений атопии, как бронхиальная астма, аллергический ринит, полиноз. При иммунном ответе Th2-типа выделяются цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13, которые являются основными промоторами воспалительного ответа при АТД. Ингибирование ИЛ-4 и ИЛ-13 ведет к предотвращению воспаления и является эффективным подходом к терапии. Применение терапии, направленной на ингибирование цитокинов, позволяет эффективно справиться с проявлениями АТД тяжелого и среднетяжелого течения.

Таким образом, появление таргетной терапии меняет парадигму лечения атопического дерматита тяжелого течения:

- при тяжелом топическом дерматите возможно воздействовать на первопричину заболевания, таргетно контролируя воспаление через ключевые цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13;
- таргетная терапия не обладает токсическими действиями в сравнении с циклоспорином и не действует угнетающе на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему как системный глюкокортикостероиды;
- возможность эффективного лечения других форм заболеваний, вызванных иммунным ответом второго типа: астма, полиноз.

Список литературы

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387(10023):1109–1122. Клинические рекомендации. Атопический дерматит у детей. — 2016. — 60с.
2. Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhnina L. E., Bogdanova E. V. The Assessment of the Incidence of Skin Disorders in Russian Federation in 2003–2016. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(6):22–33.
3. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. — 2014; 70(2):338–51.
4. Simon D, Wollenberg A, Renz H, Simon H. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019. — Feb 8:1–12.
5. Simpson EL, Guttman-Yassky E, Margolis DJ, et al. Association of Inadequately Controlled Disease and Disease Severity With Patient-Reported Disease Burden in Adults With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(8):903–912. doi:10.1001/jamadermatol.2018.1572
6. Garritsen FM1., Roekevisch E, van der Schaff J, Deinum J, Spuls PI, de Bruin-Weller MS2.

Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):1905–12.

7. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(2):327–49.
8. Van der Schaff J., Politiek K., van den Reek J. M. P. A., Christoffers W. A., Kievit W., de Jong E. M. G. J., Bruijnzeel-Koomen C. A. F. M., Schuttelaar M. L. A. & de Bruin-Weller M. S. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Jun-2015. — The British journal of dermatology*. -172: 6p. 1621–1627 p.
9. Armstrong AW, Huang A, Wang L, Miao R, Patel MY, Gadkari A, Mallya U, Chao J. Real-world utilization patterns of systemic immunosuppressants among US adult patients with atopic dermatitis. *PLoS One*. 2019 Jan 25;14(1). e0210517.
10. Ilkka S, Junttila, Kiyoshi Mizukami, Harold Dickensheets, Martin Meier-Schellersheim, Hidehiro Yamane, Raymond P. Donnelly, and William E. Paul Tuning sensitivity to IL-4 and IL-13: differential expression of IL-4Ra, IL-13Ra1, and yc regulates relative cytokine sensitivity. *J Exp Med*. 2008 Oct 27; 205(11): 2595–2608.
11. Craig A. Elmets, Tsianakas A and Ständer S. Dupilumab Effective for Atopic Dermatitis. *Lancet*. — 2015. — VOLUME 387, ISSUE. — 10013. — P. 4–5.
12. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JL, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335–2348.
13. Andrew Blauvelt, Marjolein de Bruin-Weller, Melinda Gooderham, Jennifer C Cather, Jamie Weisman, David Pariser. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. — 2017. -140–6736(17)31191–1.
14. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G2, Stahl N, Yancopoulos GD 1. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Jan;15(1):35–50.
15. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, Pavord ID, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Akinlade B, Eckert L, Chao J, Graham NMH, Teper A. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018 May;35(5):737–748.
16. Jonstam K, Swanson BN, Mannent L, Cardell LO, Tian N, Wang Y, Zhang D, Fan C, Holtappels G, Hamilton JD, Grabher A, Graham NMH, Pirozzi G, Bachert C. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polypsis. *Allergy*. 2018 Nov 28.

Для цитирования. Круглова Л. С., Генслер Е. М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 29–32.



ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ
ПАЦИЕНТЫ НУЖДАЮТСЯ
В КОНТРОЛЕ
НАД ВОСПАЛЕНИЕМ,
а не только в эпизодическом лечении симптомов^{1-3, 10}



- Атопический дерматит – хроническое иммуноопосредованное заболевание кожи, при котором ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми факторами начального звена воспалительного каскада, запускающими выработку других медиаторов нисходящего звена, в том числе ИЛ-5, ИЛ-31 и IgE, лежащих в основе воспаления¹⁻⁹.
- Воспаление является первопричиной появления очагов поражения кожи и зуда – главных симптомов атопического дерматита^{1, 2, 4}.
- Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 могут быть ключевыми терапевтическими целями для долгосрочного контроля воспаления¹⁻³.

ИЛ – интерлейкин.

1. Gittler J.K., Shemer A., Suárez-Fariñas M. et al. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130(6): 1344–1354. 2. Leung DYM, Boguniewicz M., Howell M.D., Nomura I., Hamid Q.A. J Clin Invest. 2004; 113(5): 651–657. 3. Suárez-Fariñas M., Tintle S.J., Shemer A. et al. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127(4): 954–964. 4. De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y. et al. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127(3): 773–786. 5. Mollanazar N.K., Smith P.K., Yosipovitch G. Clinic Rev Allerg Immunol. 2015. doi: 10.1007/s12016-015-8488-5. 6. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127(6): 1420–1432. 7. Noda S., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(2): 324–336. 8. Guttman-Yassky E., Dhingra N., Leung DYM. Expert Opin Biol Ther. 2013; 13(4): 549–561. 9. Biedermann T., Skabytska Y., Kaesler S., Volz T. Front Immunol. 2015; 6: 353. doi: 10.3389/fmmu.2015.00353. 10. Bieber T. Mechanisms of disease: atopic dermatitis. N Engl J Med. 2008; 358(14): 1483–1494.

Для работников здравоохранения

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.DUP.19.02.0242

SANOFI GENZYME 

Псориаз и метаболический синдром: механизмы коморбидности

Е. В. Донцова, к.м.н., доцент кафедры¹

О. Ю. Олисова, д.м.н., проф., зав. кафедрой и директор клиники кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова²

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой³

¹Кафедра дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

²Кафедра кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

³Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Psoriasis and metabolic syndrome: comorbidity mechanisms

E. V. Dontsova, O. Yu. Olsiva, L. S. Kruglova

Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh; First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow; Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Russia

Резюме

Цель исследования: изучить связи отдельных компонентов метаболического синдрома (МС) и иммунно-оксидативных характеристик пациентов с псориазом в сочетании с МС. Методы. В исследование было включено 312 больных псориазом и метаболическим синдромом. Биохимические и иммунологические исследования проводили с помощью иммуноферментного и иммунохемилюминесцентного анализов. Результаты. У больных псориазом при сочетании с МС отмечаются абдоминальное ожирение, гиперлептинемия, инсулинорезистентность, высокий окислительный потенциал и повышенная активность интерлейкинов (ИЛ) -1 β , -6, -8, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерферона гамма (ИНФ- γ). Для показателя «окружность талии» характерна прямая слабая корреляция с провоспалительными цитокинами, окисленными липопротеинами крови (ЛПНП-ок) и с общей окислительной способностью крови (ООС), слабая отрицательная корреляция с общей антиоксидантной способностью крови (ОАС) и супероксиддисмутазой (СОД). Индекс HOMA-IR имеет прямую корреляционную связь умеренной силы с уровнями лептина крови, ЛПНП-ок, ООС, провоспалительных цитокинов, отрицательную корреляцию умеренной силы с ОАС, СОД. У больных псориазом с МС установлена прямая сильная корреляционная связь уровня лептина крови с активностью исследуемых провоспалительных цитокинов, ЛПНП-ок, ООС, умеренная с уровнем в крови инсулина, индексом HOMA-IR, сильная отрицательная корреляция с ОАС, СОД. Заключение. Присутствие у больных псориазом признаков метаболического синдрома сопровождается повышением активности иммунно-воспалительных механизмов, развитием оксидативного стресса.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, инсулинорезистентность, лептин, окислительный стресс, цитокины.

Summary

Objectives: to study communications of separate components of the metabolic syndrome (MS) and immune and oxidative characteristics of patients with psoriasis in combination with MS. Methods. The research included 312 patients with psoriasis having diagnostic signs of a metabolic syndrome. Biochemical and immunological researches were conducted by means of immunofermental and immunohemilyuminestsentny analyses. Results. At patients with psoriasis at a combination to MS abdominal obesity, a giperleptinemiya, insulin resistance, high oxidizing potential and hyperactivity of interleukins (ILS) -1 β , -6, -8, a factor of a necrosis of tumors an alpha (FNO- α), interferon scale (INF- γ) are noted. 'the waist circle' is characteristic direct weak correlation with the pro-inflammatory tsitokina oxidized by lipoproteins of blood (LDL-ok) and with the general oxidizing ability of blood (OOS), weak negative correlation of an indicator — with the general antifioxidant ability of blood (OAS) and superoxide dismutase (SOD). The HOMA-IR index has direct correlation link of moderate force with levels of a leptin of blood, LDL-ok, OOS, pro-inflammatory tsitokine, negative correlation of moderate force — with OAS, SOD. At patients with psoriasis with MS direct strong correlation link of level of a leptin of blood with activity of the studied pro-inflammatory cytokine, LDL-ok, OOS moderated is established with the level of insulin in the blood., the HOMA-IR index, strong negative correlation with OAS, SOD. Conclusion. Presence at patients with psoriasis of signs of a metabolic syndrome is followed by increase in activity of immune and inflammatory mechanisms, development of oxidative stress.

Key words: psoriasis, metabolic syndrome, insulin resistance, leptin, oxidizing stress, cytokines.

Введение

Псориаз относится к наиболее распространенным в популяции хроническим дерматозам, от которого в мире страдает около 125 млн человек [1]. В Российской Федерации распространенность псориаза составляет около 1 %, при этом ежегодно регистрируется около 100 тыс. новых случаев заболевания [2].

Псориаз представляет собой иммуновоспалительное заболевание мультифакторной природы, этиопатогенетические аспекты которого остаются недостаточно изученными. Многофакторность патогенеза псориаза определяет существование определенной коморбидности при данном заболевании [3, 4]. Одним из частых

коморбидных состояний псориаза является метаболический синдром (МС). Установленным общим механизмом развития этих видов патологии является хроническое воспаление [5]. Избыток висцеральной жировой ткани при метаболическом синдроме секретирует такие адипоцитокينات, как лептин, висфатин, адипонектин,

интерлейкины с провоспалительным эффектом, которые не только нарушают липидный и углеводный обмены, но и потенцируют системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию [6]. Установлено, что у больных псориазом повышена частота выявления инсулинорезистентности [7], которая также является постоянным компонентом метаболического синдрома.

Таким образом, псориаз, особенно с коморбидными заболеваниями, представляет собой важную медико-социальную проблему, многие аспекты которой в настоящее время далеки от разрешения.

Цель исследования: изучить связи отдельных компонентов метаболического синдрома и иммунно-оксидативных характеристик пациентов с псориазом в сочетании с метаболическим синдромом.

Материал и методы

В исследование было включено 312 больных вульгарным псориазом с диагностическими признаками метаболического синдрома. Средний возраст больных составил $54,50 \pm 6,77$ года (мужчин — 157, женщин — 155). В контрольную группу вошли 50 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и половому составу с больными псориазом.

Критерии включения больных в исследование: установленный верифицированный диагноз «псориаз», обострение заболевания на момент обследования, наличие рецидивов псориаза не менее трех раз в год, наличие сопутствующего метаболического синдрома, добровольное согласие больного на участие в исследованиях (подписано информированное согласие).

Исследование проводилось на базе дерматологического отделения круглосуточного стационара БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» в 2012–2017 гг. Для оценки распространенности и степени выраженности кожных проявлений в программу исследования была включена балльная оценка тяжести течения псориаза с применением индекса симптомов PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [8].

Таблица 1
Антропометрические параметры, биохимические и иммунологические показатели крови у больных псориазом с МС и у здоровых лиц

Показатели	Группы обследованных лиц	
	Больные псориазом с МС (n = 312)	Здоровые лица (n = 50)
ОТ, см	$122,00 \pm 9,90^*$	$77,50 \pm 3,20$
ИМТ, кг/м ²	$37,70 \pm 2,37^*$	$23,80 \pm 0,97$
лептин, нг/мл	$27,70 \pm 3,06^*$	$7,01 \pm 1,67$
глюкоза, ммоль/л	$6,42 \pm 0,23^*$	$4,48 \pm 0,30$
инсулин, мкМЕ/мл	$13,50 \pm 0,17^*$	$6,37 \pm 0,90$
НОМА-IR, ед	$3,85 \pm 0,83^*$	$1,27 \pm 0,25$
ООС, мкмоль/л	$4,98 \pm 0,59^*$	$1,97 \pm 0,51$
ЛПНП-ок, мкмоль/л	$143,00 \pm 13,10^*$	$62,20 \pm 8,90$
ОАС, мкмоль/л	$25,50 \pm 7,50^*$	$68,00 \pm 8,90$
СОД, нг/мл	$0,33 \pm 0,13^*$	$1,00 \pm 0,20$
ИЛ-1 β , пг/мл	$4,51 \pm 0,21^*$	$1,27 \pm 0,19$
ИЛ-6, пг/мл	$18,20 \pm 1,38^*$	$2,86 \pm 0,64$
ИЛ-8, пг/мл	$20,10 \pm 3,04^*$	$3,68 \pm 0,61$
ФНО- α , пг/мл	$26,60 \pm 0,73^*$	$4,67 \pm 0,95$
ИНФ- γ , пг/мл	$89,50 \pm 12,60^*$	$15,8 \pm 2,09$

Примечание: * — $p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых лиц.

Наличие у больных метаболического синдрома определяли на основе рекомендаций по ведению больных с метаболическим синдромом Минздрава России (2013) [9].

У больных изучались антропометрические, биохимические и иммунологические параметры крови. Для оценки наличия общего ожирения нами был использован индекс массы тела (ИМТ), абдоминального ожирения — окружность талии (ОТ). Уровень глюкозы в крови определяли энзиматическим ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Vitalab Flexor E (Нидерланды). Концентрацию в крови инсулина и лептина определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (DPC, США). Индекс НОМА-IR, как показатель инсулинорезистентности, рассчитывали по формуле D. Matthews (1985): $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак} / 22,5$ (в норме менее 2,77) [10]. Определение общей окислительной способности сыворотки крови (ООС), общей антиоксидантной способности сыворотки крови (ОАС), окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ок), супероксиддисмутазы (СОД), интерлейкинов (ИЛ) -1 β , -6, -8, интерферона-гамма

(ИНФ- γ) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) проводили энзиматическим методом на анализаторе ИФА-ридер «Униплан», «Пикон» (Россия).

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ Statistica 7.0. Для оценки силы корреляционной связи использовали шкалу Чеддока [11]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Длительность заболевания у пациентов варьировала в широких пределах от 5 до 36 лет, составляя в среднем $13,9 \pm 2,5$ года, причем у 62,4% больных длительность заболевания превышала 10 лет. Индекс PASI в среднем составил $15,53 \pm 0,46$ балла — средне-тяжелое течение.

Анализ антропометрических показателей (табл. 1) в двух группах обследованных лиц показал, что в контрольной группе значение индекса массы тела соответствовало нормальной массе тела — $23,80 \pm 0,97$ кг/м², а у пациентов с псориазом и МС — ожирению II степени — $37,7 \pm 2,37$ кг/м² (межгрупповые различия значимы при $p < 0,001$).

Как видно из табл. 1, в группе пациентов с псориазом и признаками

Таблица 2
Корреляции окружности талии с биохимическими и иммунологическими показателями крови у больных псориазом и МС

Корреляционные пары	Коэффициент Спирмана	p
Положительные корреляции		
ОТ & ИЛ-1	0,29	< 0,001
ОТ & лептин	0,27	< 0,001
ОТ & ООС	0,26	< 0,001
ОТ & ИНФ-γ	0,25	< 0,001
ОТ & ЛПНП-ок	0,24	< 0,001
ОТ & ИЛ-8	0,22	< 0,001
ОТ & ФНО-α	0,22	< 0,001
ОТ & ИЛ-4	0,21	< 0,001
ОТ & ИЛ-6	0,21	< 0,001
ОТ & инсулин	0,19	0,0014
ОТ & НОМА-IR	0,19	0,0016
ОТ & глюкоза крови	0,05	> 0,05
Отрицательные корреляции		
ОТ & СОД	-0,29	< 0,001
ОТ & ОАС	-0,22	< 0,001

Таблица 3
Корреляции индекса НОМА-IR с биохимическими и иммунологическими показателями крови у больных псориазом и МС

Корреляционные пары	Коэффициент Спирмана	p
Положительные корреляции		
НОМА & лептин	0,69	< 0,001
НОМА & ИЛ-8	0,68	< 0,001
НОМА & ЛПНП-ок	0,64	< 0,001
НОМА & ИЛ-1β	0,62	< 0,001
НОМА & ФНО-α	0,62	< 0,001
НОМА & ИНФ-γ	0,60	< 0,001
НОМА & ИЛ-6	0,55	< 0,001
НОМА & ООС	0,54	< 0,001
Отрицательные корреляции		
НОМА & ОАС	-0,61	< 0,001
НОМА & СОД	-0,61	< 0,001

МС значение показателя «окружность талии» составило $122,0 \pm 9,9$ см, что было на 36,5 % выше, чем у лиц контрольной группы — $77,5 \pm 3,2$ см ($p < 0,001$).

Важной особенностью больных псориазом с наличием признаков МС являлся высокий уровень лептина в крови (табл. 1), превышающий аналогичный показатель у лиц контрольной группы в четыре раза ($p < 0,001$).

Анализ параметров углеводного обмена у больных с распространенной

формой заболевания и МС показал (табл. 1), что у данной категории больных по сравнению с группой здоровых лиц регистрировались повышения в крови уровней глюкозы и инсулина соответственно в 1,4 и 2,1 раза ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Установлено, что значение индекса НОМА-IR, отражающего состояние инсулинорезистентности, у больных псориазом с МС составило $3,85 \pm 0,83$ ед., то есть в 3,0 раза превышало индекс НОМА-IR у здоровых лиц ($p <$

0,001), что указывает на состояние инсулинорезистентности у больных с псориазом и сопутствующим метаболическим синдромом (НОМА-IR > 2,77 ед.).

Изучение отдельных параметров системы перекисного окисления липидов показало, что значение такого интегрального показателя оксидативного потенциала, как общая окислительная способность сыворотки крови, у пациентов с распространенным псориазом и МС в 2,5 раза превышало значение данного показателя у здоровых лиц ($p < 0,001$).

Подобная динамика отмечалась по уровню в крови ЛПНП-ок, который у больных псориазом с МС был выше, чем в контрольной группе, в 2,3 раза ($p < 0,001$).

В табл. 1 дана сравнительная оценка состояния антиоксидантной системы крови у обследуемых пациентов и здоровых лиц, свидетельствующая о том, что общая антиоксидантная способность сыворотки крови в 2,7 раза и уровень супероксиддисмутазы крови в 3,0 раза были ниже по сравнению с аналогичными параметрами в контрольной группе ($p < 0,001$ для обоих показателей).

У всех пациентов проанализированы показатели системного воспаления, которые, как видно из табл. 1, значительно отличались от данных параметров в контрольной группе ($p < 0,001$ для всех показателей). Так, у больных псориазом с МС концентрация ИЛ-1β в крови была в 3,6 раза выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Сходные данные были получены в отношении других провоспалительных цитокинов — ИЛ-6 и ИЛ-8, уровни которых были выше, чем у здоровых лиц, соответственно в 6,4 и 5,5 раза ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Аналогично выглядели значения других провоспалительных цитокинов — ФНО-α и ИНФ-γ (табл. 1): у больных псориазом с проявлениями МС их уровни в крови в одинаковой степени — в 5,7 раза были повышены относительно контрольной группы ($p < 0,001$ для обоих показателей).

С помощью корреляционного анализа нами изучены связи основных параметров, характеризующих ме-

табалический синдром (окружность талии, как показатель абдоминального ожирения, и индекс НОМА-IR, отражающий состояние инсулинорезистентности), с рядом иммунно-оксидативных характеристик больных псориазом (табл. 2–4).

В табл. 2 представлены корреляционные связи окружности талии с клинико-лабораторными характеристиками пациентов. Отдельно приведены прямые и обратные корреляции, которые были ранжированы от максимальных до минимальных значений.

Установлено, что ОТ имеет слабую, но статистически значимую ($p < 0,001$) положительную связь с уровнями лептина крови, окисленных ЛПНП, общей оксидативной способностью крови, с уровнями циркулирующих цитокинов (ИЛ-1, -4, -6, -8, ФНО- α , ИНФ- γ), с уровнями инсулина крови ($p = 0,0014$) и индексом НОМА-IR ($p = 0,0016$). Отрицательные корреляции слабой силы, но статистически достоверные ($p < 0,001$), были найдены с состоянием антиоксидантной системы крови (ОАС крови, СОД).

В табл. 3 приведены связи индекса НОМА-IR с иммунно-оксидативными характеристиками пациентов.

Установлено, что индекс НОМА-IR имеет положительную корреляцию умеренной силы с уровнями лептина крови, провоспалительных цитокинов, показателями окислительного стресса (ЛПНП-ок, ООС крови). Отрицательная корреляция умеренной силы обнаружена с состоянием антиоксидантной системы крови (ОАС крови, СОД).

Обращает на себя внимание тесная прямая корреляция индекса НОМА-IR с уровнем лептина крови ($R = 0,69$; $p < 0,001$). Как показано на рис. 1, зависимость между данными параметрами можно описать уравнением линейной регрессии.

С учетом этих данных был проведен корреляционный анализ уровня лептина крови с комплексом изучаемых антропометрических и лабораторных характеристик пациентов с псориазом и метаболическим синдромом, результаты которого представлены в табл. 4.

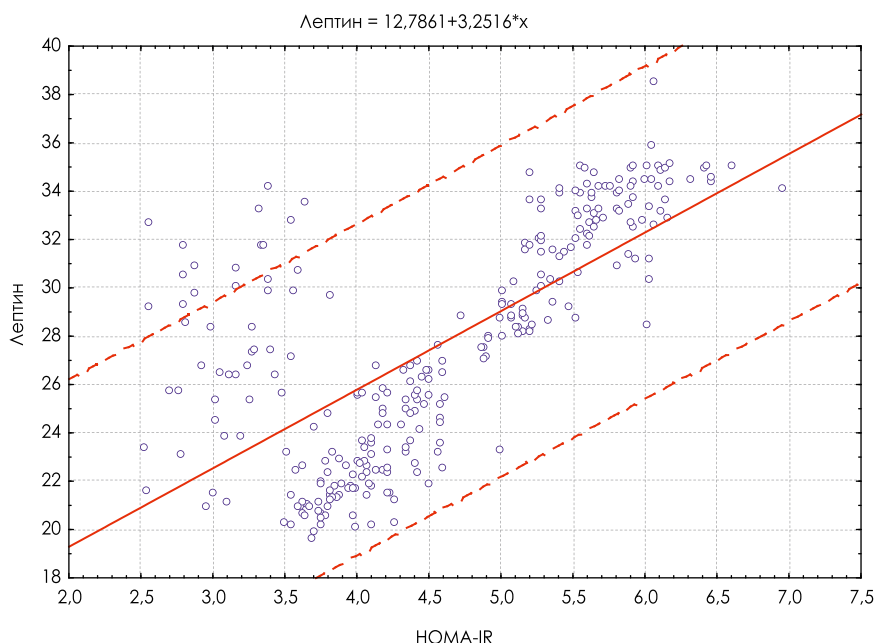


Рисунок 1. Зависимость между значениями индекса НОМА-IR и уровнем лептина крови.

Таблица 4
Корреляции уровня лептина с биохимическими и иммунологическими показателями крови у больных псориазом с МС

Корреляционные пары	Коэффициент Спирмана	p
Положительные корреляции		
Лептин & ИЛ-1	0,83	< 0,001
Лептин & ИЛ-8	0,82	< 0,001
Лептин & ЛПНП-ок	0,81	< 0,001
Лептин & ООС	0,77	< 0,001
Лептин & ИНФ- γ	0,77	< 0,001
Лептин & ФНО- α	0,75	< 0,001
Лептин & ИЛ-6	0,73	< 0,001
Лептин & НОМА-IR	0,69	< 0,001
Лептин & инсулин	0,67	< 0,001
Отрицательные корреляции		
Лептин & ОАС	-0,82	< 0,001
Лептин & СОД	-0,79	< 0,001
Лептин & глюкоза	-0,04	> 0,05

Как следует из приведенных в табл. 4 данных, уровень лептина крови имел сильную прямую корреляционную связь с провоспалительными цитокинами и показателями окислительного стресса (ООС крови, ЛПНП-ок). Умеренная прямая корреляция лептина крови наблюдалась с уровнем инсулина крови и индексом НОМА-IR. Сильная отрицательная корреляция уровня лептина крови установлена с показателями антиоксидантной системы (ОАС крови, СОД).

Обсуждение

На сегодняшний день влияние метаболического синдрома на течение псориаза изучено недостаточно. В ряде исследований показано, что с увеличением числа компонентов МС отмечается нарастание тяжести кожных проявлений псориаза [12, 13]. При этом у пациентов с псориазом отмечено повышение частоты развития артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и сахарного диабета. По данным некоторых

авторов, выраженность и тяжесть кожных проявлений псориаза увеличиваются по мере увеличения степени ожирения [14].

Накапливается все больше данных о том, что псориаз и метаболический синдром объединяет комплекс метаболических факторов, генетических предпосылок и патогенетических механизмов [5, 15], способных негативно повлиять на течение псориаза: инсулинорезистентность, дислипидемия, активация провоспалительных цитокинов, оксидативный стресс, эндокринные нарушения, аффективные расстройства [6, 16].

Согласно нашим данным присутствие у больных псориазом признаков метаболического синдрома сопровождается развитием оксидативного стресса и повышением активности иммунно-воспалительных механизмов, принимающих участие в развитии данного дерматоза, а также снижением активности антиоксидантных компенсаторных механизмов.

Полученные данные свидетельствуют о системном характере патофизиологических нарушений, выходящих далеко за рамки дерматологических изменений при псориазе. Особую выраженность и интенсивность указанные метаболические и иммунно-воспалительные нарушения приобретают при сочетании псориаза и метаболического синдрома.

Выводы

1. У больных распространенным псориазом при сочетании с метаболическим синдромом отмечаются абдоминальное ожирение, гиперлептинемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, высокий окислительный потенциал с повышением липидной пероксидации и снижением активности антиоксидантных систем крови, а также повышенная активность провоспалительных цитокинов.
2. Индекс НОМА-IR, отражающий тяжесть инсулинорезистентности, имеет прямую корреляционную положительную связь умеренной силы с уровнем лептина крови,

с уровнями циркулирующих цитокинов (-1β , -6 , -8 , ФНО- α , ИНФ- γ), окисленных липопротеинов низкой плотности и общей оксидативной способностью крови, отрицательные корреляции умеренной силы отмечены с уровнями ОАС крови и СОД.

3. У больных псориазом и МС установлена сильная корреляционная связь уровня лептина крови с активностью циркулирующих провоспалительных цитокинов, показателями окислительного стресса, умеренная с уровнем инсулина крови, индексом НОМА-IR, сильная отрицательная корреляция с показателями антиоксидантной системы (ОАС крови и СОД).
4. Установленные тесные корреляционные связи показателя инсулинорезистентности НОМА-IR и уровня лептина крови с окислительным потенциалом крови, активностью провоспалительных цитокинов, отрицательные корреляции с показателями антиоксидантной системы крови позволяют считать инсулинорезистентность и уровень лептина крови показателями, отражающими тяжесть патологического процесса при псориазе, протекающем на фоне метаболического синдрома.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, Ding J, Tejasvi T, Gudjonsson JE, Li Y, Weidinger S, Eberlein B, Gieger C, Wichmann HE, Kunz M, Ike R, Krueger GG, Bowcock AM, Mrowietz U, Lim HW, Voorhees JJ, Abecasis GR, Weichenthal M, Franke A, Rahman P, Gladman DD, Elder JT. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nature Genetics*. 2010;42:1000–1004. DOI: 10.1038/ng.693.
2. Знаменская Л. Ф., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012;5:20–29. Ссылка активна на 26.02.2018. elibrary.ru/item.asp?id=18398960.
3. Батыршина С. В., Садыкова Ф. Г. Коморбидные состояния у больных псориазом. *Практическая медицина*. 2014; 84 (8): 32–35. Ссылка активна на 26.02.2018. elibrary.ru/item.asp?id=22454552.

4. Griffiths C. E., Christophers E, Barker JN, Chalmers J. G., Chimenti S., Krueger G. G., Leonardi C., Menter A., Ortonne J.-P., Fry L. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *British Journal of Dermatology*. 2007; 156: 258–262. DOI: 10.1111/j.1365–2133.2006.07675.x.
5. Лыкова С. Г., Спицына А. В., Моржанева М. А. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017; 1: 93–98. Ссылка активна на 24.02.2018. elibrary.ru/item.asp?id=28922323.
6. Расин М. С. Хроническое воспаление, инсулинорезистентность, псориаз — что общего? *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016; (5): 20–24. DOI: 10.25208/0042–4609–2016–0–5–110–115.
7. Boehncke S. Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhop K. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *British Journal of Dermatology*. 2007; 157: 1249–1251. DOI: 10.1111/j.1365–2133.2007.08190.x.
8. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978; 157 (4): 238–244. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/357213.
9. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом Министерства здравоохранения Российской Федерации. — М., 2013. Ссылка активна на 26.02.2018. mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf.
10. Matthews D. R. Homeostasis model assessment (HOMA): insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 284: 412–419. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3899825.
11. Вашку П. Г., Пастер П. А., Сторожук О. П. Теория статистики: учебное пособие. — М.: Просвещение, 2001.
12. Kothiwala SK, Khanna N, Tandon N, Naik N, Sharma VK, Sharma S, Sreenivas V. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2016 Sep-Oct; 82 (5): 510–518. DOI: 10.4103/0378–6323.183638.
13. Uczniak S., Gerlicz Z. A., Kozłowska M, Kaszuba A. Presence of selected metabolic syndrome components in patients with psoriasis vulgaris. *Postepy Dermatologii i Alergologii*. 2016 Apr; 33 (2): 114–9. DOI: 10.5114/ada.2016.59153.
14. Liakou A. I., Zouboulis C. C. Links and risks associated with psoriasis and metabolic syndrome. *Psoriasis (Auckl)*. 2015. Nov 2; 5: 125–128. DOI: 10.2147/PTT.S54089.
15. Gisondi P., Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta dermatovenerologica Croatica*. 2010; 18: 297–304. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251450.
16. Chiriccozzì A, Raimondo A., Lembo S., Fausti F, Dini V, Costanzo A, Monfrecola G, Balato N, Ayala F, Romanelli M, Balato A. Cross-talk between skin inflammation and adipose tissue-derived products: pathogenic evidence linking psoriasis to increased adiposity. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016; 12 (12): 1299–1308. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1201423.

Для цитирования. Донцова Е. В., Олисова О. Ю., Рахманова В. А., Круглова Л. С. Псориаз и метаболический синдром: механизмы коморбидности // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология»*. — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 34–38.



Склероатрофический лихен вульвы и генитоуринарный синдром: вопросы диагностики и лечения

А. В. Игнатовский, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии¹

Н. Э. Агакишизде, клинический ординатор кафедры дерматовенерологии²

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

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

Vulvar scleroatrophic lichen and genitourinary syndrome: issues of diagnosis and treatment

A. V. Ignatovsky, N. E. Agakishizade

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье рассматриваются вопросы дифференцированного подхода к лечению генитоуринарного синдрома в менопаузе и склероатрофического лихена вульвы. Отмечается недостаточная информированность врачей в подходах к лечению склероатрофического лихена. Показана высокая эффективность топических кортикостероидов в терапии склероатрофического лихена, подчеркнута нецелесообразность применения в лечении топических препаратов эстриола.

Ключевые слова: склероатрофический лихен, генитоуринарный синдром, топические кортикостероиды, урогенитальная атрофия.

Summary

The article discusses issues of a differentiated approach to the treatment of genitourinary syndrome in menopause and scleroatrophic lichen of the vulva. There is a lack of awareness of doctors in approaches to the treatment of scleroatrophic lichen. The high efficacy of topical corticosteroids in the treatment of scleroatrophic lichen has been shown, the inexpediency of using it in the treatment of topical preparations of estriol has been emphasized.

Key words: scleroatrophic lichen, genitourinary syndrome, topical corticosteroids, urogenital atrophy.

Дерматозы аногенитальной области носят характер молчаливой эпидемии. Официальная регистрация этой группы заболеваний отсутствует, тогда как число пациентов, обращающихся на прием, неуклонно растет [1]. Трудности диагностики нередко обусловлены особенностью локализации кожного процесса, вместе с тем существуют и так называемые запрограммированные ошибки, обусловленные различиями в подходах к лечению некоторых нозологий, находящихся на стыке специальностей дерматовенерологии и гинекологии. Такое заболевание кожи, как склероатрофический лихен вульвы (САЛВ), при поражении кожи половых органов у женщин приводит их на консультацию к врачу-гинекологу, который принимает решение о тактике ведения самостоятельно и зачастую не направляет на консультацию к дерматовенерологу. Преобладание среди пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы женщин зрелого менопаузы и постменопаузы,

а также развитие атрофии в исходе заболевания привело к ошибочному мнению о роли дефицита эстрогенов как причины этого кожного заболевания и ассоциированию его с менопаузальными изменениями слизистой урогенитального тракта. Как следствие, назначаются топические препараты эстрогенов и системная менопаузальная терапия. Подобный подход не приносит результата и затягивает проведение адекватного лечения, кожный процесс при этом неуклонно прогрессирует. Следует отметить, что у женщин в менопаузе отмечается снижение в сыворотке крови не только эстрогенов, но и свободного тестостерона и андростендиона [2].

Мы провели опрос среди врачей акушеров-гинекологов (n = 112) относительно их тактики при обращении женщин с диагнозом «склероатрофический лихен вульвы». По результатам опроса установлено, что пациенток на консультацию к дерматологу направляют

лишь 36 % (n = 40) врачей, выполняют биопсию вульвы с целью подтверждения диагноза 28 % (n = 31), 82 % (n = 92) опрошенных врачей отметили, что в качестве препаратов первой линии для лечения САЛВ они назначают препараты эстриола, в 36 % (n = 40) — метилурациловую мазь. Большинство врачей 91 % (n = 102) считают доказанной патогенетическую связь между дефицитом эстрогенов в менопаузе и развитием САЛВ. Препараты топических кортикостероидов назначают лишь 18 % (n = 20), при этом они затруднились ответить, на какой срок следует назначать эту группу препаратов — продолжительность лечения кортикостероидами варьировала, по данным анкетирования, от 2 недель до 1 месяца. Альтернативные группы препаратов для лечения САЛВ (такролимус) применяют 6 % (n = 6) опрошенных. Необходимость диспансеризации пациенток с САЛВ отметили 85 % (n = 95) опрошенных.

С современных позиций следует различать склероатрофический лихен вульвы и менопаузальные изменения урогенитального тракта — генитоуринарный синдром в менопаузе (ГУСМ) (урогенитальная атрофия, стрессовое недержание мочи, рецидивирующие инфекции мочевого тракта, нейрогенный мочевой пузырь). Понимание различий в патологических процессах, приводящих к одному и тому же исходу — атрофии, является ключом к правильному выбору терапии.

Женские половые пути и нижние мочевые пути имеют общее эмбриональное происхождение, образуясь из урогенитального синуса, при этом как те, так и другие чувствительны к воздействию женских половых гормонов на протяжении всей жизни. Установлено, что эстрогены играют важную роль в функционировании нижних мочевых путей, а рецепторы эстрогенов и прогестерона были выявлены во влагалище, уретре, мочевом пузыре, мышцах тазового дна. Следовательно, терапия экзогенными эстрогенами может быть полезной при ведении пациенток с менопаузальными урогенитальными нарушениями. Препараты топических эстрогенов нашли применение и были эффективны в случаях вагинальной менопаузальной атрофии, но не было показано их эффективности при лечении САЛВ. В исследованиях было показано, что терапия эстрогенами снижает рН влагалища и способствует нивелированию микробиологических изменений, возникающих во влагалище после наступления менопаузы, восстановлению эпителия влагалища, устраняет дисфункцию нижних мочевых путей (стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь) [3]. Также установлено, что применение пероральных эстрогенов неэффективно для коррекции микробиологических изменений во влагалище у женщин в менопаузе (ОР: 1,08; 95 % ДИ: 0,88–1,33) и не способно улучшить урологические менопаузальные симптомы. В двух небольших исследованиях было обнаружено, что вагинальное применение эстрогенов снижало количество

эпизодов вагинальных инфекций в сравнении с плацебо вследствие положительного влияния на эпителий влагалища [4]. Последний мета-анализ по интравагинальному применению эстрогенов при урогенитальной атрофии был выполнен Кокрановской группой в 2003 году. Было включено 16 исследований с участием 2 129 женщин, где показано, что интравагинальное применение эстрогенов превосходит плацебо с точки зрения эффективности. [5]

В то же время, в отличие от генитоуринарного синдрома в менопаузе (ГУСМ), склероатрофический лихен рассматривают как кожное заболевание, которое поражает кожу половых органов, но никогда не вовлекает в процесс слизистую влагалища [6]. Этиология САЛВ до конца не установлена, но не отрицается его аутоиммунный характер. Известно, что кожа половых органов может поражаться не только у женщин, но и у девочек, а также мужчин. Нередко процесс может поражать и кожу туловища. Склероатрофический лихен может возникать в любом возрасте.

В международных руководствах по ведению пациенток со склероатрофическим лихеном препаратами первой линии являются топические кортикостероиды, альтернативными препаратами — ингибиторы кальциневрина [7]. Не рекомендуется применять для терапии САЛВ топические эстрогены, топический тестостерон, топический прогестерон. Опубликованы данные рандомизированных исследований, демонстрирующих отсутствие преимуществ в эффектах топических препаратов тестостерона и дигидротестостерона относительно лечения клобетазолом, а самостоятельное применение топического тестостерона после начального курса клобетазола, по данным авторов, привело к ухудшению симптомов.[2]

Также не было отмечено эффекта от применения 2-процентного крема прогестерона по сравнению с клобетазолом. В настоящее время ждут окончания исследования, где оценивалась эффективность 8-процентного крема прогестерона, на который возлагают некоторые надежды [2].

Наилучшие результаты получены при лечении топическими кортикостероидами и такролимусом [2, 7, 8, 9]. Описаны результаты нескольких исследований, в одном проводилось сравнение эффективности клобетазола пропионата 0,05 % и такролимус мази 0,1 % [11]. Наблюдаемую группу составили 55 женщин с верифицированным гистологическим методом САЛВ. Эффект от терапии более быстро наступал в группе получавших кортикостероид, однако к 12-й неделе терапии результаты были сравнимы в обеих группах. К концу исследования у 19 пациенток в группе такролимуса и у девяти в группе клобетазола все еще сохранялись признаки САЛВ. Относительно побочных эффектов группы были сравнимы, за исключением чувства жжения, которое было выражено несколько больше в группе применявших такролимус. В нескольких других исследованиях [12, 13] группу наблюдаемых составили мужчины, сравнивалась эффективность крема метилпреднизолона ацетонида 0,1 % и такролимус мази 0,1 %, оба препарата показали сравнимую эффективность в аспекте профилактики рецидивов. Многоцентровое исследование, включавшее 84 пациенток (49 женщин, 32 мужчины и 3 девочки), где мазь такролимус 0,1 % применялась дважды в день, показало, что улучшение симптомов было отмечено у 43 % после 24-й недели терапии и частичное разрешение клинических проявлений у 34 %. Развития злокачественного процесса не было отмечено ни у одного из наблюдаемых пациенток в течение 18 месяцев последующего наблюдения [14].

Заключение

Таким образом, как склероатрофический лихен в исходе одним из проявлений имеет атрофию кожи, так и менопаузальные изменения сопровождаются атрофией, однако в первом случае атрофические изменения никогда не вовлекают в патологический процесс слизистую влагалища, и, напротив, менопаузальные изменения слизистой влагалища не приводят к атрофии кожи области

вульвы (не путать с возрастной липодистрофией наружных половых органов!). Принципиальным образом различаются и подходы к лечению этих двух состояний: при САЛВ терапия должна начинаться с подавления аутоиммунных процессов в коже вульвы, а коррекция ГУСМ, с учетом их патогенетического эффекта, — с применения топических препаратов эстрогенов. Терапия должна соответствовать принципам доказательной медицины, а не базироваться на собственных предпочтениях врача, ибо затягивание адекватного лечения при ГУСМ приведет к неизбежному прогрессированию атрофических процессов и усугублению симптоматики как со стороны слизистой влагалища, так и прогрессированию урологических симптомов, тогда как при САЛВ это не только прогрессирование достаточно неприятных субъективных симптомов, но и риск малигнизации.

Список литературы

1. Честнова Т. Е., Андреева Н. А., Науменко Е. И. Склероатрофический лихен вульвы у девочек Мордовии. Распространенность. Этиопатогенез. Клинические проявления. Научный альманах., 2016. № 1–2 (15). С. 425–430.
2. British Associations of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis. *British journal of dermatology*. 2018. (178) pp. 839–853.
3. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:2, 109–150, DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
4. Rach D. D., Ward R. M., Senses T. V. et al. Society of Gynecology surgeons Systematic Review Group. Vaginal oestrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practis guidelines. *Int. Urogynecol J* 2015; 26: 3–13.
5. Cody D. J., Richardson K., Moehrer B., et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. Art. No: CD001405.
6. Christmann-Schmid C, Hediger M, Groger S et al. Vulvar lichen sclerosis in women is associated with lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 217–21.
7. Virgili A, Lauriola MM, Mantovani L, Corazza M. Vulvar lichen sclerosis: 11 Women treated with tacrolimus 0.1 % ointment. *Acta Dermato Venereol* 2007; 87: 69–72.
8. van Cranenburgh OD, Nijland SBW, Lindeboom R et al. Patients with lichen sclerosis experience moderate satisfaction with treatment and impairment of quality of life: results of a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1508–15.
9. Jones RW, Scurry J, Neill S et al. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosis in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 496.
10. Ebert AK, Rosch WH, Vogt T. Safety and tolerability of adjuvant topical tacrolimus treatment in boys with lichen sclerosis: a prospective phase 2 study. *Eur Urol* 2008; 54: 932–7.
11. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J (2014): A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% vs. topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 71: 84–91.
12. Kyriakou A, Patsialas C, Patsatsi A, Sotiriadis D. Treatment of male genital lichen sclerosis with clobetasol propionate and maintenance with either methylprednisolone aceponate or tacrolimus: a retrospective study. *J Dermatolog Treat* 2013 May 6.
13. Valdivielso-Ramos M, Bueno C, Hernandez JM. Significant improvement in extensive lichen sclerosis with tacrolimus ointment and PUVA. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 175–9.
14. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1021–8.

Для цитирования. Игнатовский А. В., Агакишизаде Н. Э. Склероатрофический лихен вульвы и генитоуринарный синдром: вопросы диагностики и лечения // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 39–41.



Сотрудничество о благо науки и пациентов

Медицинский научно-образовательный центр (университетская клиника МГУ), факультет фундаментальной медицины (ФФМ) МГУ имени М. В. Ломоносова и компания Siemens Healthineers пришли к соглашению о развитии совместной исследовательской деятельности для совершенствования диагностики наиболее важных и опасных болезней.

На основании подписанного соглашения руководство клиники и факультета намерено совместно с Siemens Healthineers развивать исследовательскую деятельность по комплексному применению современных методов лучевой диагностики в кардиологии, онкологии, урологии, неврологии и других областях клинической медицины. Научные работы будут направлены на усовершенствование диагностики наиболее распространенных и тяжелых заболеваний, внедрение в практическое здравоохранение результатов исследований и оптимизацию использования ресурсов отечественной системы здравоохранения.

Соглашение предусматривает организацию исследований в области лучевой диагностики на оборудовании Siemens Healthineers, а также использования рабочих станций Siemens Healthineers для специальной обработки и анализа диагностических изображений. Результаты совместных исследований могут быть применены для создания новых видов медицинского оборудования и компьютерных программ концерна Siemens.

Клинические и диагностические данные, полученные на установленном в МГУ оборудовании Siemens Healthineers и прошедшие обработку с помощью новейшего программного обеспечения рабочих станций Siemens Healthineers Syngo.Via, будут также использованы врачами университетской клиники при проведении программ обучения, направленных на повышение квалификации отечественных врачей.

Кроме этого, Siemens Healthineers предоставит в безвозмездное пользование университетской клинике МГУ

две новейшие рабочие станции Syngo.Via для проведения научных исследований и организации учебных курсов для врачей и студентов.

«Российская наука развивается с привлечением международного опыта, и этот процесс позволяет построить нам отличную научно-техническую базу для собственных прорывов и открытий. В этом поступательном движении важно инвестировать в человеческий капитал, выращивая опытные медицинские кадры, знакомые с лучшими наработками мировой технической мысли. Для нас, в частности, очень важно, что кафедрой и отделением лучевой диагностики руководит профессор Валентин Евгеньевич Синицын, президент Российского общества рентгенологов и радиологов, президент Европейского конгресса радиологов 2014 года. Мы рассчитываем, что он с коллективом своих сотрудников сможет вывести лучевую диагностику в нашем учреждении на мировой уровень. И в этом ключе партнерство с компанией Siemens Healthineers для нас важно», — отметил директор университетской клиники МГУ, академик РАН Армаис Камалов.

«Мы много лет сотрудничаем с Siemens Healthineers и высоко ценим профессионализм ее сотрудников и медицинскую технику, производимую компанией. Объединение усилий международного концерна, сотрудников факультета и университетской клиники, без сомнения, послужит на благо отечественной медицинской науки и образования, а также поможет пациентам», — сказал заведующий кафедрой лучевой диагностики ФФМ МГУ и руководитель отдела лучевой диагностики МНОЦ, профессор Валентин Синицын.



Клинико-эпидемиологическая картина сифилитической инфекции на современном этапе

А. А. Багирова, аспирант

К. М. Ломоносов, д.м.н., проф., врач высшей категории

Клиника кожных болезней имени В. А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Clinical and epidemiological picture of syphilitic infection at present stage

A. A. Bagirova, K. M. Lomonosov

Clinic for Skin Diseases n.a. V. A. Rakhmanov of First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Проведен статистический анализ заболеваемости сифилисом за период 2006–2017 гг. по Москве и региону: на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом отмечается увеличение заболеваемости таких тяжелых форм, как поздний нейросифилис и сифилис сердечно-сосудистой системы. В результате проведенного нами исследования 1600 историй болезни, находящихся в архиве, на стационарном и амбулаторном лечении в университетских клиниках г. Москвы, были выявлены специфические поражения со стороны тканей сердца, сосудов и нервной системы. В литературных источниках сравнительно малое количество описанных случаев сифилиса сердца объясняется тем обстоятельством, что прежде считали наиболее характерными для диагноза «сифилис сердца» только такие патолого-анатомические изменения, как гуммы, которые встречаются в сердце крайне редко и клинически обыкновенно не распознаются.

Ключевые слова: сифилис, патоморфоз, нейросифилис, кардиоваскулярный сифилис.

Summary

A statistical analysis of the syphilis incidence in Moscow and regions from 2006 to 2017 was carried out. Despite a decrease in the general syphilis incidence an increase in incidence of such severe forms as late neurosyphilis and cardiovascular syphilis was observed. We analyzed 1,600 archive case histories of inpatients and outpatients of the Sechenov University clinics in Moscow and identified the specific lesions in heart tissues, blood vessels and the nervous system. In literal data a relatively small number of cardiosyphilis cases was described. It can be explained by the fact that earlier only gummas, that are rarely to be located in the heart and difficult to be identified clinically, were considered to be the only specific pathological and anatomical changes for syphilis of the heart.

Key words: syphilis, pathomorphosis, neurosyphilis, cardiovascular syphilis.

Политика Российской Федерации в сфере здравоохранения, направленная на охрану здоровья населения от инфекций, передаваемых половым путем, в том числе сифилиса, является важной медико-социальной и современной проблемой дерматовенерологии. В 90-х годах XX столетия во всем мире и России отмечался значительный рост заболеваемости сифилисом, достигший пика в 1997 году, по данным ВОЗ. В настоящее время в течение года в мире регистрируется около 300 млн новых случаев наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, из которых около 12 млн приходится на сифилис [1].

Наиболее стремительно сифилис начал меняться в XX веке. М. В. Милич назвал его веком патоморфоза (1987). Сам термин «патоморфоз» — стойкое и существенное изменение свойств и про-

явлений болезни под воздействием факторов окружающей среды [2]. Естественному патоморфозу бледная трепонема подвергалась в течение многих столетий, из высококонтагиозной инфекции с острым торпидным течением в виде массовых вспышек превратившись в хроническое заболевание со стадийным течением [3].

Лечение ранних форм пенициллином предупреждало постэпидемическое развитие поздних форм, а употребление населением антибиотиков в связи с интеркуррентными болезнями — в том числе и активную диспансерную работу с массовыми скрининговыми мероприятиями. Последний подъем заболеваемости сифилисом пришелся на 1991 год, он возник на фоне полноценного специфического лечения, несмотря на это, отмечался подъем числа тяжелых форм нейросифилиса [4]. Связано это

с влиянием повышенного уровня солнечной активности, взаимодействием с другими ИППП по типу интерферирующей синтропии, также могло вызвать отягощенное или атипичное клиническое течение воздействие химиопрепаратов [5].

Проведенный нами анализ статистических данных по Москве и регионам основанный на федеральных отчетах различных уровней, показал, что заболеваемость сифилисом по Российской Федерации на 2017 год соответствовала показателю 14,7 случая на 100 тысяч человек, сократившись по сравнению с 2006 годом в 4,2 раза (в 2006 году — 62,3 случая). Заболеваемость первичным сифилисом составила 1 случай на 100 тысяч, что в 9,0 раза ниже аналогичного показателя 2006 год (9,1 на 100 тысяч). Заболеваемость вторичными формами сифилиса регистрировалась на уровне 3,5 случая

на 100 тысяч человек, снизившись в 6,4 раза по сравнению с 2006 годом (в 2006 году — 22,3 случая) [6].

Однако на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом отмечается увеличение заболеваемости таких тяжелых форм, как поздний нейросифилис (в 2006 году — 0,3; в 2017-м — 0,8 на 100 тысяч) и сифилис сердечно-сосудистой системы (в 2006 году — 0,01; в 2017-м — 0,08 на 100 тысяч человек). Поздний нейросифилис встречается в основном в возрастных группах 30–39 и 40 лет и старше, при этом частота болеющих мужчин в два раза выше, чем женщин [6, 7] (см. рис.).

Проведенный нами анализ 1 600 историй болезни, находящихся в архиве, на стационарном и амбулаторном лечении в университетских клиниках г. Москвы, позволил выявить, что особенно интенсивно проявляется специфическая патология в тканях сердца, сосудов, нервной системы и реже в тканях легких.

Сравнительно малое количество описанных случаев сифилиса сердца объясняется тем обстоятельством, что прежде считали наиболее характерными для диагноза «сифилис сердца» только такие патолого-анатомические изменения, например, гуммы, которые встречаются в сердце крайне редко и клинически обыкновенно не распознаются. Но это мнение было поколеблено целым рядом работ, которые неопровержимо доказали что сифилитический токсин может, помимо гумм, вызывать в сердечной мышце эндо- и перикарде, сердечных сосудах и в нервных сплетениях такие изменения, которые не отличаются резко ни макро-, ни микроскопически от изменений, вызванных другими причинами [8].

Уже сильное поражение желез и кожи указывает на раздражение сосудистого (кровеносного и лимфатического) аппарата. При сифилисе происходят токсико-химические изменения, чем объясняются легкая возбудимость и истощаемость сердечной мышцы. Между интенсивностью общей сифилитической инфекции и тяжестью заболевания сердца нет строгой пропорциональности, при тяжелых формах сифилиса

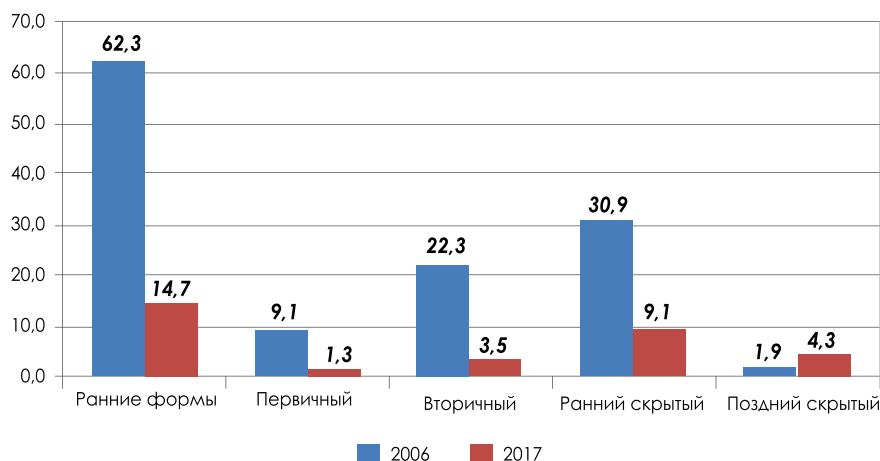


Рисунок. Динамика разных форм сифилиса в России.

сердечное заболевание может быть незначительным или наоборот [8, 9]. Предшествовавшее специфическое лечение благотворно влияло на сифилитическое заболевание сердца и даже могло предупредить и остановить его развитие.

Следует подчеркнуть крайнее разнообразие сердечно-сосудистых расстройств как во вторичном, так и третичном периоде, не забывая о возможном сочетании специфических заболеваний с неспецифическими и о более или менее постепенном переходе гумм и эндартериита в фиброзно-рубцовые изменения. Поражения сердца патолого-анатомически выражались гуммозными, склерогуммозными и склеротическими процессами, которые наблюдались изолированно и в самых различных сочетаниях. Сифилитическое поражение сердца и сосудов чаще манифестировало специфическим гуммозным миокардитом и сифилитическим мезаортитом. Подобно солитарным гуммам кожи, гуммозные пролифераты миокарда могли быть изолированными или не иметь вид диффузной гуммозной инфильтрации, нередко эти процессы сочетались. В основе гуммозного процесса находился первичный сифилитический узел, аналогичный туберкулезному. В центре расположена гигантская клетка, окруженная эпителиоидными клетками, а далее, более кнаружи, — лимфоцитами и плазмócитами. Типичная гумма состояла из слияния первичных узелков. В центре ее обычно распад

в виде аморфной казеозной массы и слой измененных клеток в разных стадиях перерождения, окруженный плазмócитами, эпителиоидными и гигантскими клетками. В одних случаях гуммы непосредственно включены в паренхиму сердечной мышцы, чаще они окружены фиброзным, более или менее толстым, иногда гиалинизированным кольцом. В дальнейшем гумма сердца распадалась или чаще склерозировалась, при этом распадающаяся центральная масса всасывалась, а на ее месте формировался рубец. Гуммы от милиарных до величины билиарного шара встречались то изолированно, то сливаясь между собой, нередко проникая под эндокард и перикард, вовлекая их в процесс. Чаще всего встречались гуммы левого желудочка. Очень большие гуммы суживали отверстия как аорты, так и легочной артерии, а при образовании рубцов могло наступать сужение артериального конуса или расширение двустворчатой заслонки. После перехода в рубец гуммы подвергались обызвествлению или даже окостенению, нередко вызывая полный перерыв Гиссовского пучка, приводить к типичному мезаортиту [5, 9].

Поражение сосудов не обязательно, но часто наблюдалось. Периартериит или перифлебит иногда приводил к образованию мелких некротических очагов, вокруг которых большое количество плазматических, круглых и гигантских клеток. Редким осложнением являлся разрыв задней сосочковой

мышцы двустворчатого клапана. Мелкие аневризмы венечных артерий также представляли собой редкое явление, из осложнений миокардита наблюдался сердечный перикардит, чаще неспецифический, в некоторых случаях со сращением сердечной сумки.

Симптоматика сифилитических поражений не имела специфических особенностей, влияние на миокард осуществлялось специфическим поражением миокарда либо токсико-инфекционным воздействием, либо за счет поражения коронарных сосудов, вследствие нарушений нейроэндокринной регуляции и обменных процессов в организме.

При гипертрофии миокарда наблюдались увеличение размеров сердца, ослабление сердечных тонов, боли разлитого характера. В нашем исследовании преобладали три варианта поражения: диффузный миокардит (аутоаллергического происхождения) — характерен для ранних стадий (чаще всего вторичной) сифилиса при наличии клинической картины поражения миокарда. Развитие его связано с непосредственным влиянием бледных трепонем на мышечные волокна миокарда. Гуммозный миокардит развивался в поздние периоды сифилиса, для него характерно образование клеточного инфильтрата, который располагался периваскулярно и в межучасточной ткани, гумма миокарда.

Более четкие данные в диагностике базировались на данных ЭКГ и серологических реакций, особенно важны показатели ИБ, ИФА и РПГА. Чаще, чем миокард, нами отмечалось поражение аорты — специфический мезаортит возникал у больных третичным сифилисом с давностью заболевания более 10 лет.

Аневризма аорты нередко не вызывала никаких субъективных явлений и обнаруживалась случайно, например, при рентгенологическом исследовании, но чаще имелись боли в области поражения — давящие, буравящие, жгучие, стучащие, иногда наступающие лишь при определенном поражении тела, в виде приступов либо непрерывные, не приуроченные к дневному или вечернему

времени, иногда неврологического характера. Боли могли носить характер межреберной невралгии и давать повод к неправильному диагнозу. Отмечена и поясничная анестезия [10]. Наблюдалась также корешковая боль там, где аневризма давила на грудные позвонки, мозговые явления в связи с нарушением мозгового кровообращения.

По нашим данным, особенность сифилитического аортита (СА) — его позднее развитие проявляется примерно через 4–20 лет от заражения; первые признаки аортита появлялись в 40–50 лет, СА чаще определялась у мужчин. В своем развитии СА зачастую касалась восходящего отдела аорты. Специфика поражения касалась аортальной стенки в районе *sinus valsalvae*. Этот участок аорты представляет собой устье коронарных сосудов сердца. Имеются случаи, при которых процесс переходил на клапаны аорты, приводя к аортальной недостаточности, как результат створки деформировались, проявляясь пульсацией шейных сосудов, одышкой, тошнотой, повышенной утомляемостью, выделением ржавой мокроты [10].

Диагностика нейросифилиса базируется на повышении уровня лейкоцитов в ликворе до 20 клеток в мкл и позитивном результате VDRL-теста ликвора, патогенез развития аналогичен поражению других органов, за мезенхимальным поражением следует паренхиматозное. К поздним паренхиматозным формам сифилиса относятся прогрессирующий паралич, спинная сухотка и их сочетание — табопаралич. Спинная сухотка — медленно прогрессирующее паренхиматозное дегенеративное заболевание, вовлекающее задние столбы (демиелинизирующий процесс) и задние корешки (воспалительные изменения и фиброз) спинного мозга [11, 12]. Утрата болевой чувствительности, снижение вибрационной чувствительности, периферических рефлексов, мышечно-суставного чувства и прогрессирующая сенситивная атаксия — все это являлось неврологическим проявлением данного заболевания [13]. До эры антибио-

тиков основным клиническим проявлением нейросифилиса являлась спинная сухотка. При васкулярном сифилисе мозга и сифилитической миелопатии наибольшие симптоматические отклонения в неврологическом статусе наблюдались именно при данных поражениях и проявлялись в виде поражения II, III, VII, VIII пары черепных нервов, пирамидального тракта (парезы, параличи), мозжечка (статиколокомоторная и динамическая атаксия), нарушений функций тазового дна (недержания мочи) [14, 15].

Прогрессирующий паралич обычно развивался спустя 20–30 лет после заражения и представлял собой хронический лобно-височный менингоэнцефалит с последующим снижением корковых функций, психические проявления которых проявлялись расстройством памяти, раздражительностью, головокружением, апатией, снижением или потерей интереса к личной жизни. Психические изменения могли мимикрировать под шизофрению, эйфорические мании, паранойю, токсические психозы или старческое слабоумие. Нами было отмечено, что поздние стадии заболевания, наблюдаемые преимущественно спустя пять лет от начала клинических проявлений, характеризовались деменцией, возможными эпилептическими приступами с последующим исходом в вегетативное состояние и смерть. Типичным нейropsychиатрическим проявлением нейросифилиса являются делирий, мания, галлюцинации или психоз, деменция и депрессия, представляя комплекс меняющихся клинических проявлений [16, 17, 18].

Редко, но встречалось поражение легочной ткани по типу сифилитического туберкулеза. Существует несколько классификаций, одна из которых делит болезнь на острое сифилитическое заболевание легких с повышением температуры, напоминающее острый туберкулез или острую туберкулезную бронхопневмонию с отдельными гуммами в легких или с диффузной инфильтрацией в них, медленно развивающееся поражение легких, напоминающее

обычный легочный туберкулез с развитием каверн; склерогуммозную или склеротическую форму, так называемый цирроз легких, иногда сопровождающийся расширением бронхов, иногда с плевритическими явлениями (Д. А. Бурмин) [8, 12]. Эти формы могли осложняться гангреной легких или присоединившимся туберкулезом. Сифилитические поражения легких нередко давали чрезвычайно сложную клиническую картину, чаще всего сопровождались одышкой, иногда кашлем и выделением мокроты слизисто-гнойного характера, но в большинстве случаев могли отсутствовать. Рассеянные гуммы не давали объективных явлений и нередко являлись случайной находкой при вскрытии. Иногда сопровождались развитием выпотного плеврита, отличительной особенностью которого являлось быстрое выздоровление под воздействием противосифилитической терапии [8, 11].

Таким образом, для решения проблемы своевременной диагностики необходимо в первую очередь вновь сформировать у врачей-кардиологов, кардиохирургов, терапевтов, неврологов, а также дерматовенерологов утраченную в последние годы настороженность в отношении возможности возникновения специфических поражений как нервной, так и сердечно-сосудистой системы у пациентов с впервые выявленным заболеванием, а также у обратившихся в прошлом по поводу сифилиса. Пациенты с поздними, скрытыми, серорезистентными и врожденными формами сифилиса, больные с отягощенным анамнезом (алкоголизм, заболевания внутренних органов, асоциальный образ жизни), должны вызывать особую настороженность в плане возможного вовлечения нервной системы в патологический процесс. Необходимо повышать и расширять санитарно-гигиеническую, просветительную работу среди населения с разъяснением опасности уклонения от серологического контроля при перенесенном сифилисе и необходимости проведения цереброспинальной пункции при подозрении

на нейросифилис. Для подтверждения специфичности когнитивного дефицита у больных с поздним паренхиматозным сифилисом нужно использовать магнитно-резонансную томографию, позволяющую выявить дегенеративно-дистрофические изменения в тканях мозга у больных с положительной реакцией на сифилис. Учитывать тот факт, что серологические реакции в спинной жидкости (ЦСЖ) больных поздним нейросифилисом не являются абсолютным диагностическим тестом и требуют проведения (ИБ, РПГА, ИФА) в ЦСЖ. Необходимо разработать общую систему базы данных, по каждому пациенту разделив ее по регионам, для четкого понимания тактики ведения пациента. Учитывая тот факт, что наиболее благоприятная картина по заболеваемости сифилисом в РФ отмечается по Москве, необходимо повысить и совершенствовать уровень знаний, обмен опытом, оценку качества предоставленной квалифицированной помощи, разработав рабочие программы и для регионов, сформировать алгоритм, стандартизировать выявляемость и методы лечения. Сделать доступной возможности телемедицины, дав региональным врачам получать профессиональные консультации от ведущих специалистов данной области для улучшения качества предоставления услуг. Таким образом, уменьшив показатель заболеваемости сифилисом как по Москве, так и по РФ в целом.

Список литературы

1. Потеев Н. Н., Фриго Н. В., Алмазова А. А., Лебедева Г. А. Эпидемиология сифилиса в современных условиях. Клиническая дерматология и венерология. 2016; 22–34.
2. Kent M. E. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management / M. E. Kent, F. Romanelli // *Ann. Pharmacother.* 2008; 42(2): 226–236.
3. Милич М. В. Эволюция сифилиса / Милич М. В. М.: Медицина. 1987; 160.
4. Хамидов Ш. А. Особенности эпидемиологии современного течения и лечения раннего приобретенного сифилиса. Вестник дерматологии и венерологии. 2004; (2): 5859.
5. Аковбян В. А., Прохоренков В. И. Болезни, передаваемые половым путем: уроки прошлого и взгляд в будущее. Вестник дерматологии и венерологии. 1995; (3): 16–19.

6. Кубанова А. А., Мелехина Л. Е., Кубанов А. А., Богданова Е. В. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006–2016 гг. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (5): 16–25.
7. Иванова М. А., Романова О. В. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации в период с 2006 по 2015 гг. Вестник последипломного медицинского образования. 2016; (3): 100.
8. Коган-Ясный, Виктор Моисеевич. Висцеральный сифилис. Ленинград: Практическая медицина, 1930; 232–545.
9. Лосева О. К., Залевская О. В., Гаганов Л. Е., Павлова Т. В. Клинический случай позднего кардиоваскулярного сифилиса со смертельным исходом. Клиническая дерматология и венерология. 2016; (4): 19–25.
10. Vaideeswar, P. Syphilitic aortitis: rearing of the ugly head. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2010; 53(4): 624–627.
11. Lair L., Naidech A. M. Modern neuropsychiatric presentation of neurosyphilis // *Neurol.* 2004; 63(7): 1331–1333.
12. Вислобоков А. В., Жучков С. А., Хмельницкий Р. А. Поздний нейросифилис — причина смерти. Вестник дерматологии и венерологии. — 2018; (1): 78–84.
13. Елисеев Ю. В. Нейросифилис у лиц пожилого возраста // Клиническая геронтология. 2012; (11): 66–70.
14. Елисеев Ю. В., Котов С. В., Котов А. С. Спинальная сухотка // Клиническая геронтология. 2014; (7): 32–34.
15. Yao Y., Huang E., Xie B., Cheng Y. Neurosyphilis presenting with psychotic symptoms and status epilepticus // *Neurol.* 2012; 33(1): 99–102.
16. Duffy J. D. General paralysis of the insane: neuropsychiatry's first challenge // *J. Neuropsych. Clin. Neurosci.* Spring 1995; 7(2): 243–249.
17. Hutto B. Syphilis in clinical psychiatry: a review. *Psychosomatics.* 2001; 42(6): 453–460.
18. Ferguson L. A., Vamado J. W. Syphilis: An old enemy still lurks. *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2006; 18(2): 4955.

Для цитирования. Багирова А. А., Ломоносов К. М. Клинико-эпидемиологическая картина сифилитической инфекции на современном этапе // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 42–45.



Эффективность антибиотика тетрациклинового ряда в терапии пиодермий с выраженным везикулезным компонентом

А. Б. Яковлев, к.м.н., доцент кафедры

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

Effectiveness of tetracycline antibiotic in treatment of pyoderma with pronounced vesicular component

A. B. Yakovlev

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

Резюме

Пиодермии — наиболее распространенные заболевания в практике дерматолога. В своем развитии пиодермический процесс проходит последовательные стадии, которые в конечном итоге завершаются гиперергическим воспалением. Клиническим проявлением этой стадии является везикула. Цель работы: изучение эффективности применения антибиотика тетрациклиновой группы миноциклина (Минолексин®) при пиодермиях, сопровождающихся выраженным везикулезным компонентом. Материалы и методы. Изучена эффективность миноциклина у 25 пациентов с различными нозологическими формами пиодермий. Выводы. Везикула является стадией гиперергического воспаления. Миноциклин оказывает не только антибактериальное, но и мягкое иммунорегулирующее действие, это способствует быстрому прекращению развития везикулезного компонента.

Ключевые слова: пиодермии, гиперергическое воспаление, везикулезный компонент, миноциклин.

Summary

Pyoderma is the most common disease in the practice of a dermatologist. In its development pyodermatic process takes place in consecutive stages that eventually culminate in hyperergic inflammation. The clinical manifestation of this stage is the vesicle. The purpose. To study the effectiveness of antibiotics tetracycline group of minocycline (Minolexin®) with pyoderma involving severe vesicular component. Materials and methods. The efficacy of minocycline in 25 patients with different nosological forms of pyoderma was studied. Conclusions. The vesicle is a stage of hyperergic inflammation. Minocycline has not only antibacterial, but also a mild immunoregulatory effect, it contributes to the rapid cessation of the development of the vesicular component.

Key words: pyoderma, hyperergic inflammation, vesicular component, minocycline.

Пиодермии — гнойничковые заболевания кожи (греч. *pyon* — гной, *derma* — кожа) [1]. Основные возбудители пиодермий — стафилококки и стрептококки. Другими возбудителями могут быть синегнойная палочка, микоплазмы, кишечная палочка, протей, микрококки, бартонеллы, *Afipia felis* (рис. 1); хорошо известны фолликулиты, вызываемые грибами родов *Candida*, *Malassezia* [2].

Классификация пиодермий

Гнойничковые заболевания кожи могут быть экзогенными и эндогенными. В последнем случае они могут быть результатом попадания в кожу бактерий, свойственных иным биотопам [3].

Другое деление пиодермий — на первичные и вторичные. Первичные возникают на визуально не измененной коже, вторичные представляют собой осложнения других дерматозов. Практически все такие дерматозы протекают с нарушением целостности кожи и снижением ее барьерной функции: атопический дерматит, экзема, трофические язвы, лучевая болезнь, иммунодефицитное состояние [3].

Транзитное носительство всевозможных бактерий на коже свойственно практически всем здоровым



Рисунок 1. Проявления острого фелиноза (болезнь «кошачьей царапины») у пациентки 38 лет, вызванного бактерией *Afipia felis*; сопутствующее заболевание — атопический дерматит средней тяжести. Фото А. Б. Яковлева.

людям. Причем видовой состав микроорганизмов постоянно меняется в силу действия различных экзогенных факторов [4]. Вслед за уменьшением количества комменсалов их место быстрее занимают патогенные микроорганизмы [5, 6].

Классификация пиодермий по глубине поражения [1, 2, 3]

	Поверхностные	Глубокие
Стафилодермии	- Остиофолликулит - Фолликулит - Сикоз - Везикулопустулез - Псевдофурункулез - Эпидемическая пузырчатка у новорожденных - Синдром стафилококковой ожоженной кожи (SSSS) и эксфолиативный дерматит Риттера - Синдром стафилококкового токсического шока	- Фурункул - Фурункулез - Карбункул - Абсцесс - Псевдофурункулез - Гидраденит
Стрептодермии	- Импетиго стрептококковое - Импетиго щелевидное - Паронихии - Стрептодермия папуло-эрозивная - Стрептодермия интертригинозная - Рожистое воспаление - Синдром стрептококкового токсического шока - Стрептодермия острая диффузная	- Целлюлит - Экзима вульгарная - Рупия
Стрепто-стафилодермии	Поверхностное импетиго вульгарное	—

Обсемененность кожи различными микроорганизмами зависит от возраста, индивидуальных особенностей кожи, поведенческих особенностей, традиций, условий жизни и других факторов [4, 6, 7].

Классификация пиодермий по возбудителю [1, 3]

Все пиодермии можно разделить на пять групп:

- стафилодермии — наиболее частые;
- стрептодермии;
- стрептостафилодермии — пиодермии, вызванные ассоциацией стафилококков и стрептококков;
- пиодермии, вызванные другими возбудителями;
- атипичные формы (генерализация, MRSA-пиодермия, микробная экзема, атипичное течение).

Наконец, пиодермии можно классифицировать по преобладающему морфологическому элементу сыпи. Тогда преобладающими будут пиодермии, проявляющиеся пустулами; реже будут наблюдаться везикулезные и папулезные пиодермии, еще реже — пиодермии, проявляющиеся эритемой: к последним можно отнести практически только рожистое воспаление [8]. Довольно часто в клинической практике мы встречаемся с пиодермиями, проявляющимися пузырьками и пузырями (эпидемическая пузырчатка новорожденных, буллезная рожа, буллезное импетиго) [9].



Рисунок 2. Везикулезные высыпания и эрозии у пациента 46 лет с атопическим дерматитом в стадии обострения, со склонностью к вторичному инфицированию.

Рассматривая пиодермии по морфологии высыпаний, следует помнить, что большую долю среди них составляют формы, при которых процесс развития сыпи проходит последовательно все фазы; их можно изобразить в виде цепочки событий «эритема — папула — везикула — пустула — пузырь — эрозия (язва) — корка». Последние две фазы (эрозия и корка) представляют собой уже вторичные морфологические элементы, а стадия полостных элементов «везикула — пустула — пузырь» представляет собой процесс на высоте своего развития, то есть полостной элемент — клинический признак гиперергического воспаления с массивной гибелью клеток эпидермиса в отличие от стадии эритемы (пятна) и папулы, при которых массивной гибели клеток еще нет, а есть стадия формирования реактивного инфильтрата [10].

Таким образом, везикула (пузырек) оказывается *первой фазой гиперергического воспаления* (рис. 2). С точки зрения патоморфологии, везикула — полостное образование размером до 5 мм, содержащее серозную или серозно-геморрагическую жидкость и располагающееся обычно на эритематозном основании [1]. При пиодермиях содержимое везикулы можно охарактеризовать как серозное или серозно-гнойное, а когда оно становится гнойным, то это уже пустула [3, 10].

Ниже приведем перечень нозологий из числа пиодермий, при которых везикула является либо существенным элементом сыпи, либо стадией патологического процесса.

Стафилококки вызывают преимущественно гнойное воспаление, стрептококки — серозное [11].

Стафилодермии [2, 3]. *Остиофолликулит, фурункул, карбункул* — стадия везикулы очень непродолжительная, составляет несколько часов, после чего формируется пустула; чем более выражена острота воспаления, тем короче период везикулы. Остиофолликулит — начальный элемент всех стафилодермий, представляет собой округлую фолликулярную пустулу размером 2–5 мм с гной-



Рисунок 3. Сикоз лобка и фурункулез у пациента 29 лет. Фото А.Б. Яковлева.



Рисунок 4. Стрептококковое импетиго Тильбери-Фокса с локализацией на лице у пациентки 32 лет на фоне подострого течения atopического дерматита. Фото А.Б. Яковлева.

ным содержимым. Стадия везикулы при этом настолько короткая, что обычно не фиксируется ни пациентом, ни врачом (рис. 3).

Исключение составляет *вульгарный сикоз*, при котором стадия везикулы существует до 24 часов и даже может быть обнаружена пациентом [1, 2].

Псевдофурункулез Фингера — множественные милиарные абсцессы у детей, представляющие собой воспаление устьев мерокриновых потовых желез, вызываемое *Staph. aureus*. Поскольку псевдофурункулез представляет собой заболевание в основном ослабленных, плохо ухоженных детей с повышенным потоотделением, он часто сочетается с остеофолликулитами [3, 12].

Везикулопустулез — форма стафилодермии, при которой везикулезная стадия и ее последующий переход в пустулезную проявляются особенно ярко [3, 12].

Другое название этой нозологии — перипорит [7]. Процесс представляет собой, как и псевдофурункулез, гнойное воспаление устьев мерокриновых потовых желез и наиболее часто встречается у новорожденных. Первичный элемент — везикула величиной с булавоч-

ную головку без венчика гиперемии, быстро эволюционирующая в пустулу, окруженную венчиком гиперемии с плотной крышкой. Высыпания наиболее часто локализуются на волосистой части головы и в складках кожи. Длительность заболевания при адекватном уходе и лечении — 7–10 суток [13].

Гидраденит — гнойное воспаление в начале апокриновой потовой, а затем и сальной железы. Высыпания локализуются в подмышечных впадинах, вокруг сосков, пупка, половых органов, заднего прохода. Острая фаза наблюдается редко и представляет собой болезненный дермальный узел величиной с горошину. Стадии везикулы при таком процессе клинически, как правило, не определяется [3, 14].

Эпидемическая пузырчатка новорожденных — стафилодермия, возникающая в первые 7–10 дней жизни ребенка. В самом начале процесса возникают небольшие пузырьки размером 2–3 мм беловатого цвета на фоне гиперемии. Крышка пузырька дряблая, экссудата мало. Однако в дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, пузыри увеличиваются в размерах, сливаются, расползаются по периферии вследствие акантолиза [3, 12]. Тяжесть заболевания пропорциональна площади поражения. Как видим, при этом процессе везикулезная стадия клинически довольно выражена и может даже представлять определенные диагностические трудности. Дифференцировать этот процесс следует от сифилитической пузырчатки и врожденного буллезного эпидермолиза [10, 15].

Стрептодермии — группа нозологий, общим возбудителем которых является зеленящий стрептококк. Возбудитель склонен вызывать поверхностное поражение кожи крупных складок, лица, молочных желез. Придатки кожи при этом не поражаются [2, 3].

Стрептококковое импетиго Тильбери-Фокса — стрептодермия, характеризующаяся высыпанием фликтен; фликтены — поверхностный пузырек с дряблой крышкой размером 2–5 мм, наполненный небольшим количеством серозного экссудата [8]. Основной особенностью этого процесса является выраженная склонность к периферическому росту и образованию обширных поверхностей поражения (рис. 4). При этом по периферии очагов по-прежнему продолжают появляться мелкие первичные везикулы. Эволюция фликтены занимает 3–4 суток: серозно-гнойное содержимое сохнет в корку, которая затем отпадает, и поверхностная эрозия быстро эпителизируется. Кроме кожи, процесс может поражать красную кайму губ, слизистую оболочку носа, рта, глаз [3, 13].

Буллезное стрептококковое импетиго возникает в результате прогрессирования импетиго Фокса, чаще на кистях, стопах, голених. Возникают напряженные пузыри с серозным содержимым размером до 1 см. Этот процесс в большей степени характеризует высокую вирулентность конкретного штамма стрептококка, чем иммунодефицитное состояние [15].

Поверхностная паронихия — поражение валика ногтя вследствие травматизации, особенно при привычке грызть ногти. В последнем случае может наблюдаться мокнутие [13].

Клиника. Кожа ногтевого валика отечна, гиперемирована, затем на этом месте образуется полостной элемент — везикула, а затем, при слиянии многих везикул, — пузырь с мутным содержанием, напряженной покрывкой. В отдельных случаях поражается весь валик. Часто при надавливании на валик из-под него выделяется капля гноя. Главный патоморфологический феномен, лежащий в основе формирования пузыря, — спонгиоз, а отдельных везикул — баллонизирующая дистрофия клеток в области поражения.

Стрептодермия острая диффузная (рис. 5). Часто встречается у взрослых. Обычно поражаются конечности при периодической травматизации, нарушении трофики [3, 16].

Клиника. Фликтены на конечностях имеют прочную покрывку, так как здесь более плотный роговой слой. Со временем они увеличиваются и сливаются, образуя диффузные очаги поражения.

При возникновении острой стрептодермии вокруг ран и язв ее именуют паратравматической, а в складках — интритригинозной (стрептококковая опрелость). Фликтены в складках склонны к периферическому росту, слиянию, образованию крупных поверхностных эрозий, окаймленных венчиком отслоившегося рогового слоя. В центре таких эрозий наблюдаются обильное мокнутие и серозные корки [17].

При снижении реактивности организма эрозии могут превратиться в язвы, осложниться лимфаденитом и лимфангитом.

Процесс сопровождается сенсibilизацией и экзematизацией.

Стрептодермия диффузная хроническая — развивается часто как неблагоприятный исход острой диффузной стрептодермии. Хроническим такой процесс можно считать при давности не менее трех месяцев, и длиться он может до полугода. Как самостоятельная нозологическая форма заболевание выделено М. Г. Мгебровым (1878–1940): при исследовании микрофлоры в 100 % случаев обнаруживался стафилококк и в 50 % случаев — β -гемолитический стрептококк [18].

Клиника. В области очагов поражения характерна синюшно-бурая инфильтрация, и на ее поверхности — множественные эрозии с полупрозрачными корочками (как пластины слюды). Контуры очагов фестончатые, с обрывками рогового слоя [17, 19].

Течение заболевания волнообразное с периодами неполных ремиссий и обострений. При обострении происходит усиление мокнутия, отека и гиперемии; свежие высыпания появляются преимущественно по периферии очага.

Заболевание часто сочетается с микробной экземой вследствие аллергической сенсibilизации. При обильном шелушении может потребоваться дифференциальный диагноз с псориазом [20].



Рисунок 5. Острая стрептодермия с везикуляцией у пациентки 20 лет. Фото А. Б. Яковлева.



Рисунок 6. Рожистое воспаление кожи правой голени с везикуляцией у пациента 79 лет на фоне декомпенсации сахарного диабета. Фото А. Б. Яковлева.

Рожистое воспаление кожи (РВК) — острое воспаление кожи. Возбудитель классической рожи — β -гемолитический *Streptococcus pyogenes* группы А; клинически сходные состояния могут вызывать *Staph. aureus* и *Haemophilus influenzae*, пневмококки. Основной контингент — дети до трех лет и пожилые [8, 17].

Клиника. Наиболее частая локализация поражений у взрослых — голени, верхние конечности, туловище, лицо; у детей — щеки, периорбитальная область, ВЧГ, шея, конечности [21]. Первичный элемент — разлитая эритема с характерно приподнятыми краями, четкими границами, неправильных очертаний («языки пламени»); размеры эритемы различны и без лечения сильно увеличиваются [8].

Очаг воспаления отечный, блестящий, горячий на ощупь, болезненный при пальпации. Температура повышается до гектических цифр (при локализации на лице может остаться субфебрильной). Симптомы интоксикации — головная боль, рвота [8, 22].

При неблагоприятном течении (или при промедлении с началом лечения) на поверхности очага могут образовываться пузыри, в дерме и ПЖК — абсцессы, некрозы (рис. 6).



Рисунок 7. Первичное стрептостафилококковое (вульгарное) импетиго на коже спины у пациента 25 лет. Очаг обильно смазан раствором бриллиантовой зелени, однако прогрессирование процесса продолжалось. Фото А. Б. Яковлева.

Мокнущие поражения при роже возникают при буллезных формах в результате вскрытия пузырей.

Лечение РВК проводят инфекционист, хирург, дерматолог. Постельный режим, госпитализация. Антибиотики в классическом варианте применяются преимущественно парентерально (пенициллины, цефалоспорины, клиндамицин и др.). Продолжительность антибиотикотерапии — 17–25 дней [12].

Стрептостафилококковое импетиго (вульгарное импетиго, ВИ) — наиболее часто встречающаяся форма импетиго, особенно у детей. Заболевание высококонтагиозно. В детских коллективах часто принимает характер эпидемической вспышки. ВИ часто осложняет течение зудящих дерматозов [12].

Клиника. Наиболее частая локализация — лицо, кисти, предплечья. Первичный элемент — везикула на гиперемизированном фоне с серозным содержимым (рис. 7). В содержимом обнаруживаются стрептококки и стафилококки. Покрышка пузырька тонкая, вялая, с венчиком эритемы. Содержимое пузырька становится гнойным в течение нескольких часов, в основании появляется инфильтрат. Затем пустула вскрывается, экссудат высыхает в «медовые» корки. Эти корки отторгаются на 5–7-й день, оставляя эпителизированную, слегка шелушащуюся поверхность. Очаги склонны к периферическому росту (рис. 6).

При вульгарном импетиго и импетиго Тильбери-Фокса серозно-гнойное отделяемое содержит огромное количество живых возбудителей.

Пиодермия шанкриформная (ПШФ) — заболевание бактериальной этиологии, клинически и по своему течению сильно напоминающее твердый шанкр при первичном сифилисе. Впервые описано Гоффманном (Hoffmann E., 1913).

Поражение локализуется либо генитально, либо экстрагенитально [20].

Клиника. Вначале на коже появляется пузырек, после вскрытия которого остается эрозия или язва, а в основании элемента всегда формируется плотный инфильтрат. Но если при сифилитическом шанкре сначала формируется твердый инфильтрат, а потом изъязвление, то при шанкриформной пиодермии инфильтрат формируется после эрозирования элемента. Язвочка покрывается геморрагической корочкой, после удаления корки обнажается язва с ровным красным дном. Отделяемое серозное. Обычно размеры элемента до 2 см.

Субъективных ощущений нет. Регионарные лимфоузлы плотные, безболезненные, подвижные [20].

В отделяемом язв обнаруживаются стафилококки и стрептококки.

Течение ПШФ быстрое, 2–3 недели, эрозия эпителизируется без рубца, язва заживает рубцом.

Большинство терапевтических схем и программ предполагают системное применение антибактериальных препаратов в лечении распространенных пиодермий, а также гнойничковых процессов, сопровождающихся формированием микробной сенсibilизации. В последнем случае большинство клиницистов отдают предпочтение антибиотикам тетрациклинового ряда либо отдельным макролидам [23].

Первые полусинтетические тетрациклины поступили на фармацевтический рынок в начале 1970-х годов, а действующее вещество миноциклин окончательно введено в клинические рекомендации стран Европейского союза в 2012 году [24].

Известно, что антибиотики тетрациклиновой группы обладают не только широким спектром антимикробной активности, но и рядом других свойств, благодаря которым они находят применение при дерматозах с комбинированным патогенезом [21].

К числу таких дерматозов относится, например, акне, в основе патогенеза которых лежит неконтролируемое размножение *Cutibacterium acnes* и *Staph. aureus* на фоне гиперпродукции кожного сала, снижения его антибактериальных свойств и застоя в выводных протоках сальных желез. Показано, что наряду с антибактериальным действием тетрациклины существенно снижают продукцию кожного сала и тем самым уменьшают образование новых комедонов. Данное свойство усиливается липофильностью тетрациклинов [24, 25].

Помимо этого тетрациклины обладают мягким иммуносупрессивным действием, и это свойство может быть использовано в терапии распространенных пиодермий с целью профилактики развития микробной сенсibilизации и развития везикулезных поражений — проявлений микробной экземы [26].

Противовоспалительный эффект тетрациклинов обусловлен не только антимикробным эффектом, но и прямым подавлением матриксных металлопротеиназ и 5-липоксигиназы [24, 27].

Из всех существующих групп антибиотиков сходный набор фармакодинамических характеристик имеется только у некоторых макролидов.

Отечественный препарат миноциклина Минолексин® поступил на Российский фармацевтический рынок в 2015 году и производится российской фармацевтической компанией АО «АВВА-РУС» [25, 28].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности применения антибиотика тетрациклиновой группы миноциклина (Минолексин®) при пиодермиях, сопровождающихся выраженным везикулезным компонентом.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 25 пациентов в возрасте от 9 до 22 лет, 11 — мужского и 14 — женского пола. Пациенты обращались к нам напрямую или по направлению других врачей.

Распределение по нозологиям: пациенты с вульгарной стрептостафилодермией (вульгарное импетиго) — 8 случаев, множественные остиофолликулиты и сикоз — 5, стрептококковое импетиго — 5, буллезное импетиго — 3, рожистое воспаление — 4.

Критерии исключения: чесотка, осложненная вторичной пиодермией, аллергические реакции в анамнезе на сульфаниламиды и антибиотики, язвенные поражения, поражения волосистой кожи.

Все пациенты получали комбинированную терапию в соответствии клиническими рекомендациями по лечению кожных заболеваний «Дерматовенерология 2015: болезни кожи...», системная антибиотикотерапия в обязательном порядке сочеталась с наружным антибактериальным и противовоспалительным лечением.

Все пациенты получали лечение препаратом Минолексин® в соответствии с классическими принципами антибиотикотерапии — правилом ударных доз: начальная доза препарата (взрослому или ребенку от 12 лет) составляет 200 мг с последующим приемом по 100 мг два раза в сутки (через каждые 12 часов) независимо от приема пищи.

Дизайн исследования

Все пациенты были разделены на две группы по гендерному признаку: группа А, мужчины (n = 11) и группа Б, женщины (n = 14).

Результаты исследования

Положительная клиническая динамика была получена в обеих группах. Однако в группе А кожный процесс в 4 из 11 случаев имел тенденцию к дальнейшему распространению — свежие пустулы продолжали появляться по периферии очагов, а в центре процесс завершался. Продолжительность лечения пациентов в этой группе составила от 8 до 15 дней. Отмечено, что у пациентов с вульгарной стрептостафилодермией и рожистым воспалением кожный процесс разрешался медленнее при локализации в области нижних конечностей и нижней части туловища (бедро, лобок).

Среди пациентов группы Б ни в одном случае не отмечено распространения патологического процесса за пределы первичного очага после начала комбинированной терапии.

Клинический эффект наблюдался уже через несколько часов от начала лечения, а общая продолжительность терапии составляла от 8 до 12 дней. В ходе исследования отмечено, что при вульгарном импетиго, возникшем на фоне обострения атопического дерматита, большую антимикробную и противовоспалительную активность проявляла комбинация системного Минолексина® с кремом и пудрой «бацитрацин + неомицин». Однако, в отличие от пациентов первой группы, с целью быстрого купирования вторично инфицированной экземы в 3 случаях из 14 (21,43%) были назначены инъекции системных кортикостероидов — раствор дексаметазона 1 мл (4 мг) внутримышечно, № 3.

Пациенты обеих групп переносили лечение миноциклином (Минолексин®) хорошо, ни в одном случае не потребовалась отмена препарата.

Выводы

1. Везикула — первичный элемент, клинически характеризующий начало гиперергической фазы воспаления, когда запускаются процессы баллонизирующей дистрофии кератиноцитов; в результате их массивной гибели и разрушения межклеточных мембран образуются микровезикулы. При слиянии нескольких микровезикул образуется клинически определяемая везикула; множество близко расположенных везикул образуют патоморфологическую картину спонгиоза.
2. Последующие клинические варианты развития везикулезного процесса:
 - ссыхание не вскрывшейся везикулы в корочку в результате завершения фазы гиперергического воспаления;
 - вскрытие множества везикул или спонгиозитического пузыря без присоединения вторичной инфекции, с формированием мокнущей эрозии;
 - помутнение содержимого везикул или спонгиозитического пузыря, превращение их в пустулы — это прогрессирование гиперергического воспаления, поддерживаемое присоединившейся инфекцией.
3. Лечебная тактика при дерматозах, протекающих со склонностью к везикуляции в результате первичного или вторичного инфицирования, должна быть направлена как на недопущение такого инфицирования (либо эрадикацию уже имеющегося возбудителя пиодермии), так и на некоторое смягчение активности иммунного ответа. Для решения этой задачи оптимальным является применение системных антибиотиков преимущественно тетрациклиновой группы либо некоторых макролидов.
4. Тетрациклиновый антибиотик миноциклин (Минолексин®) обладает как широким спектром противомикробной активности, так и свойством мягкой оптимизации врожденных механизмов иммунного ответа. Результатом этих эффектов является, с одной стороны, быстрое прекращение жизнедеятельности возбудителя, с другой стороны, прекращение каскада гиперергического воспаления и формирования новых везикул; это в конечном итоге обрывает прогрессирование пиодермии.

Рекомендации

Стандартная программа применения Минолексина® составляется в соответствии с классическими принципами антибиотикотерапии — правилом ударных доз: начальная доза препарата (взрослому или ребенку от 12 лет) составляет 200 мг с последующим приемом по 100 мг два раза в сутки (через каждые 12 часов) независимо от приема пищи [21, 28].

Продолжительность терапии в среднем составляет 7–10 дней. При первичных пиодермиях обычно курс длится 8–10 дней, при вторично инфицированных дерматозах — 10–14 дней.

В течение всего периода лечения антибиотиками в соответствии с классическими принципами антибиотикотерапии необходим параллельный прием противогрибковых препаратов (преимущественно азоловой или полиеновой группы) с целью профилактики вторичного кандидозного энтероколита [21, 23].

Список литературы

- Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. 2-е изд. М.: Медицинская литература, 2009. 672 с.
- Сергеев Ю.В. Будни дерматолога. М.: Студия МДВ, 2012. 668 с.
- Глухенький Б.Т., Делекторский В.В., Федоровская Р.Ф. Гнойничковые болезни кожи. Киев: Здоровья, 1983. 136 с.
- Meade E., Garvey M. Efficacy testing of novel chemical disinfectants on clinically relevant microbial pathogens. *American journal of infection control*. 2017 Aug 25. pii: S0196-6553(17)30854-4. doi: 10.1016/j.ajic.2017.07.001. PMID: 28847497.
- Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II / Коллектив авторов // Под ред. Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. М.: БИНОМ, 2010. 1152 с.
- Shukla S.K., Ye Z., Sandberg S., Reyes I., Fritsche T.R., Keifer M. The nasal microbiota of dairy farmers is more complex than oral microbiota, reflects occupational exposure, and provides competition for staphylococci. *PLoS One (Public Library of Science)*. 2017 Aug 29. Vol. 12. No 8: e0183898. doi: 10.1371/journal.pone.0183898. eCollection 2017. PMID: 2885057.
- Мурашкин Н.Н., Глузмина М.Н., Галустьян А.С. Гнойничковые поражения кожи в практике детского дерматолога: свежий взгляд на старую проблему. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008. № 4. С. 67–71.
- Яковлев А.Б., Липова Е.В., Глазко И.И. Рожа и рожеподобные целлюлиты. *Всероссийский междисциплинарный мед. журнал «Terra Medica»*. 2014. № 2. С. 22–29.
- Chiriac A., Murgu A., Coros M.F., Naznean A., Podoleanu C., Stolnicu S. Intertrigo caused by *Streptococcus pyogenes*. *The Journal of pediatrics*. 2017 May. Vol. 184. P. 230–231.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.060. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28237374.
- Дерматовенерология. Национальное руководство / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 896 с.
- Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб: Специальная литература, 1998. 592 с.
- Детская дерматология. Цветной атлас и справочник / Кей Шу Мей Кейн и др. Пер. с англ. под ред. О.Л. Иванова, А.Н. Львова. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний. 2011. 496 с.
- Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2005. Т. 7, № 3. С. 255–270.
- Арзуманян В.Г., Масюкова С.А., Гребенюк Д.В., Ильина И.В., Сергеев А.Ю., Алиева З.А., Артемьева Т.А., Бутовченко Л.М. Миноциклин и стафилококковая микробиота при акне. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016. № 4. С. 80–85.
- Pichler G., Pux C., Babeluk R., Hermann B., Stoiser E., et al. MRSA prevalence rates detected in a tertiary care hospital in Austria and successful treatment of MRSA positive patients applying a decontamination regime with octenidine. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*. 2017, Aug 28. doi: 10.1007/s10096-017-3095-4. PMID: 28849282.
- Масюкова С.А., Маркова О.Н., Устинов М.В. Особенности организации оказания медицинской помощи военнослужащим при микробной экземе // *ПМЖ*. 2005. № 16. С. 1090.
- Nepal S., Thomas S.L., Franklin R.C., Taylor K.A., Massey P.D. Systematic literature review to identify methods for treating and preventing bacterial skin infections in Indigenous children. *The Australasian journal of dermatology*. 2017 Jul 28. doi: 10.1111/ajd.12680. PMID: 2875261.
- Каламкрян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: «Айтастан», 1989. 568 с.
- Kalra M.G., Higgins K.E., Kinney B.S. Intertrigo and secondary skin infections. *American family physician*. 2014 Apr 1. Vol. 89. No 7. P. 569–573.
- Яковлев А.Б., Суворова К.Н., Тамразова О.Б., Аветикян С.С., Боровик В.З. К вопросу о дифференциальной диагностике рупиоидных поражений. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2006, № 3. С. 37–39.
- Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине. Пер. с англ. / Под ред. Ю.Л. Шевченко, В.И. Кулакова, П.М. Хаитова. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003. 1248 с.
- Kish T.D., Chang M.H., Fung H.B. Treatment of skin and soft tissue infections in the elderly: A review. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2010 Dec. Vol. 8. No.6. P. 485–513. doi: 10.1016/S1543-5946(10)80002-9. Review. PMID: 21356502.
- Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5 изд. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
- Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Антибиотики в терапии угревой болезни: проблема рационального выбора. *Эффективная фармако-терапия*. 2014. № 4. С. 4–10.
- Снарская Е.С., Минакова М.Э. Минолексин в этиотропной терапии хламидийной инфекции урогенитальной локализации. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. № 4. С. 58–64.
- Cecchi R., Bartoli L., Brunetti L., Pavesi M. Blastomycosis-like pyoderma in association with recurrent vesicular hand eczema: good response to acitretin. *Dermatology Online Journal*. 2011 Mar 15. Vol. 17. No. 3. P. 9.
- Blume C., Foerster S., Gilles S., Becker W.M., Ring J., Behrendt H., Petersen A., Traidl-Hoffmann C. Human epithelial cells of the respiratory tract and the skin differentially internalize grass pollen allergens. *The Journal of investigative dermatology* 2009 Aug. Vol. 129. No. 8. P. 1935–1944. doi: 10.1038/jid.2008.459.
- Минолексин: официальная инструкция по применению (для специалистов). URL: medi.ru/instrukciya/minoleksin_2335/

Для цитирования. Яковлев А.Б. Эффективность антибиотика тетрациклинового ряда в терапии пиодермий с выраженным везикулезным компонентом // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология»*. — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 46–52.



«Такеда» вырывается в лидеры мирового фармрынка

Компании «Такеда» и «Шайер» завершили слияние, в результате которого «Такеда» становится глобальной биофармацевтической компанией с фокусом на научные разработки. Благодаря объединению фирма с головным офисом в Японии займет лидирующие позиции на мировом фармацевтическом рынке.

«Такеда» расширила географическое присутствие и заняла лидирующие позиции в Японии и США. Теперь появилась возможность поставлять инновационные лекарственные средства более чем в 80 стран мира. Объединенная ком-

пания сможет обеспечить еще большее число пациентов по всему миру инновационными лекарственными средствами и новыми методами лечения.

Научно-исследовательская деятельность компании «Такеда» будет направлена на разработку новых препаратов в ряде терапевтических областей — онкологии, гастроэнтерологии, неврологии и лечении редких заболеваний, также целевые инвестиции будут осуществляться в разработку вакцин и препаратов плазмы крови человека.



Минолексин®

АНТИБИОТИК ИЗ ГРУППЫ ТЕТРАЦИКЛИНОВ



Рег. уд. № ЛП-001666



АО «ABBA PSC»
avva.com.ru
minoleksin.ru

121614, Россия, Москва,
ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9
Тел.: +7 (495) 956-75-54,
факс: +7 (495) 956-75-58

- Обладает высокой липофильностью и дерматотропностью, широким спектром антибактериальной активности¹
- Отвечает современным требованиям рациональной антибиотикотерапии в лечении различных клинических форм пиодермий¹
- Способ применения и дозы: Внутрь. Начальная доза 200 мг, в дальнейшем — по 100 мг каждые 12 часов (2 раза в сутки) от 7 до 10 дней^{1,2}

1 — Круглова Л.С., Яковлев А.Б., Стенько А.Г., Талыбова А.М. Системная антибиотикотерапия: эффективность Минолексина в лечении различных клинических форм пиодермий. // Клиническая дерматология и венерология. 2017; 6: 62-68.

2 — Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Минолексин®

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

В фокусе: Триакнеаль Эксперт / Клинанс Эксперт

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой

А. А. Колодий, соискатель кафедры

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

In focus: TriaAkneal Expert / Clinans Expert

L. S. Kruglova, A. A. Kolodiy

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

Резюме

Клиническая практика и многочисленные исследования показывают, что использование лечебной косметики с одной стороны помогает купировать, а в ряде случаев и предупредить развитие побочных эффектов лекарственных препаратов, с другой стороны, обладая определенной терапевтической активностью в отношении основных патогенетических звеньев акне, позволяет повысить эффективность лечебных мероприятий. Материалы и методы. Под наблюдением находилось 56 пациентов с акне легкой и средней степени тяжести (1-я группа), которые использовали дермокосметический крем Авен Клинанс Эксперт. 2-я группа — 52 пациента — в клинической картине у которых, помимо воспалительных и ретенционных элементов, отмечались рубцы постакне, использовали Авен Триакнеаль Эксперт эмульсию, регулирующую разглаживающую. Оценка эффективности проводилась с учетом клинических методов обследования: индекс IGA, индекс ДИКЖ, корнеометрия, себуметрия. Результаты. Количество пациентов с достигнутым эффектом IGA 0/1 в 1-й группе (n = 56) в сроки 6 месяцев составило 80,4 и 19,6 % соответственно, во 2-й группе (n = 52) в сроки 6 месяцев составило 34,6 и 65,4 % соответственно. К концу периода наблюдений в 1-й группе индекс ДИКЖ снизился на 95,2 %, во 2-й — на 79,9 %. Показатель себуметрии через 3 месяца терапии во всех группах снизился более чем на 25 %. При этом 100 % пациентов положительно оценивали переносимость лечения и не отмечали побочных эффектов. Выводы. Препарат Авен Клинанс Эксперт обладает антикомедогенным, себостатическим и противовоспалительным эффектами, что обуславливает высокую эффективность в отношении всех клинических симптомов акне и может быть рекомендован в качестве монотерапии при умеренной степени тяжести акне (ретенционные элементы и единичные воспалительные). Применение эмульсии Авен Триакнеаль Эксперт у пациентов с умеренной степенью тяжести акне и атрофическими рубцами постакне вызывает высокий терапевтический эффект за счет воздействия на основные патогенетические звенья патогенеза не только акне, но рубцовых деформаций постакне. Применение крема Авен Клинанс Эксперт / эмульсии Авен Триакнеаль эксперт в виде монотерапии в значительной степени повышает качество жизни пациентов с умеренной степенью тяжести акне или постакне.

Ключевые слова: акне, дермокосметика, крем Авен Клинанс Эксперт, Триакнеаль Эксперт эмульсия регулирующая разглаживающая, эффективность, комплаентность, качество жизни.

Summary

Clinical practice and numerous studies show that the use of medical cosmetics on the one hand helps to stop, and in some cases prevent the development of side effects of drugs, on the other hand, having a certain therapeutic activity against the main pathogenetic links of acne, improves the effectiveness of therapeutic measures. Materials and methods. Under observation there were 56 patients with mild to moderate severity (group 1), who used the derma cosmetic cream Aven Clinans Expert. Group 2 — 52 patients — in the clinical picture in which, in addition to inflammatory and retention elements, post-acne scars were noted, the Aven TriAkneal Expert emulsion regulating smoothing was used. Evaluation of the effectiveness was carried out taking into account the clinical examination methods: IGA index, DIQL index, corneometry, sebumetry. Results. The number of patients with achieved IGA 0/1 effect in group 1 (n = 56) at 6 months was 80.4 % and 19.6 %, respectively, in group 2 (n = 52) at 6 months was 34.6 % and 65.4 %, respectively. By the end of the observation period in group 1, the DIQL index decreased by 95.2 %, in group 2 — by 79.9 %. The rate of sebumetry after 3 months of therapy in all groups decreased by more than 25 %. At the same time, 100 % of patients positively evaluated the tolerability of treatment and did not report any side effects. Findings. Aven Clinans Expert has antikomedogenic, sebostatic and anti-inflammatory effects, which causes high effectiveness against all clinical symptoms of acne and can be recommended as a monotherapy with a moderate degree of severity of acne (retention elements and single inflammatory). The use of emulsion Aven TriAkneal expert in patients with moderate severity of acne and atrophic scars after acne causes a high therapeutic effect due to the impact on the main pathogenetic links of the pathogenesis of not only acne, but scar cicatricial deformities. The use of Aven Clinans Expert / emulsion cream Aven TriAkneal, an expert in monotherapy, greatly improves the quality of life of patients with moderate severity of acne / acne.

Key words: acne, dermocosmetics, cream Cleanance EXPERT, efficiency, TriAkneal Expert emulsion regulating smoothing, compliance, quality of life.

Введение

Акне (угри, обыкновенные угри, угревая болезнь) — мультифакторное генетически обусловленное заболевание сальных желез и волосяных фолликулов. Заболевание нередко протекает годами и приводит к формированию косметических дефектов в виде рубцов, что может служить

причиной социальной дезадаптации больных. Акне относится к хроническим воспалительным дерматозам и характеризуется образованием открытых или закрытых комедонов, воспалительных элементов в виде папул, пустул, узлов. Акне является одним из самых распространенных

кожных заболеваний и может возникать как в подростковом возрасте, так и наблюдаться у пациентов до 50 лет и старше, однако пик приходится, как правило, на возраст 12–18 лет [1]. У мужчин проявления акне возникают немного позднее и протекают тяжелее, при этом женщины стра-

дают данным заболеванием более длительное время. У большинства пациентов дерматоз протекает в виде легкой и средней степени тяжести, что подразумевает назначение лишь топической терапии [2, 3]. При этом аспекты психоэмоциональной составляющей остаются ведущими при выборе тактики ведения пациентов, поскольку у больных акне высок риск развития депрессии, тревожности и даже суицидальных идей или попыток. Следует отметить, что зачастую нет корреляции между снижением качества жизни и тяжестью заболевания, так, даже при легкой степени тяжести и наличии только ретенционных высыпаний пациенты могут испытывать большие проблемы в личной и социальной сфере [4]. Также данные литературы показывают, что наличие симптомо-комплекса постакне уже после разрешения воспалительных элементов является основным фактором неудовлетворенности терапией и снижения качества жизни у данной категории пациентов [2].

Основными звеньями патогенеза акне являются: гиперсекреция кожного сала с изменением качественного состава, фолликулярный гиперкератоз, гиперколонизация *Propionibacterium acnes* (возможно определенного фенотипа) и воспаление с участием врожденного и приобретенного иммунитета [2, 5]. Как правило, фоном для развития акне является гиперпродукция кожного сала. В увеличенном объеме кожного сала отмечается снижение концентрации незаменимой α -линоленовой кислоты, которая отвечает за дифференцировку кератиноцитов протока сально-волосяного фолликула и увеличение экспрессии фермента трансглутаминазы. Это способствует нарушению пролиферации и десквамацией эпителия и вызывает фолликулярный гиперкератоз с обтурацией протока сально-волосяного фолликула. Повышенная секреция липидов на фоне нарушенного оттока создает благоприятные условия для гиперколонизации *P. Acnes*, которые продуцируют хемоаттрактивные субстанции, стимулирующие направленную миграцию лимфо-

цитов и локальную гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (преимущественно ИЛ 1α , 1β и 8; ФНО- α). В дальнейшем в результате микроперфорации фолликулярного барьера формируется воспалительный инфильтрат [1, 2, 5].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями по ведению больных с акне необходимо учитывать следующие факторы: степень тяжести (назначение топической и системной терапии), неэффективность лечения (смена тактики ведения), влияние заболевания на повседневное функционирование, использование дерматокосметики [8]. При этом особое внимание должно быть привлечено к таким составляющим терапии, как качество жизни и комплаентность пациентов, улучшение первого является целью, а комплаенс в значительной степени обуславливает эффективность самого лечения. Несмотря на то что при акне отмечается значительное снижение качества жизни, больные зачастую не следуют рекомендациям врача. Основными причинами, по которым пациенты не выполняют назначения, являются: назначение большого количества препаратов (три и более), прогнозируемые побочные эффекты, преимущественно ретиноидов, и недостаточно быстрый видимый эффект [8]. Необходимо учитывать, что у большого числа пациентов даже легкая и средне-тяжелая степень акне может привести к образованию атрофических рубцов, поэтому крайне важно как можно раньше начать эффективную терапию.

Клиническая практика и многочисленные исследования показывают, что использование лечебной косметики, с одной стороны, помогает купировать, а в ряде случаев и предупредить развитие побочных эффектов лекарственных препаратов, с другой стороны, обладая определенной терапевтической активностью в отношении основных патогенетических звеньев акне, позволяет повысить эффективность лечебных мероприятий. В полной мере это относится к дерматокосметическому средству Авен Клинанс Эксперт (Cleanance EXPERT), действие ко-

торого направлено на снижение выработки кожного сала, подавление роста *P. acnes*, что в совокупности с кератолитическим эффектом позволяет воздействовать на три основных звена патогенеза акне. Крем Авен Клинанс Эксперт обладает уникальной SMART-формулой, включающей три инновационных запатентованных ингредиента (лаборатория Avene): Монолаурин® — эффективно регулирует выработку кожного сала; Экспрессин® — активный компонент с выраженным кератолитическим действием, уменьшает количество комедонов и выраженность воспаления (в концентрации 1 % его действие эффективнее 6 %-ной гликолевой кислоты) и Диоленил® — напрямую воздействующий на *P. acnes* (избирательно активен в отношении *P. acnes*, обеспечивая тем самым высокий уровень переносимости).

Как описывалось выше, важным аспектом является профилактика и лечение рубцов постакне. Дерматокосметическое средство Авен Триакнеаль Эксперт эмульсия регулирующая разглаживающая разработана специально для проблемной кожи с акне средней степени тяжести, а также для коррекции рубцов постакне. Эмульсия Триакнеаль Эксперт содержит активные ингредиенты, оказывающие комплексное воздействие на проблемную кожу с акне: Диоленил®, Экспрессин®, ретинальдегид ограничивает появление новых воспалительных элементов и предотвращает появление рубцов постакне; термальная вода Avène Diolényl® устраняет воспаления, оказывает антибактериальное действие.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 56 пациентов с акне легкой и средней степени тяжести (1-я группа), которые использовали дерматокосметический крем Авен Клинанс Эксперт (Cleanance Expert). 2-я группа — 52 пациента — в клинической картине у которых, помимо воспалительных и ретенционных элементов, отмечались рубцы постакне, использовали Авен Триакнеаль Эксперт эмульсия (TriAcneal Expert).

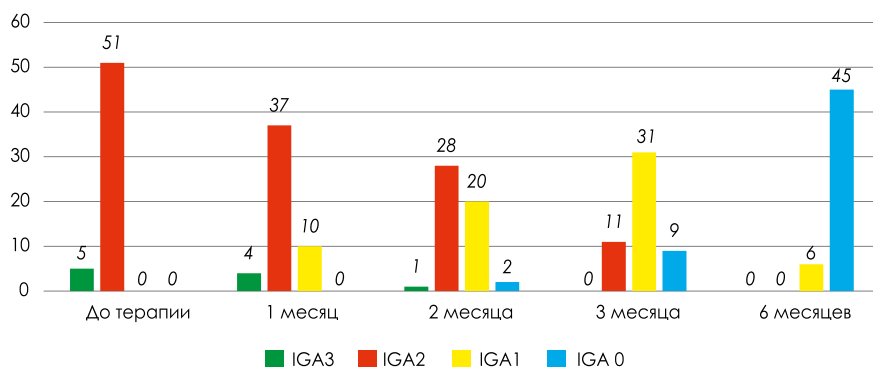


Рисунок 1. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов с акне (1-я группа) с учетом IGA на фоне применения крема Авен Клинанс Эксперт.

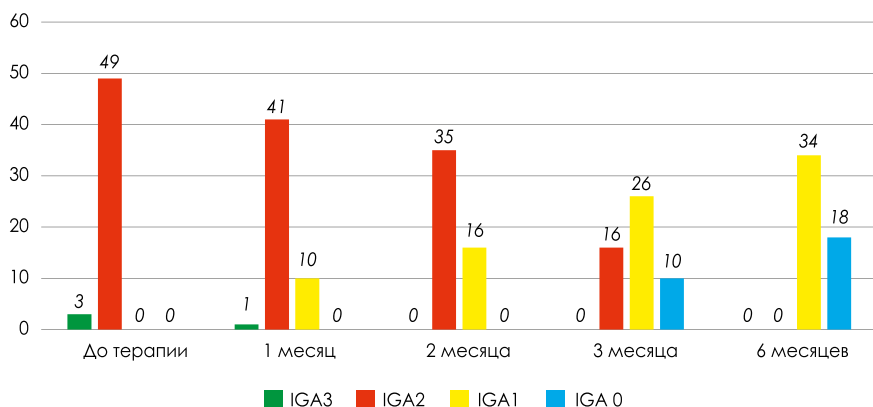


Рисунок 2. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов с акне и постакне (2-я группа) с учетом IGA на фоне применения Авен Триакнеаль Эксперт эмульсии.

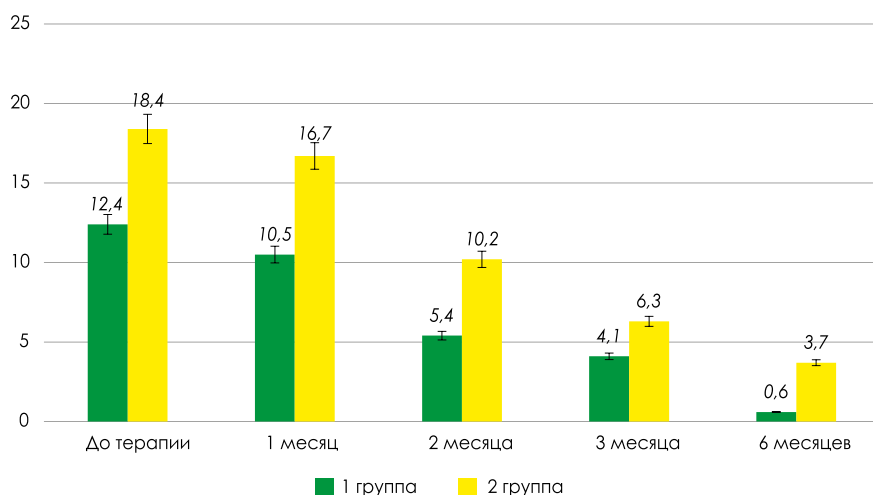


Рисунок 3. Данные динамики индекса ДИКЖ (баллы) у пациентов с акне и постакне на фоне применения крема Авен Клинанс Эксперт и Авен Триакнеаль Эксперт эмульсии.

Критерии включения в исследование: возраст от 12 до 25 лет; установленный диагноз «акне легкой и средней степени тяжести»: наличие не менее 10 ретенционных и не более 5 воспалительных элементов для 1-й группы, а также наличие атрофических рубцов постакне для

2-й группы; готовность пациента следовать инструкциям врача (высокая комплаентность); ограничение инсоляции (использование фотозащитных средств с SPF30 и более). Критерии не включения: низкая комплаентность пациентов; участие в другом исследовании.

В исследование было включено 108 пациентов, среди них 62,03 % — женщины. Средний возраст пациентов составил $18,9 \pm 2,8$ года. У 29,62 % пациентов отмечался отягощенный семейный анамнез в отношении рубцов постакне.

На момент обращения большая часть пациентов (92 %) уже получали различное лечение: системное (ретиноиды, антибиотики, контрацептивы) и (или) наружное (ретиноиды бензоил пероксид, антибиотики, азелоиновая кислота, комбинированные препараты), соответствующее степени тяжести акне. На визите D1 проводилось распределение пациентов на две группы в зависимости от отсутствия / наличия атрофических рубцов постакне и назначено в 1-й группе дермокосметическое средство Авен Клинанс Эксперт, во 2-й группе — Дермокосметическое средство Авен Триакнеаль Эксперт эмульсия регулирующая разглаживающая.

Оценка эффективности использования дермокосметических средств проводилась с учетом клинических методов обследования: индексов IGA (Investigators Global Assessment), ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни) и специальных методов — корнеометрии (Corneometer® CM 825, Courage & Khazaka), себуметрии (Sebumeter® SM 815, Courage & Khazaka). За показатели нормы принимались значения у лиц, сопоставимых по возрасту, без кожных высыпаний. Конечными точками в исследовании были: 1, 2, 3, 6 месяцев.

Цифровые данные клинических и специальных методов исследования заносятся в Excel-таблицы и обрабатывались с помощью программы Statistica 10 (MS Office Excel 2010). Значения количественных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде процентов. В случаях нормального распределения для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента.

Таблица 1

Изменения показателей себуметрии на фоне применения крема Авен Клинанс Эксперт и Авен Триакнеаль Эксперт эмульсии

Группа / норма	До лечения	1 месяц / динамика	2 месяца / динамика	3 месяца / динамика	Окончание терапии 6 месяцев / динамика
1-я группа / 49,2 ± 4,9	89,1 ± 8,6*	68,5 ± 5,3**/ -23,1%	60,2 ± 4,7**/ -32,4%	51,3 ± 6,2**/ -42,4%	49,4 ± 6,1**/ -44,5%
2-я группа / 49,2 ± 4,9	74,3 ± 6,7*	63,6 ± 5,7**/ -14,1%	55,4 ± 5,3**/ -25,1%	50,2 ± 5,3**/ -32,2%	50,3 ± 4,9**/ -32,1%

Примечание: * — сравнение с нормой при $p < 0,01$; ** — сравнение с показателями до терапии при $p < 0,01$.

Таблица 2

Изменения показателей корнеометрии на фоне применения крема Авен Клинанс Эксперт и Авен Триакнеаль Эксперт эмульсии

Группа / норма	До лечения	Показатель 1 месяц / динамика	Показатель 2 месяца / динамика	Показатель 3 месяца / динамика	Показатель 6 месяцев / динамика
1-я группа / 66,7 ± 5,9	51,32,4	61,2 ± 2,7**/ 15,9%	69,3 ± 2,3**/ 25,9%	70,8 ± 3,1**/ 27,7%	71,1 ± 3,2 / 27,8%
2-я группа / 66,7 ± 5,9	50,7 ± 1,9	59,5 ± 2,3**/ 14,8%	63,4 ± 2,5**/ 20,0%	71,0 ± 2,2**/ 28,6%	72,3 ± 3,1 / 29,9%

Примечание: * — сравнение с нормой при $p < 0,05$; ** — сравнение с показателями до терапии при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Оценка эффективности проводилась с учетом воспалительных элементов (папулы, пустулы), ретенционных элементов (открытые и закрытые комедоны), для 2-й группы дополнительно учитывались рубцы постакне. Количество пациентов с достигнутым эффектом IGA 0/1 в 1-й группе ($n = 56$) в сроки 6 месяцев составило 80,4 и 19,6% соответственно (рис. 1). Таким образом, у пациентов с легким и средне-тяжелым течением акне достижение чистой кожи (IGA 0) и почти чистой кожи (IGA1) было достигнуто у 100% пациентов.

Количество пациентов с достигнутым эффектом IGA 0/1 во 2-й группе ($n = 52$) в сроки 6 месяцев составило 34,6 и 65,4% соответственно (рис. 2). Таким образом, у пациентов с легким и средне-тяжелым течением акне и симптомами постакне достижение чистой кожи (IGA 0) и почти чистой кожи (IGA1) было достигнуто у 100% пациентов.

До терапии наиболее выраженное негативное влияние заболевания на качество жизни было отмечено во 2-й группе (пациенты с симптомами постакне) — $18,4 \pm 1,8$ балла, у пациентов 1-й группы индекс ДИКЖ составил $12,5 \pm 2,7$ балла. К концу периода наблюдений в 1-й группе индекс ДИКЖ снизился на 95,2%, во 2-й группе —

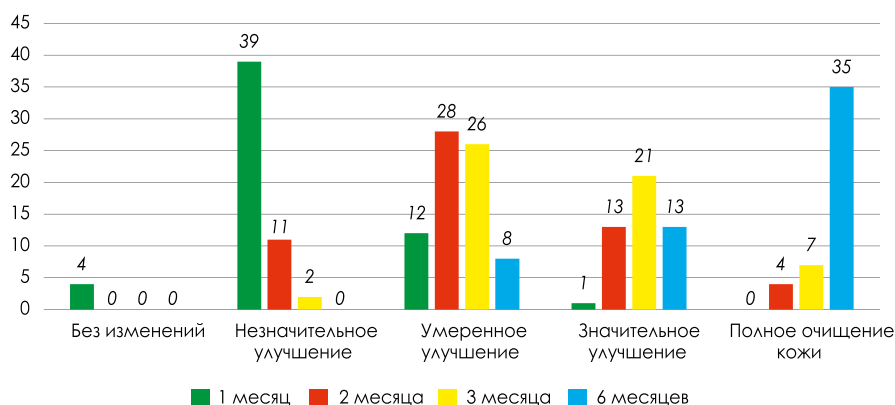


Рисунок 4. Показатель общей «удовлетворенности» проводимым лечением после лечения (6 месяцев), включающего применение крема Авен Клинанс Эксперт, по данным анкетирования пациентов 1-й группы.

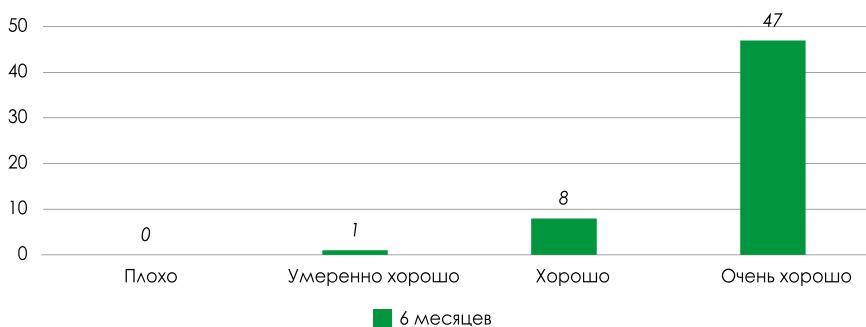


Рисунок 5. Показатель общей переносимости проводимого лечения, включающего применение крема Авен Клинанс Эксперт, по данным анкетирования пациентов 1-й группы.

на 79,9% и составил $0,6 \pm 0,2$ и $3,7 \pm 0,4$ балла ($p < 0,01$) соответственно (рис. 3).

Основным звеном патогенеза акне является гиперпродукция кожного сала. В работе проводилась оценка показателя себуметрии (табл. 1).

Достоверно значимая динамика в 1-й и 2-й группах была получена уже через месяц терапии ($p < 0,01$). Через 3 месяца терапии во всех группах динамика составила более 25%, а значения соответствовали норме.

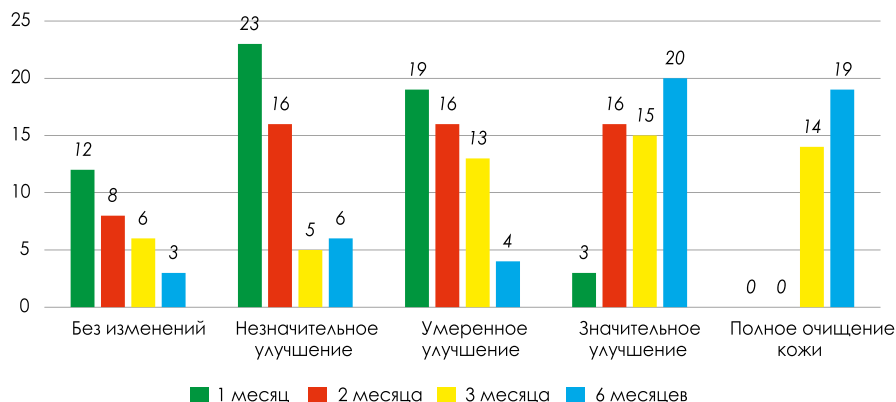


Рисунок 6. Показатель общей удовлетворенности проводимым лечением после лечения (6 месяцев), включающего применение Авен Триакнеаль Эксперт эмульсии, по данным анкетирования пациентов 2-й группы.

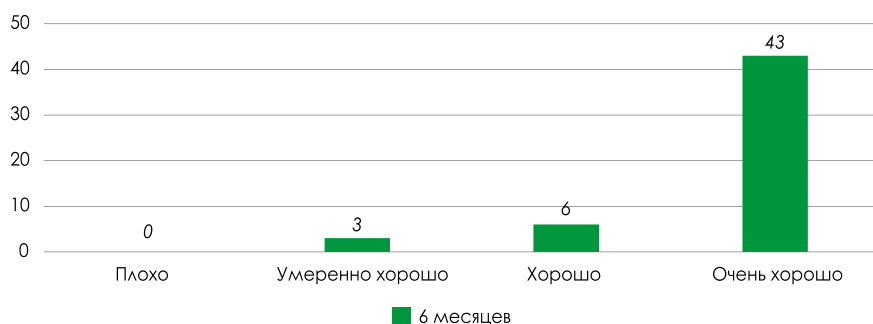


Рисунок 7. Показатель общей переносимости проводимого лечения, включающего применение Авен Триакнеаль Эксперт эмульсии, по данным анкетирования пациентов 2-й группы.

У находившихся под наблюдением пациентов увлажненность кожи до терапии была снижена (возможно, это было обусловлено предшествующей системной или топической терапией, включающей ретиноиды). Восстановление увлажненности отмечалось уже через 1 месяц терапии и к концу лечения соответствовало норме (табл. 2).

Общая оценка пациентами удовлетворенности комплексного лечения показала, что подавляющее большинство (85,7%) отметили полное исчезновение элементов акне или значительное улучшение (рис. 4). При этом 100% пациентов положительно оценивали переносимость комплексного лечения и не отмечали побочных эффектов от применения крема Авен Клинанс Эксперт (рис. 5).

Общая оценка пациентами удовлетворенности комплексного лечения показала, что подавляющее большинство (75%) отметили полное исчезновение элементов

акне / постакне или значительное улучшение (рис. 6). При этом 100% пациентов положительно оценивали переносимость комплексного лечения и не отмечали побочных эффектов от применения крема Авен Триакнеаль Эксперт эмульсии (рис. 7).

Выводы

Препарат Авен Клинанс Эксперт обладает антикомедогенным, себостатическим и противовоспалительным эффектами, что обуславливает высокую эффективность в отношении всех клинических симптомов акне и может быть рекомендован в качестве монотерапии при умеренной степени тяжести акне (ретенционные элементы и единичные воспалительные).

Применение эмульсии Авен Триакнеаль Эксперт у пациентов с умеренной степенью тяжести акне и атрофическими рубцами постакне вызывает высокий терапевтический эффект за счет воздействия на основ-

ные патогенетические звенья патогенеза не только акне, но рубцовых деформаций постакне.

Применение крема Авен Клинанс Эксперт / эмульсии Авен Триакнеаль Эксперт в виде монотерапии в значительной степени повышает качество жизни пациентов с умеренной степенью тяжести акне / постакне.

Использование крема Авен Клинанс Эксперт / эмульсии Авен Триакнеаль Эксперт не вызывает каких-либо побочных эффектов, хорошо переносится, что положительно сказывается на комплаенсе пациентов.

Список литературы

1. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2016;55: 518–523.
2. Акне и розацеа / Под ред. Н.Н. Потеева. М.: Бином 2007; 216с.
3. Thiboutot D., Gollnick H.P., Bettoli V. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group. // *JAAD* 2009; 60(5): suppl. 1: 1–50.
4. Kurokawa I., Danby F.W., Ju Q. et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment // *Exp Dermatol.* 2009. Vol. 18(10). P. 821–832.
5. Webster GF. Acne vulgaris // *Br. J. Dermatol.* 2002. Vol. 325. P. 475–479.
6. Guy R, Green M R, Kealey T. Modeling acne in vitro. *J Invest Dermatol.* 1996. Jan;106(1):176–82.
7. Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5-alpha-reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br. J. Dermatol.* 1997, 12: 480–489.
8. Thiboutot et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78: S1–23.

Для цитирования. Круглова Л.С., Колосов А.А. В фокусе: Триакнеаль Эксперт / Клинанс Эксперт // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 54–58.



EAU THERMALE
Avène

успокаивающая сила воды

XeraCalm A.D

Эффективно успокаивает сухую,
склонную к зуду кожу.

Для кожи, склонной к atopическому дерматиту и зуду, характерен порочный круг: расчесывание разрушает кожный барьер, кожа становится раздраженной и уязвимой.

Линейка средств XeraCalm A.D Eau Thermale Avène — это эффективное решение, которое мгновенно успокаивает зуд* благодаря эксклюзивному биотехнологическому активному компоненту I-modulia®.

В результате использования кожа мгновенно и надолго успокоена и надежно защищена. И вся семья наконец обретает спокойствие.

ИННОВАЦИЯ

СТЕРИЛЬНАЯ КОСМЕТИКА: ГАРАНТИРОВАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ.



- Только тщательно отобранные компоненты
- Без консервантов
- Эксклюзивная туба с высокой степенью герметичности
- Не нарушает микробиом кожи

Узнать больше о стерильной косметике вы можете на сайте:
www.aveene.ru

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Avène
PARIS

Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique

**ПОЛНОЕ
ИСЧЕЗНОВЕНИЕ ЗУДА**
за 5 дней¹



*Вызванный сухостью кожи.
Среднее время исчезновения зуда (исследование IV фазы при участии 1711 пациентов)
Франция, Заморские территории Франции и Италия. 75% пациентов использовали XeraCalm
A.D 1-2 раза в день в течение 7 дней для лечения хронического зуда.

Общая аэрокриотерапия в сочетании с узкополосной УФБ-терапией 311 нм при atopическом дерматите

О. Ю. Олисова, д.м.н., проф., зав. кафедрой и директор клиники кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова

Л. Г. Гарянян, соискатель кафедры

Н. С. Арсентьев, соискатель кафедры

Кафедра кожных венерических болезней ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

General aerocryotherapy in combination with narrowband UVB 311 nm phototherapy in patients with atopic dermatitis

O. Yu. Olisova, L. G. Garanyan, N. S. Arsenteyev

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Материал и методы. В статье приведены результаты применения общей аэрокриотерапии и узкополосной УФБ-терапии 311 нм у 70 больных atopическим дерматитом (АтД). Результаты исследования. После проведенного лечения у больных обеих групп имело место выраженное улучшение в дерматологическом статусе (индекс SCORAD в 1-й группе снизился на 90%. Во 2-й группе редукция индекса SCORAD составила 80%. Интенсивность зуда по индексу «Пруриндекс» у больных, получавших комбинированное лечение, уменьшилась на 75%. У больных, получавших монотерапию УФБ-лучами 311 нм, показатель зуда уменьшился на 67%. После лечения ДИЖ в 1-й группе снизился с $24,7 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 0,8$, а во 2-й группе с $25,3 \pm 1,1$ до $9,7 \pm 0,5$ баллов. Выводы. В группе, получавшей комбинированное лечение, снижение большинства показателей оказалось достоверно более выраженным, что позволяет рассматривать его как высокоэффективный немедикаментозный метод лечения больных АтД.

Ключевые слова: аэрокриотерапия, УФБ-терапия 311 нм, atopический дерматит, зуд, качество жизни.

Summary

The article presents the results of the use of general aerocryotherapy and narrow-band UVB phototherapy 311 nm in 70 patients with atopic dermatitis (AtD). There was a marked improvement in the dermatological status in patients of both groups after treatment (SCORAD index in the 1st group decreased by 90%). In the 2nd group the reduction of the SCORAD index was 80%, which corresponded to a significant improvement. The intensity of itching in patients who received a combined treatment decreased by 75%. In patients receiving monotherapy with UV-311 nm phototherapy, the itching index decreased by 67%. In the 1st group the DLQI decreased from 24.7 ± 1.6 to 6.3 ± 0.8 after treatment, and in the 2nd group from 25.3 ± 1.1 to 9.7 ± 0.5 points. Thus, in the group receiving combined treatment, the decrease of most indicators was significantly more pronounced, which allows us to consider it as a highly effective non-drug treatment of patients with AtD.

Key words: aerocryotherapy; UVB 311 nm phototherapy; atopic dermatitis; itch; quality of life.

Атопический дерматит (АтД) — хроническое рецидивирующее заболевание, проявляющееся зудящими эритематозно-папулезными высыпаниями с явлениями лихенизации и развивающимися при наличии генетической предрасположенности к гиперактивному состоянию Th2-хелперной системы и недостаточности барьерной функции кожи [1, 2, 3]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 400 миллионов человек страдают АтД, затрагивая каждого четвертого ребенка и каждого десятого взрослого [4, 5, 6]. В России и странах СНГ распространенность дерматоза колеблется в пределах 5–15% [7, 8, 9].

Актуальность разработки новых методов терапии АтД обуславливается его широкой распространенностью как среди трудоспособного населения, так и в детском возрасте, недостаточной изученностью патогенеза и ростом тяжелых форм, резистентных к применяемому в настоящее время средствам

и методам лечения [10, 11]. В то же время в последнее десятилетие отмечается учащение случаев с формированием респираторной atopии (аллергический ринит, atopическая бронхиальная астма) и кожно-респираторными проявлениями аллергии — дермореспираторный синдром, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения [12, 13, 14].

В настоящее время в дерматологической практике все чаще используются немедикаментозные методы лечения АтД, которые имеют разные терапевтические эффекты, в том числе стимуляция эндогенных биорегуляторных систем, обладают благоприятным профилем безопасности. К одному из таких методов, можно отнести метод воздействия на организм крайне низких температур или общую аэрокриотерапию (ОАКТ), для которой характерным является как местное (контактное) действие, так и широкий спектр оздоравливающих эффектов, формирующихся за счет актива-

ции неспецифического иммунитета и адаптивных систем организма [15, 16, 17]. При проведении аэрокриотерапии происходят мобилизация функциональных ресурсов клеток кожи и подкожной клетчатки, изменение метаболических и пластических процессов в них, модуляция репаративных процессов, изменения в системе микроциркуляции [18]. Кроме того, по данным ряда авторов, у больных atopическим дерматитом аэрокриотерапия вызывает улучшение эмоционального состояния, качества сна и снижает интенсивность зуда (курс 12 процедур) [19].

Узкополосная средневолновая фототерапия обладает иммуносупрессивным и противовоспалительным действием и входит в клинические рекомендации при atopическом дерматите [20, 21].

Целью нашего исследования явилось оценить эффективность комбинированного метода лечения с при-

менением общей аэрокриотерапии и узкополосной УФБ-терапии 311 нм у больных атопическим дерматитом.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней УКБ № 2 Сеченовского университета на амбулаторном и стационарном лечении с диагнозом «атопический дерматит» (АтД) находилось 70 пациентов (42 мужчины и 28 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст составил $27 \pm 3,7$ года).

Степень тяжести кожного процесса пациентов оценивалась путем расчета индекса SCORAD (scoring atopic dermatitis): легкая — значения индекса до 20 баллов; средняя — 20–40 баллов, тяжелая — более 40 баллов. Пациенты с тяжелым течением АтД в исследование не включались.

Интенсивность зуда у больных АтД до и после проведенной терапии оценивалась с помощью индекса «Пруриндекс», разработанного в 2010 году Шахнович А. А. и Кругловой Л. С. Выраженность зуда оценивалась самим пациентом 1 раз в сутки по 8-бальной системе: 0 — зуда нет, 1 — слабый, 2 — заметный, 3 — выраженный, 4 — сильный, 5 — очень сильный, 6 — пульсирующий, 7 — нестерпимый.

Для оценки качества жизни пациентов применяли русскоязычную версию специального вопросника DLQI (ДИКЖ). Для оценки выраженности депрессии применяли опросник Бэка (Beck Depression Inventory, BDI, Beck, 1961, Тарабрина, 2001).

Больные были распределены на две группы: в первой группе ($n = 35$) проводился комбинированный метод лечения с применением узкополосной фототерапии 311 нм и общей аэрокриотерапии (кратковременное воздействие на тело пациента парами жидкого азота при температуре свыше -125°C); во 2-й группе (группе сравнения) ($n = 35$) пациенты получали только узкополосную фототерапию 311 нм. Кроме того, больные получали стандартную терапию — антигистаминные препараты (Дезлоратадин 5 мг — 1 раз в сутки), Аевит по одной капсуле два раза в день, местно — крем Унны средства.

Фототерапия УФБ-лучами 311 нм проводилась в кабине для общего облучения (Waldmann UV7001K, Германия) 4 раза в неделю, начальная доза составляла $0,1 \text{ Дж/см}^2$ с последующим увеличением, при отсутствии эритемы, на $0,1\text{--}0,2 \text{ Дж/см}^2$ в зависимости от реакции кожи на ультрафиолет. В среднем было проведено 16 ± 2 процедуры с общей дозой УФО $20,8 \pm 3,4 \text{ Дж/см}^2$.

Метод общей криотерапии (аэрокриотерапии) проводился с использованием криокапсулы ICEQUEEN (Россия), воздействующей на тело человека температурой выше -125°C в зависимости от клинической картины патологического процесса.

Противопоказаниями для назначения фототерапии являлись наличие злокачественных новообразований кожи в анамнезе или в настоящее время, диспластические и множественные врожденные пигментные невусы, заболевания, связанные с повышенной чувствительностью к действию света, заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, заболевания щитовидной железы, гемобластозы, фиброзно-кистозная

мастопатия, миома матки, беременность и период лактации; для криотерапии — тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, холодовая аллергия, ОРВИ и лихорадка, ранний постинфарктный период, онкологические заболевания (в том числе в анамнезе), гипертонический криз, беременность, лактация, варикозная болезнь IV стадии, тромбофлебит, клаустрофобия. Перед процедурой аэрокриотерапии измеряли артериальное давление, пульс, температуру тела, проводили аускультацию легких. Курс общей аэрокриотерапии состоял из 10–15 процедур с периодичностью сеансов через день. Процедура проводилась после сеанса фототерапии, выходила на рабочий режим в течение 9–15 секунд, исключая риск переохлаждения, и длилась 2 минуты.

Статистический анализ полученных данных проводился на компьютере с использованием стандартных программ Microsoft Excel и SPSS Statistics. Для количественных данных рассчитывались средние значения (M), стандартные отклонения ($M \pm \sigma$), медиана и квартили ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). Для сравнения средних значений показателей



а) передняя поверхность туловища

б) задняя поверхность туловища

Рисунок 1 а, б. Пациентка, 34 года, до и после комбинированного лечения.

между изучаемыми группами применялся t-критерий Стьюдента. Различия между сравниваемыми результатами считались достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

У всех больных АД, вошедших в наше исследование, эффект от проведенной терапии был положительным: у 17 (48,5%) пациентов из 1-й группы и у 13 (37,4%) (рис. 1 а, б) из 2-й наблюдалась клиническая ремиссия, у 15 (42,8%) пациентов из 1-й группы и у 13 (37,4%) из 2-й — значительное улучшение, у 3 (8,5%) пациентов из 1-й группы и у 9 (25,7%) из 2-й наблюдалось незначительное улучшение.

Анализ результатов первичного дерматологического обследования показал, что у большинства больных обеих групп по индексу SCORAD зафиксирована средняя степень АД (среднее значение индекса в 1-й группе $27,1 \pm 5,6$, во 2-й — $31,9 \pm 5,4$). В случае применения комбинированной терапии наблюдалась динамика уменьшения коэффициента SCORAD более чем на 90%, то есть после лечения индекс снизился до $2,71 \pm 2,6$ балла, что было расценено как почти полная клиническая ремиссия. Во 2-й группе редукция индекса SCORAD составила 80% ($6,38 \pm 3,2$ балла), что соответствует понятию значительное улучшение.

Исходный показатель зуда у больных АД по шкале «Пруриндекс» в среднем составил в 1-й группе $5,38 \pm 0,26$, во 2-й — $5,15 \pm 0,87$ балла. После курса процедур у больных, получавших монотерапию УФБ-лучами 311 нм, показатель зуда уменьшился на 67% и составил $1,69 \pm 0,17$ балла, у больных, получавших комбинированное лечение, он уменьшился на 75% и составил $1,34 \pm 0,21$ балла.

Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) также претерпел существенную редукцию и регрессировал в 1-й группе с $24,7 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 0,8$, а во 2-й — с $25,3 \pm 1,1$ до $9,7 \pm 0,5$ баллов, что соответствовало значительному улучшению качества жизни больных.

Количество пациентов с легкой депрессией по шкале Бека (показатель BDI) до лечения в 1-й группе было равно 10 (28,5%), умеренной депрессией — 8 (22,8%), депрессией средней тяжести — 6 (17,1%), тяжелой депрессией — 2 (5,7%) и нормальные результаты оказались у 9 (25,7%) пациентов. Во 2-й группе легкая депрессия отмечалась у 12 (34,3%) пациентов, умеренная — у 6 (17,1%), депрессия средней тяжести — у 6 (17,1%), тяжелая депрессия — у 1 (2,8%) и отсутствие депрессии отмечалось у 10 (28,6%) пациентов. Средний показатель BDI у пациентов первой группы до лечения составил 13 ± 5 , после лечения — 5 ± 4 . Во второй группе средний показатель BDI до лечения был равен 14 ± 3 , после курса процедур — 8 ± 5 .

У всех больных переносимость терапии была хорошей, осложнений и побочных эффектов отмечено не было. Лишь у одного больного из-за несоблюдения правил нахождения в капсуле наблюдалась локальная реакция по типу простого контактного дерматита без образования пузырей, которая самопроизвольно разрешилась. Некоторый дискомфорт был обусловлен кратковременным шоквым эффектом экстремально низкой температуры.

Заключение

Таким образом, по окончании лечения удалось достичь следующих результатов: уменьшение распространения воспалительного процесса, уменьшение или полное купирование зуда, улучшение качества сна и психоэмоционального состояния (снижение депрессии, раздражительности, эмоциональной подавленности), повышение работоспособности и общего физического тонуса, что также отражалось и на качестве жизни пациентов. Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что применение метода общей аэрокриотерапии в комбинации с фототерапией является эффективным и безопасным немедикаментозным средством и дает лучшие результаты при лечении больных atopическим дерматитом по сравнению с монотерапией УФБ-лучами 311 нм.

Список литературы

1. Билахова У. Г., Кочергин Н. Г., Круглова Л. С. Сравнительные данные эффективности фототерапии такролимуса в лечении торпидных форм atopического дерматита. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. N 1; с. 214.
2. Перламуртов Ю. Н., Ольховская К. Б. Atopический дерматит: этиопатогенетические аспекты, клинические особенности течения. Пластическая хирургия и косметология. — 2010. — № 4. — С. 643–648.
3. Lee M., H. Van Bever. The role of antiseptic agents in atopical dermatitis. Asia Pac Allergy. — 2014. — Vol. 4. — № 4. — P. 230–240.
4. Лусс А. В. Коррекция иммунных нарушений при atopическом дерматите у детей. Consilium medicum. — 2011. — № 2. — С. 40–44.
5. Rutkowski K., Sowa P., Rutkowska-Talipska J., Sulkowski S. Allergic diseases: the price of civilizational progress. Postepy Dermatol. Alergol. — 2014. — Vol. 31. — № 2. — P. 77–83.
6. Kamer B., Pasowska R., Dółka E., Blomberg A., Rotsztein H. Prevalence of atopical dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations. Postepy Dermatol. Alergol. — 2013. — Vol. 30. — № 5. — P. 277–288.
7. Сергеев Ю. В., Иванов О. А., Потекаев Н. С., Новиков Д. К., Караулов А. В. и др. Atopический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для практикующих врачей. М.: Медицина для всех, 3-е изд. 2006. — 96с.
8. Короткий Н. Г. Практическое руководство по детским болезням. Том XII. Детская дерматовенерология. М.: Изд. Дом «Медпрактика», 2009. — 284с.
9. Carson C. G. Risk factors for developing atopical dermatitis. Dan. Med. J. — 2013. — v. 60, № 7. — p. 4687.
10. Кочергин, Н. Г. Atopический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии. Русский медицинский журнал. — 2004. — T12 — № 18. — с. 1076–1081.
11. Yoon H., Youn J. 6th Congress of EADV, May 2007. Abstracts. 2007. — P. 1066.
12. Волкова Е. Н. Atopический дерматит // Лечащий врач. — 2006 — № 9 — С. 23–29.
13. Хан М. А., Конова О. М., Балаболкин И. И. Новые технологии физиотерапии при бронхиальной астме у детей. Пособие для врачей. — М., 2006. — 18 с.
14. Cousins D., McDonald J., Lee T. Therapeutic approaches for control of transcription factors in allergic disease. J. Allergy. Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 121, N4. — P. 803–809.
15. Грошин С. М., Егоров В. Г., Елисеев Д. Н. Использование циклических криотермических воздействий для расширения физиологических резервов организма военнослужащих. Военно-медицинский журнал. — 2006. — Т. СССXXVII, № 12. — С. 36.
16. Елисеев Д. Н., Темников В. Е., Иванов А. О., Елисеев Г. Д., Безкицкий Э. Н. Аэрокриотерапия как немедикаментозное средство коррекции функционального состояния больных atopическим дерматитом. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова 2014, т. 9, № 2.
17. Снарская Е. С., Арсентьев Н. С. Перспективы коррекции эндотоксинии и метаболического синдрома при распространенных аллергодерматозах. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016; 19(4): 210–216. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-4-210-216.
18. Даниелян А. А., Г. М. Бицадзе, В. Ф. Беляев, А. Г. Кочетов / Применение аэрокриотерапии для коррекции иммунной гиперреактивности организма военных летчиков, страдающих абактериальным хроническим простатитом. Вестн. Рос. ВМедА. — 2009. — № 2 (26). — Приложение. — С. 48–51.
19. Klimentko T., Ahvenainen S., Karvonen S. L. Whole-body cryotherapy in atopical dermatitis. Arch. Dermatol. 2008; 144(6): 806–8. doi: 10.1001/archderm.144.6.806.
20. Олисова О. Ю., Богдальникова А. Г., Микрюков А. В., Верхотурова Е. Г. УФБ-излучение узкого спектра 311 нм в лечении кожных заболеваний // Кожные и венерические болезни. — 2007. — № 4. — С. 38–42.
21. El-Mofty M., Montafa W., Esmat S., Bosseila M., Youssef R. Ultraviolet B311 nm phototherapy for skin diseases // J. Photodermatol. Photoinmunol. Photomed. — 2006. — Vol. 22, N1. — P. 6–11.



Ксантелазма век: тактика ведения

С. И. Суркичин, к.м.н., доцент, врач-дерматовенеролог ФГБУ «Поликлиника № 5» УДП РФ
Н. В. Грязева, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

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

Eyelid xanthelasma and its management

S.I. Surkichin, N.V. Gryazeva

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

Резюме

В статье представлен обзор современных методов лечения ксантелазм век: системное лечение, местное лечение — пилинг трихлоруксусной кислотой, криотерапия, внутриочаговое введение пингангмицина; аппаратное лечение — лазерное удаление, радиоволновое удаление на аппарате Surgitron с частотой 4 МГц, а также руководство по выбору подходящего метода.

Ключевые слова: ксантелазма век, ксантомы, радиоволновое удаление, лазерная абляция, местное лечение ксантом.

Summary

The article presents an overview of modern methods of treatment of eyelid xanthelasm: systemic treatment, local treatment — peeling with trichloroacetic acid, cryotherapy, intraocular administration of pingangmycin, laser removal, radiowave removal on the Surgitron device with a frequency of 4 MHz, as well as a guide to choosing the appropriate method.

Key words: eyelid xanthelasma, xanthomas, radio wave removal, laser ablation, topical treatment.

Введение

Термин «ксантелазма» состоит из греческих слов *xanthos* (желтый) и *elasma* (побитая металлическая тарелка). Ксантелазма век (ХР) это наиболее часто встречающийся вид кожных ксантом, у 1,1 % женщин и 0,3 % мужчин. Ксантелазмы век встречаются в возрасте от 15 до 73 лет, пик — в 30–50 лет [1].

Они характеризуются наличием желтых бляшек, чаще у внутренне-го канта глаза, чаще на верхнем, чем на нижнем веке. Образования симметричные, единичные или множественные, узловые или ровные, мягкие или твердые.

Гиперлипидемия, дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет являются возможными триггерами развития.

Кроме того, ХР могут появиться вследствие эритродермии, воспалительных кожных поражений и аллергического контактного дерматита, несмотря на нормальный липидный профиль [2].

Патофизиология

Ксантомы — это отложения холестерина, появляющиеся где угодно на теле. Ксантелазмы век — тип ксантом, появляющихся на веках, при отсутствии в других местах на теле. ХР ассоциируются с первичными гипер-

липидемиями II и IV типов, с низким содержанием ЛПВП и вторичными, такими как гипотиреоз, СД; вызванными приемом препаратов (ГКС, циклоспорин, эстрогены, антигипертензивные, ретиноиды, анаболические стероиды), пищей (богатой жирами, холестерином), алкоголем. Также они могут появляться и при нормальном уровне липидов.

Гистопатология

ХР состоит из ксантомных или пенистых клеток, которые являются гистиоцитами, нагруженными внутриклеточными жировыми отложениями. В первую очередь расположены они в верхнем сетчатом слое дермы или в периваскулярной области и в области придатков. Содержат вакуоли, заполненные этерифицированным холестерином. Ксантелазмы век являются доброкачественными, не нарушают функцию, однако пациенты всегда стремятся их удалить, поскольку они портят внешний вид [3].

Лечение

Существуют различные методы удаления, такие как хирургическое удаление, криотерапия, химический пилинг трихлоруксусной кислотой, радиоволновой метод удаления, лазерное удаление. Каждый метод имеет свои плюсы и минусы.

Системное лечение

Пробукол. В литературе описаны случаи успешного лечения пробуколом. Считается, что этот антиоксидант ингибирует атерогенез через блокировку оксидативной модификации ЛПНП, в результате которой образуются пенистые клетки. По данным Harris [4], ксантелазмы регрессируют в 68 % случаев.

Алирокумаб. Моноклональное антитело, принадлежащее к классу новых антихолестериновых препаратов, действует путем ингибирования конвертазы Пропотеина субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9). Используется в основном для лечения гиперхолестеринемии [4].

Местное лечение

Пилинг трихлоруксусной кислотой. Доступный метод, более всего распространенный в Индии. 100 % ТСА используется при папулонодулярных ксантелазмах, 100 или 70 % ТСА — при плоских бляшках, при макулярной форме достаточно 50 % ТСА. Техника требует наложения аппликатором по кругу с наибольшим количеством по краям образования, далее кислоту нейтрализуют бикарбонатом натрия. К наиболее частым побочным эффектам относятся гипопигментация, гиперпигментация, раздражение, боль, рубцевание, атрофия. Отмечен также

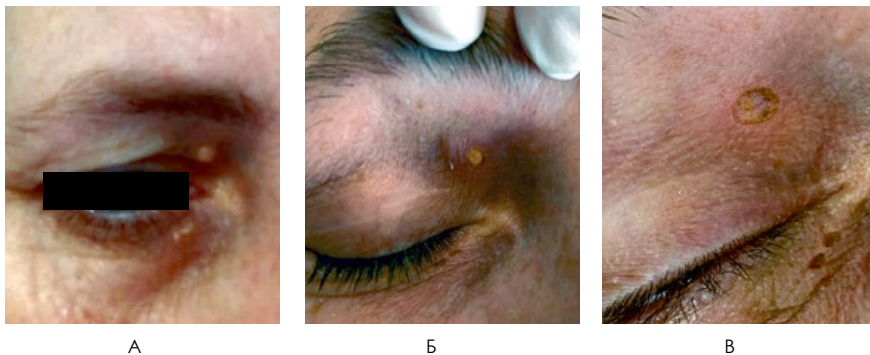


Рисунок. Удаление ксантелазмы радиоволновым методом на аппарате Surgitron с частотой 4 МГц. А — внешний вид ксантелазмы до удаления. Б — в процессе удаления. В — сразу после удаления.

феномен Кебнера. К тому же плохо поддается контролю глубина проникновения, поэтому зачастую результаты бывают неудовлетворительными [5].

Криотерапия. Эта процедура безопасна, относительно безболезненна и эффективна. Тем не менее требуется множество повторов, и зачастую появляется поствоспалительная пигментация. Применение при ксантелазмах век ограничено из-за риска возникновения сильного отека и большого пузыря в области век [6].

Пингвиангмицин. Wang [7] описал лечение ХР внутриочаговым введением пингвиангмицина, противовопухового антибиотика широкого спектра действия. 12 пациентов получили две процедуры, результат у всех был удовлетворителен, у одного пациента был рецидив. Побочных эффектов не было.

Аппаратное лечение

Лазерная абляция. Механизмы действия лазера при ХР: деструкция периваскулярных пенистых клеток термальной энергией и коагуляция дермальных сосудов, препятствующая проникновению липидов в ткани, исключая риск рецидива. Для удаления ксантелазм век используются различные лазеры: CO₂-лазер, аргоновый, эрбиевый (Er), лазеры на импульсных красителях. В CO₂, неодимовом лазере (Nd: YAG), Er: YAG и 1450-нм диодных лазерах используются длинные волны, лучше всего поглощаемые клеточной водой, таким образом, их используют для удаления эпидермальных образований. В аргоновых лазерах и лазерах на импульсных красителях используют короткие длины волн, поглощаемые

гемоглобином, поэтому их применяют для удаления сосудистых образований [8]. Осложнениями лазерной терапии являются персистирующая эритема, поверхностная депигментация, рубцевание, ожоги, эктропион, повреждение роговицы. К плюсам лазеров относятся минимальная инвазивность, хорошие косметические результаты, быстрота. Недостатками являются высокая стоимость и непредсказуемость результатов. Кроме того, нельзя взять биопсию.

Радиоволновое удаление. Радиоволновое удаление на аппарате Surgitron с частотой 4 МГц является наиболее простым, безопасным, быстрым, дешевым и эффективным методом. За счет термальной энергии происходит контролируемая vaporization клеток образования. Удаление дает хорошие косметические результаты. К тому же отсутствует повреждение окружающих тканей, что особенно важно в области около глаза. Временные побочные эффекты включают боль, зуд, жжение, отек, эритему. Осложнения по типу гипопигментации, гиперпигментации встречаются, но редко. Dincer провел исследование и сделал вывод, что радиоволновое удаление особенно показано в случае, если образование расположено близко к глазу или оно имеет неровные края. [9].

Выбор метода лечения

Если у пациента обнаружены ксантелазма век и аномальный липидный профиль, его необходимо направить к терапевту. Если у пациента нормальная липидограмма, нет жалоб, образование можно сразу удалить. Способ удаления зависит от размера

и локализации. Если образование находится в поверхностном слое дермы, диаметр не более 5 мм, мягкое по консистенции, существует менее 1 года, хирургический метод не рекомендуется. Используются радиоволновое удаление, лазерное удаление, пилинг трихлоруксусной кислотой, криохирургия. Если образование залегает глубоко в дерме, в мышце, более 5 мм в размере, твердое, существует более года, кожа вялая, есть грыжи век, необходима эстетическая коррекция, используется хирургическое удаление [10].

Таким образом, ХР — распространенный вид кожной ксантомы, который является косметической проблемой для большинства пациентов. Используются различные виды удаления: простая хирургическая экцизия, криохирургия, химический пилинг ТСА, радиоволновое, лазерное удаление. Метод выбирается с учетом потребностей пациента.

Список литературы

1. Pathania V, Chatterjee M. Ultrapulse carbon dioxide laser ablation of xanthelasma palpebrarum: a case series. *J Cutan Aesthet Surg.* 2015;8(1):46–49.
2. Raulin C, Schoenemark MP, Werner S, Greve B. Xanthelasma palpebrarum: treatment with the ultrapulsed CO₂ laser. *Lasers Surg Med.* 1999;24(2):122–127.
3. Jonsson A, Sigflisson N. Significance of xanthelasma palpebrarum in the normal population. *Lancet.* 1976;76:372.
4. Effect of probucol on macrophages, leading to regression of xanthomas and atherosclerotic vascular lesions. Yamamoto A, Hara H, Takaichi S, Wakasugi J, Tomikawa M. *Am J Cardiol.* 1988 Jul 25; 62(3):31B–36B.
5. Haque MU, Ramesh V. Evaluation of three different strengths of trichloroacetic acid in xanthelasma palpebrarum. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(1):48–50.
6. Dewan SP, Kaur A, Gupta RK. Effectiveness of cryosurgery in xanthelasma palpebrarum. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1995;61(1):4–7.
7. Treatment of Xanthelasma Palpebrarum With Intralesional Pingyangmycin. Wang H, Shi Y, Guan H, Liu C, Zhang W, Zhang Y, Liu A, Qian Y, Zhao Y, Jiang H. *Dermatol Surg.* 2016 Mar; 42(3):368–76.
8. Nouri K. *Lasers in dermatology and medicine.* London: Springer-Verlag; 2012.
9. Effectiveness of low-voltage radiofrequency in the treatment of xanthelasma palpebrarum: a pilot study of 15 cases. Dincer D, Koc E, Erbil AH, Kose O. *Dermatol Surg.* 2010 Dec; 36(12):1973–8.
10. Santaella RM, Ng JD, Wilson DJ. Carbon dioxide laser-induced combustion of extravasated intraocular silicone oil in the eyelid mimicking xanthelasma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2011;27(6): e163–e165.

Современные методы лечения розацеа

О. А. Егорова, врач-дерматовенеролог¹
К. А. Новиков, врач-дерматовенеролог²

¹АРКЦ «Юдино» — ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, с. Юдино, Московская область

²АО «Европейский медицинский центр», г. Москва

Modern methods of treating rosacea

O. A. Egorova, K. A. Novikov

Yudino — Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology, Yudino, Moscow Region; European Medical Centre, Moscow; Russia

Резюме

Представлены актуальные данные по этиологии розацеа, основные аспекты патогенеза, клинические формы заболевания. Отражены триггерные факторы, приводящие к розацеа, а также осложняющие ее течение. Описаны современные методы лечения, включающие использование новых безопасных препаратов ивермектин и бримонидин, обеспечивающих хороший, стойкий эффект клинических проявлений розацеа. Отмечена роль лазерных технологий, активно занимающих лидирующее место в выборе физиотерапевтического метода лечения. Подчеркнута необходимость индивидуального подхода в выборе терапии для каждого пациента с розацеа.

Ключевые слова: розацеа, дерматоз, этиология, патогенез, качество жизни, триггерный фактор, терапия, современные методы, ивермектин, бримонидин, лазер.

Summary

Presented current data on the etiology of rosacea, the main aspects of pathogenesis, clinical forms of the disease. Reflects trigger factors leading to rosacea, as well as complicating its course. Modern methods of treatment are described, including the use of new safe preparations of ivermectin and brimonidine, providing a good, lasting effect of clinical manifestations of rosacea. The role of laser technology, actively occupying a leading place in the choice of physiotherapeutic treatment method, is noted. The need for an individual approach in the choice of therapy for each patient with rosacea is emphasized.

Key words: rosacea, dermatosis, etiology, pathogenesis, quality of life, trigger factor, therapy, modern methods, ivermectin, brimonidine, laser.

Многообразие способов лечения розацеа объясняется непростой этиопатогенетической картиной заболевания, а вариабельность стадий и клинических форм дерматоза еще больше усложняет задачу выбора адекватной терапии. Наука не стоит на месте — с каждым годом к имеющимся препаратам и методам лечения добавляются все новые и новые, удалось достичь прорыва в терапии розацеа. Для достижения хороших результатов необходимо использовать различные комбинации лекарственных средств и методик, акцентировать внимание на ежедневном уходе за кожей, беря во внимание все триггерные факторы, фоновые состояния и сопутствующие патологии.

Розацеа — мультифакторное хроническое воспалительное заболевание преимущественно кожи лица неинфекционной природы, которое характеризуется развитием эритемы, телеангиоэктазий, папул, пустул, поражением глаз, формированием ринофимы, склонное к прогрессированию [1]. Данные клинические проявления могут оказывать суще-

ственное отрицательное влияние на качество жизни, а вовлеченность в патологический процесс глаз может привести к зрительной дисфункции с последующей инвалидизацией.

Особенность патогенеза дерматоза заключается в изменении тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи, причиной которого являются действия как экзогенных, так и эндогенных факторов.

Розацеа — частое заболевание, которым страдают от 5 до 10% дерматологических больных с соотношением мужчин и женщин 1 к 4. [2]. Данное заболевание лица во всем мире является наиболее актуальной патологией зрелого возраста. Первые признаки дерматоза приходятся на 30–40 лет с достижением пика клинических проявлений в возрасте от 40 до 50 лет [3].

Несмотря на то что за последние десятилетия розацеа посвящено много исследований, этиология заболевания до конца не известна, также не выяснены четкие механизмы формирования патологии. В патогенезе заболевания ведущую роль отводят факторам как внутренней, так

и внешней природы. К экзогенным алиментарным причинам можно отнести прием алкоголя, кофе, острой пряной пищи, цитрусовых, горячей пищи и напитков, что в свою очередь способствует рефлекторному расширению кровеносных сосудов лица за счет стимуляции слизистой оболочки желудка. К физическим факторам относятся избыточная инсоляция, высокая или низкая температура воздуха и другие неблагоприятные погодные условия [4]. До недавнего времени ведущую роль в патогенезе розацеа присваивали клещу *Demodex*, но исследования последних лет доказали, что его роль не первична.

К многочисленным эндогенным факторам в патогенезе розацеа относятся патологии эндокринной системы (овариальная и гипофизарная недостаточность, болезни щитовидной железы, изменения гормонального фона при беременности, климаксе, предменструальном синдроме), провоцирующие или усугубляющие розацеа. Недостаток уровня половых гормонов, в частности, эстрогенов, в перименопаузальном периоде способствует



Рисунок 1. Влияние триггерных факторов и сопутствующих фоновых состояний у пациентов на развитие розацеа.

развитию вазомоторных симптомов (приливы или прерозацеа). По одной из версий, эстрогены обладают противовоспалительной активностью, при их дефиците формируются хронические воспалительные реакции с компенсаторной активацией провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8. Другой эндогенный фактор — дезорганизация эластиновых и коллагеновых волокон сосудистой стенки капилляров. Нарушается регуляция центрального влияния на кровеносные сосуды кожи лица, что приводит к замедлению перераспределения кровотока, возникает венозный стаз в области оттока лицевой или угловой вены, что соответствует наиболее частой топографии поражения при розацеа. Конъюнктивита включается в область оттока лицевой вены, этим можно объяснить поражение глаз при данном заболевании.

Среди цитокинов важная роль отведена фактору роста сосудистого эндотелия, обладающего вазодилатирующими способностями, которые в 50 тысяч раз выше, чем у гистамина, вследствие повышаются проницаемость и вазодилатация сосудов, увеличивается продукция энзима MMPs (матриксная металлопротеиназа), это приводит к деградации волокнистого каркаса сосудов, атонии и хрупкости [4–7].

В последнее время большое внимание уделяется роли кателицидинов в развитии розацеа. Кателицидины — семейство многофункциональных белков, они обеспечивают защиту первой линии в коже против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путем прямого воздействия на эндотелиоциты и иммунитет кожи. У пациентов с розацеа в коже лица отмечается десятикратное повышение уровня кателицидинов и в 10 тысяч раз превышен уровень протеаз в роговом слое, отвечающих за активацию кателицидинов. По некоторым данным, имеет место связь розацеа с заболеваниями себорейной природы, фолликулов и сальных желез. Этот вероятный элемент патогенеза поддерживается за счет ведущей локализации заболевания в себорейных местах, однако изменения сального секрета — ни качественного, ни количественного — при розацеа не происходит.

Каждый человек ежедневно сталкивается с различными неблагоприятными факторами, но у одних они вызывают дебют заболевания или его обострения, а на других не оказывают никакого негативного воздействия. Здесь необходимо брать во внимание фоновые состояния пациента, которые могут приводить к развитию болез-

ни, и чем таких состояний больше, тем больше риск развития розацеа (рис. 1) [9].

Кожа у пациентов с розацеа представляет собой проводник, реагирующий на известные провоцирующие факторы, которые обычно не вызывают развития патологических кожных реакций у людей без розацеа [10]. Розацеа — своего рода специфический образец реакции на различные факторы, при которой формируется полиэтиологическая клиническая картина. Важным патогенетическим звеном являются эндогенная патология эластино-коллагенового околососудистого матрикса и патологическая реакция сосудов, развивающаяся под влиянием вазоактивных пептидов, антител и циркулирующих иммунных комплексов, что в конечном итоге проявляется повышенным притоком крови в кожу и ее застоем за счет снижения дренажной функции лимфатических и венозных сосудов.

В 2002 году группа международных экспертов под руководством J. Wilkin (США) опубликовала руководство по критериям диагностики розацеа, которое описывает четыре подтипа данного дерматоза (рис. 2), гранулематозную форму рассматривают как вариант розацеа [11–12].

Общеустановлено, что в клинической практике у пациентов с розацеа отмечается сочетание клинических проявлений, характерное для разных подтипов, отмечается так называемое перекрывание симптомов [13]. Важно учитывать наличие сопутствующих патологий, которые могут являться просто фоном, отягощать течение дерматоза, возникать синхронно с развитием розацеа или в более отсроченный промежуток времени, тем самым косвенно проводя параллели между многочисленными патологиями систем организма и розацеа. В современном мире, особенно в крупных городах, где работа и любая другая деятельность зачастую предполагают социальную активность, даже незначительные изменения на коже, характерные для начальной стадии розацеа, могут причинять пациентам немало дискомфорта. Это влечет за собой нарушение психоэмоцио-



Рисунок 2. Четыре подтипа розацеа: описание симптомов.

нального статуса, склонность к депрессивно-тревожным расстройствам. Большинство пациентов отмечают неуверенность в себе, подавленность, снижение настроения, апатию, признаки социофобии и др. [14].

Дифференциальную диагностику проводят со следующими заболеваниями: себорейный дерматит, болезни соединительной ткани (дискоидная красная волчанка, дерматомиозит), телеангиэктатический мастоцитоз, вульгарные акне, периоральный (розацеа-подобный) дерматит, стероидный дерматит, контактный дерматит (в том числе фотодерматит) [15].

На сегодняшний день, по мнению большинства авторов, розацеа является скорее поддающимся лечению, нежели полностью излечимым заболеванием. Конечной целью терапевтических мероприятий при розацеа являются улучшение качества жизни пациентов, что достигается путем уменьшения выраженности симптомов заболевания, и достижение клинической ремиссии, а также профилактики обострений процесса и увеличения периода ремиссии.

Основные направления терапии включают устранение провоцирующих факторов, обеспечение адекват-

ного ежедневного ухода за кожей, фотозащиту, медикаментозную терапию, аппаратные методы лечения.

Препараты для лечения розацеа должны быть подобраны индивидуально с учетом клинической картины. При наличии у пациента нескольких клинических проявлений лечение должно включать более одного препарата, физиотерапевтическое лечение, а также учитывать все остальные направления терапии [16]. Когда конечная цель терапии достигнута (полное разрешение элементов сыпи), назначается поддерживающая терапия. Кроме того, необходима консультация смежных специалистов (эндокринолога, терапевта, гастроэнтеролога и т. д.) для выявления и лечения возможных сопутствующих патологий [17]. Есть данные о положительном эффекте применения различных расслабляющих методик, когнитивно-поведенческой психотерапии, антидепрессантов, β -адреноблокаторов [18–19].

Необходимо отметить, что среди всех подтипов розацеа наиболее часто встречается I подтип (эритемато-телеангиэктатический), он выявляется в четыре раза чаще, чем папуло-пустулезный, зачастую пациенты

обращаются к специалистам, имея симптоматику именно эритемато-телеангиэктатического подтипа, не дожидаясь дальнейшего усугубления болезни [20].

Для эффективной терапии всех подтипов розацеа важен контакт между пациентом и врачом для выявления особенностей воздействия триггерных факторов, а также поиска путей их устранения или уменьшения негативного влияния. Учитывая тот факт, что розацеа относится скорее к поддающемуся лечению заболеванию, нежели излечимому, к вопросу терапии следует подходить многогранно.

В основе терапии, вне зависимости от стадии розацеа, лежит ежедневный уход за кожей с использованием специализированных средств для чувствительной кожи, способных восстанавливать барьерные функции. Зарегистрированной на территории РФ профессиональной линейкой препаратов является Сетафил. Приветствуются рекомендации по использованию легких по консистенции маскирующих средств, они, в свою очередь, не оказывают негативного воздействия на розацеа и положительно влияют на качество жизни пациента [8].

Таблица
Методы терапии розацеа с высокой доказательной базой (А–В) эффективности [8]

Метод терапии	Подтип I ЭТПР	Подтип II ПППР	Подтип III ФИМ
Фотозащита	+	+	+
Специализированная косметика по уходу за кожей при розацеа	+	+	+
Бримонидина тартрат	+	+(в комбинации с ивермектином)	–
Ивермектин	–	+	–
Метронидазол	–	+	–
Азелаиновая кислота	–	+	–
Системные антибактериальные препараты	–	+	+
Низкие дозы изотретиноина	–	+	+
Лазеротерапия	+	+	+
Некогерентное интенсивное световое излучение (IPL)	+	+	+
Микротоковая терапия	+	+	+
Хирургическое лечение, дермабразия, электрокоагуляция	–	–	+
Криотерапия	+	–	+

Выше в табл. представлены методы терапии розацеа с высокой доказательной базой (А–В) эффективности, ввиду этого они являются приоритетными перед другими известными на сегодняшний день.

К системным препаратам, используемым для лечения дерматоза, относятся антибактериальные препараты и ретиноиды. Из антибактериальных средств в основном применяют доксициклин и метронидазол. Доксициклин назначают в дозе 40–100 мг в сутки, длительно (8–16 недель), клинический эффект обусловлен подавлением воспалительного процесса путем ингибирования протеаз. Метронидазол назначают по 1,0–1,5 г в сутки 4–8 недель, клинический эффект обусловлен антимикробной активностью в основном в отношении *D. Folliculorum*. Применение системных ретиноидов обеспечивает снижение экспрессии патоген-ассоциированных рецепторов — TLRs. Изотретиноин назначают в малых дозах 0,2–0,4 мг/кг в сутки в течение 4–6 месяцев [21–22]. К другим системным препаратам, применяющимся при розацеа, относятся ангиопротекторы: никотиновая кислота в дозе 0,05–0,1 г три раза в сутки в комбинации с кальция добезилатом 0,5 г два раза в сутки, курс 4–5 недель. Комбинация данных препаратов благоприятно влияет на тонус сосудов кожи лица, способствует уменьшению эритемы. Часто при

розацеа назначают антигистаминные препараты. При офтальморозацеа из системных препаратов назначают доксициклин 100–200 мг в сутки в течение 6–12 недель, а также омега-3 ненасыщенные жирные кислоты, улучшающие секрецию мейбомиевых желез. Местно назначают глазные капли, содержащие циклоспорин 0,05 %, дексаметазон 0,1 %, мази с антибиотиками, капли для устранения сухости глаз (искусственная слеза, опти фри и т. д.) [23].

На протяжении многих лет местное лечение розацеа заключается в применении холодных антисептических примочек (борная кислота 1–2 %, раствор резорцина 1–2 %, отвар ромашки), паст, кремов, мазей с противомикробным действием [24, 25]. Современные топические препараты чаще применяются в виде кремов, в состав которых входят азелаиновая кислота, метронидазол 0,75 и 1 %, гель с метронидазолом 1 %. В последние годы клиническое подтверждение положительного эффекта терапии папулопустулезной формы розацеа получил 1 %-ный крем пимекролимуса, производный макролактама аскомицина, селективно ингибирующий продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из Т-лимфоцитов и тучных клеток. Доказано, что использование данного препарата позволяет получить клиническую ремиссию у 82 % пациентов [26].

Применение топических ретиноидов обеспечивает восстановление фотоповрежденной кожи, способствует активации ремоделирования соединительной ткани и снижению экспрессии TLRs второго типа. Препарат наносится однократно на ночь на зону поражения. Первый положительный эффект наступает к концу первой недели лечения, а стойкий клинический эффект через 3–4 месяца терапии. Наряду с уменьшением эритемы, папул, пустул и телеангиэктазий очень часто встречаются весомерные побочные реакции в виде дерматита, что часто является причиной отмены препарата [27–28].

Прорывом в лечении розацеа в последние годы можно считать регистрацию в США, Канаде, Австралии, странах Европы, России, Латинской Америке и Азии, а также внедрение в клинические рекомендации двух новых лекарственных препаратов для наружного применения. Они содержат новые действующие вещества: ивермектин, крем 1 %-ный (торговое название Солантра®) применяется для лечения папуло-пустулезного подтипа розацеа, и бримонидина тартрат, гель 0,5 %-ный (торговое название Мирвазо® Дерм) применяется для лечения стойкой эритемы лица при розацеа [8].

Ивермектин оказывает противовоспалительное действие путем подавления синтеза провоспалительных цитокинов, индуцированного

липополисахаридами. Ивермектин также обладает противопаразитарной активностью (включая клещей *D. Folliculorum*). Эффективность и безопасность 1 %-го крема ивермектина были исследованы у пациентов с умеренным и тяжелым течением ППР в США и Канаде. В результате исследований был установлен благоприятный профиль безопасности 1 %-го крема ивермектина на протяжении 52 недель терапии розацеа. Исследования показали статистически достоверное преимущество 1 %-го крема ивермектина над плацебо по эффективности и постоянное клиническое улучшение при длительном применении, а также более редкое развитие побочных эффектов по сравнению с применением 15 %-го геля азелаиновой кислоты [29]. По данным другого исследования в ряде европейских стран, установлено преимущество 1 %-го крема ивермектина над 0,75 %-ным кремом метронидазола в достижении ремиссии после 16-недельного использования в 1,4 раза. Клинический эффект от применения крема 1 %-го ивермектина отмечается уже после двух недель применения [30]. Препарат назначают раз в сутки, желательно в вечернее время, курсом до четырех месяцев. Среди побочных реакций (зарегистрированных менее чем у 1 % пациентов) встречались раздражение кожи, зуд, сухость, чувство жжения, которые самостоятельно разрешались в процессе курса терапии. Следуют выводы: клинический эффект на третьей неделе использования, превосходство над метронидазолом и азелаиновой кислотой, постоянное клиническое улучшение при длительном использовании (благоприятный профиль на протяжении 52 недель терапии), высокая безопасность, при очередном обострении розацеа необходим более короткий курс, удобство в применении, положительное влияние на качество жизни пациентов [29].

Бримонидина тартрат — высокоселективный агонист альфа-2-адренергических рецепторов, оказывающее прямое вазоконстрикторное действие на кровеносные сосуды дермы, приводящее к значительному уменьше-

нию эритемы. По данным зарубежных клинических исследований установлено, что применение 0,5 %-го геля бримонидина тартрата способствует уменьшению интенсивности эритемы уже через 30 минут после применения, максимальный эффект наблюдается примерно через 3 часа от момента использования, в течение 6 часов отмечается стойкий положительный эффект, общее время видимого результата достигает 12 часов после однократного применения препарата. При длительном использовании 0,5 %-го геля бримонидина тартрата (12 месяцев) отмечается более выраженный результат на третьем часу от момента применения.

Что касается применения препарата, 0,5 %-ный гель бримонидина тартрат назначают пациентам с 18-летнего возраста наружно раз в сутки (как правило утром) с дозы меньше максимальной суточной, с постепенным увеличением до 1 г в течение недели. Общую дозу делят на пять частей, каждая не больше спичечной головки, наносят тонким слоем на каждую из зон лица (лоб, подбородок, нос, щеки), избегая попадания препарата на губы, рот, веки, слизистую носовой полости. Перед началом лечения необходимо провести тест на небольшом участке кожи, оценив реакцию, так как встречается побочное действие препарата в виде парадоксальной эритемы, данное состояние носит временный характер, через 12–24 часа после отмены препарата, как правило, проходит, за исключением отдельных случаев, когда присоединяется дополнительная симптоматика (отечность лица, жжение, зуд). Это обстоятельство нужно принимать во внимание, а также учитывать особенности и состояние кожи каждого пациента [31]. Возможна комбинированная терапия с использованием ивермектина и бримонидина тартрата, которая является весьма успешной в лечении пациентов с розацеа, что подтверждено клиническими испытаниями.

Наряду с медикаментозным лечением хронического дерматоза на протяжении многих лет активно используются физиотерапевтические методы: криотерапия, микротоковая терапия, форец лекарственных препа-

ратов, озонотерапия и др. Появление современных лазерных технологий и активное их изучение в борьбе с сосудистыми патологиями кожи, в том числе с розацеа, активно вытесняют прежние физиометоды, так как по эффективности они значительно уступают лазерному воздействию [32]. Исследования последних лет показали, что лазеротерапия — наилучший метод, обеспечивающий наиболее продолжительный и эффективный результат лечения розацеа [32, 33]. Энергетические характеристики лазера можно поделить на низкоэнергетические с плотностью мощности менее 100 мВт/см² и высокоэнергетические с плотностью мощности более 10 Вт/см². Мощность лазера напрямую влияет на фотобиологические эффекты, которые он вызывает. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НЛИ) сопряжено с фотохимическими реакциями.

Фототермические эффекты высокоинтенсивного лазерного излучения (ВЛИ) вызывают местную деструкцию ткани в виде фотодинамического действия, фотокоагуляции или фотоабляции [34].

Избирательное действие ВЛИ объясняется теорией селективного фототермолиза (СФТ), согласно которой для повреждения или разрушения целевого хромофора необходимо, чтобы коэффициент поглощения мишени и окружающей ткани максимально различался, а продолжительность импульса была меньше или равна времени термической релаксации [24].

СФТ оказывает воздействие на ткани-мишени, практически не повреждая окружающие ткани. Хромофором является оксигемоглобин. Наибольшее поглощение излучения оксигемоглобином происходит при длинах волн 18, 542, 577 нм, вследствие чего сосуд подвергается воздействию энергии и коагулируется [32].

На сегодняшний день для лечения телеангиэктазий на лице лучше использовать длинноволновые (577 и 585 нм) лучи и импульсный лазер на красителях (ИЛК) (585 нм) с низкой плотностью энергии 1,5 или 3,0 Дж/см². За сеанс осуществляют один проход, процедуры проводят раз в не-

делю курсом 3–4 сеанса [34, 35, 36]. Длина волны 595 нм лучше проникает в ткани по сравнению с 585 нм, но степень поглощения излучения оксигемоглобином уменьшается после 585 нм. По этой причине для увеличения глубины проникновения ИЛК с длиной волны 595–600 нм требуется дополнительное повышение плотности потока излучения на 20–50 % по сравнению с ИЛК с длиной волны 585 нм [32].

Улучшить клиническую картину розацеа можно путем наложения импульсов с меньшей плотностью светового потока, но с большей длительностью, что позволяет также избежать появления пурпуры после лечения. По данным Дж. Голдберга (2010), степень очищения кожи после одного сеанса лечения увеличилась с 67 % при использовании непрерывных импульсов до 87 % после применения методики наложения импульсов. Осложнения после лечения ИЛК практически не встречаются [32]. Последние исследования доказали терапевтическую эффективность ВЛИ с длиной волны 578 нм, которая составляет при эритематозно-телеангиэктатической форме 88 %, при папулезной — 83,7 %, при пустулезной — 76,3 %, при инфильтративно-пролиферативной — 62,7 %. Спустя три года результат лечения сохраняется у 21 % пациентов [37].

Однако, по мнению Н. Н. Потеева и Л. С. Кругловой (2012), при телеангиэктазиях показан метод лазерной бесконтактной коагуляции с помощью диодного или неодимового лазера. Также в лечении розацеа эффективны генераторы интенсивного импульсного света (intense pulsed light, IPL) с длиной волны 500–1200 нм и максимумом эмиссии в диапазоне 530–700 нм. При поверхностных телеангиэктазиях диаметром до 0,3 см хороший эффект отмечен при длине волны 530–600 нм (желто-зеленый спектр) [34, 38]. Излучение с большой длиной волны проникает глубже, уровень поглощения энергии оксигемоглобином уменьшается, следовательно, для компенсации снижения абсорбции энергии требуется увеличение плотности потока излучения,

что и применяется в данном типе устройств. Таким образом, эффективно нагреваются как поверхностные, так и глубоко расположенные сосуды, размер пятна, образуемого излучением, также достаточно велик. Другим вероятным преимуществом IPL является то, что энергия лазерного излучения доставляется к ткани-мишени с помощью импульса большей длительности. Это ведет к более равномерному нагреванию, коагуляции всего патологически измененного сосуда [32, 36, 39].

Среди прочих систем, используемых для лечения сосудистых образований, можно выделить калий-титанил-фосфатный (КТФ) лазер, длинноимпульсный лазер на алюмоиттриевом гранате с неодимом (Nd: YAG), длинноимпульсные лазеры на александрите (755 нм) и диодные лазеры (800, 810, 930 нм). Их действие отличается глубиной проникновения, каждый имеет особенности применения, плюсы и минусы [32].

Современное лазерное лечение розацеа заключается в комбинации различных лазерных методов. Оптимизировать клинический результат и уменьшить риск побочных эффектов возможно при сочетании применения фракционного неселективного лазера и IPL; углекислотного (CO₂) лазера и радиочастотной (Radio Frequency, RF) технологии, лазера и фотодинамической терапии (ФДТ) [38, 40].

При инфильтративно-продуктивной стадии розацеа показаны деструктивные методы лечения. В данной ситуации назначают лазерную абляцию с целью удаления гипертрофированной ткани, например, при ринофиме [41]. Абляцию проводят до достижения уровня сальных желез, при этом возможно использование импульсного CO₂-лазера или фракционного эрбиевого (Er: YAG) лазера с модулированным импульсным режимом. Применение данных типов лазеров остается золотым стандартом аблятивных процедур, являясь альтернативой традиционному хирургическому подходу к этой проблеме [35]. При всех формах розацеа показаны курсы низкоэнергетического лазерного воздействия, которые проводят

через день, на курс шесть процедур, среднее время воздействия составляет 25 минут [34].

На сегодняшний день наблюдается значимый прогресс в изучении этиопатогенетических аспектов розацеа и, как следствие, ведутся разработка и внедрение новых лекарственных препаратов и методов, позволяющих достигать высоких результатов в терапии дерматоза. Для выбора тактики лечения необходимо учитывать особенности течения болезни каждого пациента, беря во внимание наличие триггерных факторов, соматическое состояние больного, возможный риск осложнений при использовании того или иного препарата и метода. Ввиду многих особенностей возникновения и течения розацеа лечение должно быть максимально комплексным, с использованием всех научных достижений.

Список литературы

1. Chauhan N., Ellis D. A. Rosacea: pathophysiology and management principles // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2013. Vol. 21. № 1. P. 127–136.
2. Потеев Н. Н., Хамаганова И. В., Новожилова О. Л., Лебедева Г. А. Эпидемиология розацеа. 2016; 15 (1): 4–7.
3. Агафонова Е. В., Круглова Л. С., Авагумян М. А. Генетические маркеры розацеа. *Вестник новых медицинских технологий.* — 2018 — Т. 25, № 4. — С. 137–145.
4. Адашкевич В. П. Акне вульгарные и розовые. М. 2003.
5. Powell FC. Rosacea. *Diagnosis and management.* New York. 2009.
6. Егорова О. А., Агафонова Е. В., Круглова Л. С. Коморбидность при розацеа. *Госпитальная медицина: наука и практика.* — 2018. — Т. 1 (№ 1). — С. 23–29.
7. Монахов С. А., Иванов О. Л. Эстроген-гестагенные препараты в дерматологической практике (методическое пособие для врачей). М. 2014.
8. Круглова Л. С., Мурашкин Н. Н., Стенько А. Г., Агафонова Е. В. Рекомендации по применению ивермектина и бримо-нидина тартрата при различных подтипах розацеа. Москва, 2018. — 36 с.
9. J. Tan, H. Schofer, E. Araviiskaia, et. al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia — the RISE study. *J EADV*, 2015.
10. J. Del Rosso. *Вестник дерматологии* № 2, 2016, стр. 23–33.
11. Wilkin J, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 584–8.
12. Del Rosso JQ. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012; 5 (3): 26–36.
13. Tan J, et al. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (3): 555–62.
14. Gupta MA, Gupta AK, Chen SJ, Johnson AM. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambula-

- tory Care Survey — Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002 Br J Dermatol. 2005; 153 (6): 11761181.
15. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа (рабочая группа: Е. А. Аравийская, А. В. Самцов). Москва, 2015. 2. Н. Н. Потекаев. Акне и розацеа. Издательство Бином, Москва, 2007.
 16. Jerry Tan, et al Br J Dermatol, № 176, 2017.
 17. Хайрутдинов В. Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении. Эффективная фармакотерапия 2014; (3): 32–7.
 18. Elewski B. E., Draelos Z., Dréno B. et al. Rosacea — global diversity and optimized outcome: the proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25 (2): 188–200.
 19. Mills O. H., Rizer R. L., Fried R. G. et al. Rosacea: Alternative approaches to research and therapy. Clin Pharmacol Ther 2003; 73 (2): P4.
 20. Del Rosso J. Q., Gallo R. L., Tangheiti E. et al. An evaluation of potential correlation between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. Cutis 2013; 91 (suppl 3): 1–8.
 21. Layton A., Thiboutot D. Emerging therapies in rosacea // J. Am. Acad. Dermatol. 2013. Vol. 69. N6. Suppl. 1. P. S57–65.
 22. Baldwin H. E. Diagnosis and treatment of rosacea: state of the art // J. Drugs. Dermatol. 2012. Vol. 11. N6. P. 725–730.
 23. Vieira A. C., Hofling-Lima A. L., Manis M. J. Ocular rosacea — a review // Arq. Bras. Oftalmol. 2012. Vol. 75. N5. P. 363–369.
 24. Агафонова Е. В., Круглова Л. С., Софинская Г. В. Розацеа: актуальные вопросы терапии с применением физических факторов. Физиотерапевт. — 2018. — № 4. — С. 23–33.
 25. Потекаев Н. Н. Розацеа. М. — СПб: ЗАЩ «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. 144 с.
 26. Додина М. И. Клинические, иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимекролимусом. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. М., 2011. — 25 с.
 27. Altinyazar H. C., Koca R., Tekin N. S., Esturk E. Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea. Int J Dermatol. 2005 Mar; 44 (3): 252–255.
 28. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. J Dermatol Sci. 2009; 55: 77–81.
 29. Stein Gold L, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol. 2014 Mar; 13 (3): 316–323.
 30. Taieb A. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br J Dermatol. 2015 Apr; 172 (4): 1103–1110.
 31. Tong L. X., Moore A. Y. Brimonidine tartrate for the treatment of facial flushing and erythema in rosacea. // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2014. — Vol. 7. — N5. — P. 567–577.
 32. Голдберг Дж. Дейвид. Лазеро- и светолечение. Т. 1. М.: ООО «Рид Эксивер», 2010. — 187 с.
 33. Goldberg D. J. Lasers and light sources for rosacea // Cutis. 2005; 75 (3 Suppl): 22–26; discussion 33–36.
 34. Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Лазер в дерматологии и косметологии. М.: МВД, 2012. 280 с.
 35. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. М.: МЕД-пресс-информ, 2008. — 736 с.
 36. Dahan S. Laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea // Ann Dermatol Venereol. 2011; 138, Suppl 3: S219–222.
 37. Дубровина А. А. Коррекция гемодинамических нарушений при розацеа высокоинтенсивным лазерным излучением. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. СПб, 2011. — 20 с.
 38. Bjerring P. Present and future trends of vascular and pigmented lasers. 9th EADV Spring Symposium, Verona, Italy. 2012. — P. 157.
 39. Bernstein E. F. The pulsed-dye laser for treatment of cutaneous conditions // G Ital Dermatol Venereol. 2009; 144 (5): 557–572.
 40. Leonardo L. Combination treatments in laser dermatology. 9th EADV Spring Symposium, Verona, Italy. 2012. — P. 128.
 41. Адаскович В. П. Акне вульгарные и розовые. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. — 160 с.

Для цитирования. Егорова О. А., Новиков К. А. Современные методы лечения розацеа // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 65–71.



Терапия псориаза тяжелого течения различной локализации и псориатического артрита биологическими препаратами: личные наблюдения

П. В. Городничев, зав. клиникой

Клиника Нижегородского филиала ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Severe psoriasis and psoriatic arthritis treatment by biologic: own clinical practice

P. V. Gorodnichev

Dermatology Clinic of Nizhny Novgorod Branch of the State Scientific Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Создание принципиально нового класса препаратов, действие которых направлено на ингибирование ИЛ-17А — одного из основных провоспалительных цитокинов развития псориаза и псориатического артрита, открывает широкие перспективы пациентам получения эффективной и безопасной патогенетической терапии псориаза за счет деликатного противовоспалительного действия. Избирательная блокада ИЛ-17А позволяет блокировать его связывание с одноименным рецептором вне зависимости от пути его синтеза в отличие от других групп генно-инженерных биологических препаратов, таких как и-ФНОα и и-ИЛ12/23. После появления на российском рынке принципиально нового селективного препарата секукинумаб (блокатор ИЛ-17А) стало возможным оказывать пациентам с псориазом быструю и эффективную терапию, а пациентам получать принципиально другое качество жизни уже в течение нескольких недель после начала терапии. Кроме высокой эффективности в лечении псориаза различных локализаций, терапия секукинумабом обеспечивает ее хорошую переносимость и благоприятную безопасность при различных коморбидных состояниях. В статье представлены клинические наблюдения и результаты лечения пациентов с тяжелым бляшечным псориазом в сочетании с псориатической ониходистрофией, псориатическим артритом и метаболическим синдромом с использованием секукинумаба (Козэнтис, «Новартис Фарма», Швейцария).

Ключевые слова: бляшечный псориаз, псориатический артрит, псориатическая ониходистрофия, блокатор ИЛ-17А, секукинумаб, клинические случаи.

Summary

The creation of a fundamentally new class of medicines aimed at inhibiting IL-17A, one of the main pro-inflammatory cytokines in the development of psoriasis and psoriatic arthritis, opens up broad prospects for patients to receive effective and safe pathogenetic psoriasis therapy due to the precise anti-inflammatory target. The selective blockade of IL-17A makes it possible to block the same name of receptor binding, regardless of the route of its synthesis, unlike other groups of biologics, such as i-TNFα and i-IL12/23. After a fundamentally new selective product, secukinumab (blocker IL-17A) appeared on the Russian market, it became possible to provide patients with psoriasis with fast and effective therapy, and for patients to receive a fundamentally new quality of life within a few weeks after the start of therapy. In addition, secukinumab provide good tolerability and favorable safety for comorbidities. The article presents clinical cases patients with psoriasis and psoriatic arthritis treating by secukinumab.

Key words: plaque psoriasis, psoriatic arthritis, nail psoriasis, iIL-17A, secukinumab, clinical practicees.

Актуальность проблемы

Несмотря на то что псориаз известен в течение многих веков и человечество борется с этим заболеванием, создавая все новые классы лекарственных средств, проблема лечения псориаза по-прежнему как нельзя актуальна. Согласно заявлению ВОЗ «...многие пациенты во всем мире продолжают страдать от псориаза из-за неправильной или запоздалой диагностики, неадекватной терапии и плохой доступности лечения» [1].

Однако последние разработки, связанные с селективным механизмом действия на провоспалительные цитокины, вселяют сдержанный оптимизм в ожидаемые результаты терапии тяжелых форм псориаза. Сегодня доказано, что провоспалительный цитокин интерлейкин-17А (ИЛ-17А) играет ключевую роль в патогенезе псориаза и, действуя на кератиноциты, стимулирует выработку провоспалительных медиаторов [2]. Так, таргетное действие именно блокатора ИЛ-17А позволяет, с одной стороны, разорвать порочный круг иммунопатогенеза псориаза, обеспечивая высокую эффективность, а с другой — избежать чрезмерного подавления естественных реакций со стороны адаптивного иммунитета, при этом предоставляя высокую безопасность проводимой терапии.

Первым зарегистрированным представителем этой терапевтической группы в мире и в России является секукинумаб (Козэнтис) — полностью человеческое моноклональное антитело, действие которого избирательно направлено на блокаду ИЛ-17А.

В клинических исследованиях III фазы у пациентов с умеренным и тяжелым псориазом секукинумаб продемонстрировал высокие показатели достижения PASI 90 — PASI 100 [3–6].

Кроме того, при анализе безопасности объединенных данных в исследованиях фаз III и IV секукинумаб демонстрирует низкий уровень (0,5 %) образования антител к моноклональным антителам (анти-МАТ) как в короткой, так и в длительной перспективе, отсутствие реактивации латентного туберкулеза, новообразований, больших кардиоваскулярных событий и др. [2, 6, 7].

Терапия первым ингибитором ИЛ-17А секукинумабом стала доступной в мире с 2015 года, а в России — с 2016-го. Сегодня накоплен положительный опыт использования секукинумаба в реальной практике, в том числе и российскими врачами. Вопросы влияния генно-инженерной биологической терапии, особенно его первой генерации (ингибиторов ФНОα) на процессы новообразования, развития вторичного дефицита, приводящего к развитию туберкулезного ин-

фицирования, хорошо изучены [8–10]. Известно также о влиянии терапии генно-инженерными препаратами (ГИБП) первого поколения на метаболические процессы, при этом вопрос влияния новых классов генно-инженерных биологических препаратов изучен пока недостаточно [11]. В статье описаны клинические случаи пациентов с псориазом тяжелого течения в сочетании с псориатической ониходистрофией, псориатическим артритом, а также метаболическим синдромом.

Клинический случай (1)

Пациент А., 34 года, считает себя больным с 2008 года, когда впервые стали появляться высыпания на коже волосистой части головы в виде бляшек с шелушением.

Дерматологом по месту жительства был установлен диагноз «псориаз», и пациент получал терапию топическими глюкокортикостероидами. В течение 5 лет процесс локализовался только на коже волосистой части головы, лба, коже за ушами.

С 2013 года высыпания распространились на кожу туловища, верхних и нижних конечностей, заболевание приобрело характер постоянно рецидивирующего процесса. В период до 2015 года неоднократно получал стационарное лечение: наружные средства и курсы ПУВА-терапии с хорошим, но кратковременным эффектом, ремиссия составляла менее месяца.

В 2015–2017 годах получал лечение с применением инъекций метотрексата

в дозе 20 мг в неделю совместно с фолиевой кислотой по 3–4 цикла во время госпитализации в стационар. С осени 2017 года отмечает появление болезненности в коленных и плечевых суставах, обратился к ревматологу, после дообследования был установлен диагноз «псориатический полиартрит, активность II». С ноября 2017 года была возобновлена терапия метотрексатом в дозе 20 мг в неделю совместно с фолиевой кислотой, которую пациент получал еженедельно на протяжении 4 месяцев. Однако ввиду снижения эффективности (появление новых высыпаний на фоне терапии) и нарастания явлений гепатотоксичности препарат был отменен.

В апреле 2018 года больной был госпитализирован в Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии в связи с тяжелым течением заболевания и отсутствием эффекта от ранее проводимого лечения.

При поступлении поражение кожи носило распространенный характер с преимущественной локализацией на коже волосистой части головы, разгибательных поверхностях конечностей, коже туловища. Процесс был представлен типичными псориатическими папулами, сливающимися в обширные бляшки ярко-красного цвета с выраженной инфильтрацией, занимающие большую часть кожного покрова. На поверхности бляшек массивное крупнопластинчатое шелушение, часть элементов экскорируются. На всей поверхности волосистой части

кожи головы ярко-розовая эритема, выходящая за пределы роста волос, выраженная инфильтрация и крупнопластинчатое шелушение. В области ногтевых пластинок кистей — краевая ониходистрофия, отдельные точечные вдавления (симптом наперстка), симптом масляного пятна; в области ногтевых пластинок стоп — выраженный подногтевой гиперкератоз.

Показатели основных индексов тяжести и распространенности псориаза: BSA — 76%; PASI — 60,0 балла; sPGA — 4 балла (фото 1 а).

Основной диагноз: распространенный псориаз, непрерывно рецидивирующее тяжелое течение, прогрессирующая стадия. Псориатический артрит, периферическая форма (умеренная активность). Псориатическая ониходистрофия.

Сопутствующий диагноз: ожирение II степени смешанного генеза (ИМТ: 36,8), неалкогольная жировая болезнь печени.

В связи с тяжестью и распространенностью кожного процесса, наличием рентгенологических признаков поражения суставов, а также неэффективностью ранее проводимого базисного лечения (метотрексат — потеря ответа на лечение, ПУВА-терапия) было принято решение о проведении этапного лечения препаратом секукинумаб (Козэнтикс) в дозе 300 мг подкожно в качестве начальной дозы (на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й неделе), в последующем — раз в четыре недели в качестве поддерживающей дозы.



Фото 1. Динамика кожного процесса на терапии секукинумабом: а) до начала терапии; б) через 2 недели; в) через 4 недели; г) через 12 недель.



Фото 2. Динамика состояния ногтей на терапии секукинумабом: а) до начала терапии; б) через 4 недели; в) через 12 недель; г) через 28 недель.

Перед началом терапии пациент прошел стандартное обследование на ВИЧ, гепатиты В и С, туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, консультация фтизиатра). Данные инфекции были исключены.

Эффект от терапии проявился уже на второй неделе лечения в виде значительного уменьшения шелушения и зуда, а также изменения цвета элементов (фото 1 б). Выраженная положительная динамика наблюдалась нами уже после

четвертой недели терапии: отсутствие шелушения, значительное уменьшение инфильтрации и интенсивности эритемы в очагах поражения (фото 1 в).

На 12-й неделе терапии секукинумабом отмечался регресс большинства высыпаний с сохранением лишь остаточной гиперпигментации в очагах поражения (фото 1 г). Показатели основных индексов тяжести и распространенности псориаза составили: BSA — 8%; PASI — 4,6 балла (редукция индекса

PASI за 12 недель составила 92,3%, что оценивается как значительное улучшение или достижение практически чистой кожи; sPGA — 1 балл.

К 24-й неделе терапии была достигнута медикаментозная ремиссия, высыпания полностью регрессировали с остаточной гиперпигментацией, индексы составили: BSA — 0%, PASI — 0 баллов, sPGA — 0 баллов.

Также на протяжении всего периода наблюдения отмечалась выраженная положительная динамика со стороны ногтей кистей и стоп в виде отрастания неизмененных ногтевых пластинок с проксимального края. На ногтевых пластинках кистей к 28-й неделе полностью отсутствовали признаки псориатического поражения ногтей (фото 2 а, б, в, г).

Отмечалась хорошая переносимость терапии секукинумабом на протяжении всего периода наблюдения, нежелательных явлений выявлено не было. Все лабораторные показатели общеклинического анализа крови и мочи, биохимического обследования крови на фоне терапии оставались стабильными.

Клинический случай (2)

Пациентка Л., 46 лет, считает себя больной с 2004 года, когда впервые стали появляться высыпания на коже туловища и конечностей в виде множественных шелушащихся папул. Лечилась преимущественно наружными средствами (топические глюкокортикостероиды) с временным эффектом.

К 2008 году заболевание приобрело непрерывно рецидивирующее течение, во время очередной госпитализации в КВД по месту жительства пациентке была назначена терапия метотрексатом в дозе 20 мг в неделю, которую она получала длительно с хорошим эффектом. Однако с 2013 года стала отмечать плохую переносимость препарата (сильная тошнота), эпизоды повышения температуры тела до 38 °С, усиление эритемы и увеличение количества высыпаний, ввиду чего препарат был отменен.

В 2014 году была предпринята попытка терапии препаратом циклоsporин, который пациентка получала в течение трех месяцев без существенной положительной динамики.



Фото 3. Динамика кожного процесса на терапии секукинумабом: а) до начала терапии; б) через 4 недели; в) через 8 недель.

Около двух с половиной лет назад начали беспокоить боли в суставах (локтевых, голеностопных, лучезапястных и межфаланговых суставах кистей), ревматологом был выставлен диагноз «псориазический полиартрит». В сентябре 2017 года возобновлена терапия метотрексатом в дозировке 15 мг в неделю по рекомендации ревматолога, однако в марте 2018 года препарат был отменен в связи с появлением пустулезных высыпаний, повышением температуры тела до 39 °С, плохой переносимостью.

В ноябре 2018 года больная была госпитализирована в Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии в связи с тяжелым течением заболевания и отсутствием эффекта от ранее проводимого лечения.

При поступлении поражение кожи носило распространенный характер с преимущественной локализацией на коже разгибательных поверхностей конечностей, коже туловища. Процесс был представлен типичными псориазическими папулами, сливающимися в обширные бляшки насыщенного красного цвета с выраженной инфильтрацией, занимающими большую часть кожного покрова. На поверхности бляшек обильное среднее и крупнопластинчатое шелушение, часть элементов экскориированы. В области ногтевых пластинок кистей и стоп — отдельные точечные вдавления (симптом наперстка), симптом масляного пятна.

Показатели основных индексов тяжести и распространенности псориаза: BSA — 61 %; PASI — 44,0 балла; sPGA — 4 балла (фото 3 а, 4 а, 5 а).

Основной диагноз: распространенный псориаз, непрерывно рецидивирующее тяжелое течение, прогрессирующая стадия; псориазическая ониходистрофия.

Сопутствующий диагноз: ожирение II степени смешанного генеза (ИМТ: 39,6); хронический пиелонефрит. В связи с тяжестью и распространенностью кожного процесса, наличием поражения суставов, а также неэффективностью ранее проводимого базисного лечения (метотрексат — потеря ответа на лечение, плохая переносимость препарата, циклоспорин — отсутствие эффекта на лечение) было принято решение о проведении лечения секукинумабом (Козэнтикс) в одобренной дозе



Фото 4. Динамика кожного процесса на терапии секукинумабом: а) до начала терапии; б) через 4 недели; в) через 8 недель.

300 мг подкожно в качестве начальной дозы (на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й неделе), в последующем раз в четыре недели в качестве поддерживающей дозы.

Перед началом терапии пациентка прошла стандартное обследование на ВИЧ, гепатиты В и С, туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, консультация фтизиатра); данные инфекции были исключены.

Выраженная положительная динамика наблюдалась уже после четвертой недели терапии: отсутствие шелушения, значительное уменьше-

ние инфильтрации и интенсивности эритемы в очагах поражения (фото 3 б, 4 б, 5 б).

К восьмой неделе терапии секукинумабом отмечался регресс большего количества высыпаний с сохранением лишь остаточной гиперпигментации в очагах поражения (фото 3 в, 4 в, 5 в). Показатели основных индексов тяжести и распространенности псориаза составили: BSA — 16%; PASI — 4,8 балла (редукция индекса PASI за восемь недель составила 89%, что оценивается как значительное улучшение); sPGA — 1 балл.



Фото 5. Динамика кожного процесса и ногтей на терапии секукинумабом: а) до начала терапии; б) через 4 недели; в) через 8 недель.

Отмечалась хорошая переносимость терапии секукинумабом на протяжении всего периода наблюдения, нежелательных явлений выявлено не было. Все лабораторные показатели общеклинического анализа крови и мочи, биохимического обследования крови на фоне терапии оставались стабильными.

В настоящее время стабильно сохраняется положительная динамика со стороны кожного процесса, болезненность суставов полностью отсутствует, пациентка продолжает получать терапию в регионе по месту жительства.

Заключение

Эффективность и безопасность секукинумаба подтверждена в более чем ста клинических исследованиях. При этом быстрота достижения эффекта не зависит от массы тела пациентов. Наши клинические наблюдения подтверждают многочисленные данные эффективности секукинумаба, полученные в международных рандомизированных клинических исследованиях. Наш практический опыт показывает, что с использованием секукинумаба возможно получение быстрого тера-

певтического эффекта, а также высокой эффективности и безопасности у пациентов с тяжелым течением псориаза и псориатического артрита с сопутствующей коморбидностью. Кроме того, наш опыт подтверждает эффективность использования секукинумаба в стандартных дозах у пациентов, в том числе с метаболическими расстройствами. Важно отметить также, что, несмотря на уже имеющиеся эффективные терапевтические подходы в лечении не только псориаза, но и псориатического артрита, сегодня важно своевременное начало эффективной терапии тяжелых форм псориаза для предупреждения формирования псориатического артрита и последующей инвалидизации.

Список литературы

1. International Federation of Psoriasis Associations (IFPA) World Psoriasis Day website. Accessed February 2016.
2. Reich K., Blauvelt A., Armstrong A., et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017 Mar; 176 (3): 752–758.
3. Blauvelt A., Prinz JC, Gottlieb AB, et al., FEATURE Study Group. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety, and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol* 2015; 172: 484–93.

4. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et. AL., JUNCTURE Study Group. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1082–90.
5. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G et. al., SCULPTURE Study Group. Secukinumab retreatment-as-needed vs. fixed interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol* 2015 Jul; 73(1): 277–36. e1.
6. Bissonnette R. et al., Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Feb 14. DOI: 10.1111/jdv.14878. [Epub ahead of print]
7. van de Kerkhof et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 83–98.
8. Shi J. et al. Role of IL-10 and TNF- α during Mycobacterium tuberculosis infection in murine alveolar macrophages. *J Genet Mol Res*. 2016 Sep 23; 15 (3). DOI: 10.4238/gmr.15037819.
9. Caius Solovan et al. Psoriasis, anti-tumor necrosis factor therapy, and tuberculosis. *Infect Dis Ther*. 2013 Jun; 2 (1): 59–73. Published online 2013 Feb 15. DOI: 10.1007/s40121-013-0003-9.
10. Kevin Haynes et al. Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor Therapy and Cancer Risk In Chronic Immune Mediated Diseases. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan 65 (1): 10.1002/art.37740. DOI: 10.1002/art.37740.
11. Channul J et al. Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther*. 2009 Jan-Feb; 22 (1): 61–73. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.01217.x.

Для цитирования. Горюнов П. В. Терапия псориаза тяжелого течения различной локализации и псориатического артрита биологическими препаратами: личные наблюдения // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 72–76.



В Краснодаре обсудили эффективные инновационные решения в терапии псориаза



В рамках IX Конференции дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа (ЮФО) компаний «Новартис Фарма» был организован симпозиум, в ходе которого ведущие эксперты в области дерматовенерологии и косметологии обсудили актуальные цели и наиболее эффективные способы решения такой важной медико-социальной проблемы, как псориаз.

Псориаз — распространенное неинфекционное заболевание, поражающее в основном кожу, которым страдает более 125 млн человек по всему миру¹. В России, по данным независимых исследований, насчитывается порядка 3 млн больных псориазом^{2,3}, однако показатель распространенности заболевания варьируется от региона к региону. По официальным данным Минздрава РФ, в ЮФО заболеваемость псориазом составила более 60 случаев на 100 тыс. человек⁴. Реальное же количество случаев в разы больше ввиду того, что больные не сразу обращаются к врачу и, как следствие, не учитываются официальной статистикой.

Псориаз — не просто эстетическая проблема, а хроническая болезнь, оказывающая негативное влияние на весь организм в целом и на качество жизни пациента. Так, по данным современных исследований, у 30–40% пациентов с псориазом выявляется псориатический артрит⁵ — состояние, при котором наблюдается поражение мелких суставов верхних и нижних конечностей и позвоночника, которое сопровождается развитием тяжелых симптомов, включая боль, скованность движений и необратимые повреждения суставов с формированием инвалидизации^{5,6}. Псориаз часто протекает и на фоне других серьезных проблем со здоровьем, таких как сахарный диабет, болезни сердца и депрессия^{5,6}.

На сегодняшний день в России создаются условия для обеспечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами течения псориаза необходимыми лекарственными средствами, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), позволяющие добиться надежного и длительного контроля псориаза.

«Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения тяжелых хронических дерматозов, включая псориаз, является одним из наиболее действенных способов для улучшения качества жизни пациентов. Такая терапия дает возможность обеспечить стойкую ремиссию кожного процесса, сохраняет трудоспособность и повышает социализацию пациентов благодаря быстрому

достижению эффекта. Также это один из способов повышения доступности качественной высокоспецифичной медицинской помощи на региональном уровне, что на сегодняшний день является немаловажным фактором», — говорит М. И. Глуздин, главный специалист по дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Краснодарского края Южного федерального округа.

Для поиска наиболее рационального способа терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза применяется фармакоэкономический анализ, который учитывает и объективные возможности лечения, и ограничения со стороны системы здравоохранения. При этом важно принимать во внимание не только прямые расходы на тот или иной препарат, но совокупность расходов, связанных с лечением и ведением пациента, включая возможные переключения на другие схемы лечения, стоимость коррекции нежелательных явлений и другие сопутствующие обстоятельства. Так, по данным недавно проведенного фармакоэкономического анализа, включавших несколько ключевых линий терапии псориаза, реальные расходы на биологическую терапию в среднем находятся в диапазоне 2–3 млн рублей на одного пациента за три года⁷.

Ссылки и список литературы

1. International Federation of Psoriasis Associations (IFPA) World Psoriasis Day website. About Psoriasis. Available at: worldpsoriasisday.com/web/page.aspx?refid=114. Last accessed January 2018.
2. US Census Bureau, International Data Base, 2004.
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team (February 2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 133 (2): 377–85. DOI: 10.1038/jid.2012.339. PMID 23014338.
4. rosmindzdrav.ru/documents/6686.
5. National Psoriasis Foundation. Psoriatic disease: about psoriasis. Available at: psoriasis.org/about-psoriasis. Accessed January 2016.
6. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014; 74: 423–441.
7. Зырянов С. К., Чеберда А. Е., Белоусов Д. Ю. Фармако-экономическое исследование препаратов, применяемых при лечении псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у пациентов с неэффективностью базовой системной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018. 27 (4).



Обрети уверенность в лечении псориаза с препаратом Козэнтикс

КОЗЭНТИКС
секукинумаб

- ✓ **Достижение чистой* или почти чистой** кожи у 8 из 10 пациентов^{†, 1}**
- ✓ **Стабильное 5-летнее сохранение чистой кожи у 90% пациентов²**
- ✓ **Высокий профиль эффективности и безопасности в терапии различных форм псориаза и псориатического артрита^{3, 2-6}**

Это Козэнтикс



УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ О ЛЕЧЕНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС⁷ Секукинумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл; РУ № ЛП-003780

Примечание для врача

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению

- Лечение псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия.
- Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами.
- Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Способ применения и дозы

Лечение псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженежно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженежно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа, дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Для пациентов с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНО (фактор некроза опухоли α) или для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженежно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Иллюстрированные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

* PASI 100 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 100%.

** PASI 90 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 90%.

[†] 79% пациентов достигают PASI 90* и 44% пациентов достигают PASI 100* к 16-й неделе терапии¹. Международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование CLEAR¹, n = 334, p < 0.0001, NRI.

² У 84% пациентов с псориатическим артритом не отмечено прогрессии структурных изменений суставов в течение как минимум 2 лет терапии². Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, международное, многоцентровое исследование FUTURE 1², n = 606, full analysis set. 63,2% пациентов достигают улучшения по NAPS1 на 32-й неделе терапии при псориазе ногтей². NAPS1 – индекс тяжести псориаза ногтей. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование TRANSFIGURE², n = 66, p < 0.0001. У 68,5% пациентов наблюдается улучшение по psPASI при ладонно-подмышечном псориазе через 80 недель терапии³; psPASI – индекс площади поражения и степени тяжести ладонно-подмышечного псориаза. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование GESTURE³, n = 69, p < 0.0001, NRI. У 52,9% пациентов наблюдается достижение PSSI 90 при псориазе волосистой части головы уже к 12-й неделе терапии⁴; PSSI 90 – улучшение индекса тяжести псориаза головы PSSI на 90%. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование⁴, n = 51, p < 0.001, NRI.

³ 1. Thaci, D. et al., Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2015 Sep; 73 (3): 400-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013. 2. Bissmnette Ret al., Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and a Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb 14. doi: 10.1111/jdv.14878. (Epub ahead of print). 3. Kavanaugh A, et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Arthritis Care Res. 2018 Mar; 30(3): 347-355. DOI 10.1002/acr.23111. 4. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, et al. FRODO Secukinumab Shows Significant Efficacy in Nail Psoriasis: Week 32 Results from The Transfigure Study. Annals of the Rheumatic Diseases 2018; 75: 603-604. 5. Gottlieb A, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 70-80. 6. Bagel J, et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. J Am Acad Dermatol. 2017 Oct; 77 (4): 667-674. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс; РУ № ЛП-003780.

NOVARTIS

ООО «Новartis Фарма»: 125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3; телефон: +7 (495) 967 12 70; факс: +7 (495) 967 12 68, www.novartis.ru

Первично-множественный рак кожи: описание клинического случая и обзор литературы

Ю. Ю. Сергеев, врач-дерматовенеролог¹

В. В. Мордовцева, д.м.н., проф. кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии²

О. Р. Катунина, д.м.н.³

В. Ю. Сергеев, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии⁴

¹Общество дерматоскопии и оптической диагностики кожи, г. Москва

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», г. Москва

³ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва

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

Multiple primary skin cancer: case report and literature review

Y. Y. Sergeev, V. V. Mordovtseva, O. R. Katunina, V. Y. Sergeev

Society for Dermatoscopy and Optical Diagnosis of Skin, Medical Institute of Continuing Education of Moscow State University of Food Production, State Scientific Centre of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Centre n. a. A. I. Burnazyan, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia; Moscow, Russia

Резюме

Одним из вариантов клинического течения меланомы кожи является первично-множественная форма этой опухоли. Наиболее часто диагностируются два первичных очага, причем выявляемые повторно образования имеют существенные клиничко-морфологические отличия. Помимо возникающих в последующем меланом, у больных могут развиваться немеланомный рак кожи, опухоли молочных желез, предстательной железы, почек и желудочно-кишечного тракта. В статье приводится описание случая первично-множественного рака кожи, проявляющегося сочетанием двух очагов первичной меланомы и базальноклеточного рака, и обзор литературы по данной проблеме.

Ключевые слова: меланома, базальноклеточный рак, дерматоскопия, первично-множественные опухоли, первично-множественная меланома.

Summary

Multiple primary form of melanoma is one of the variants of the clinical course of this tumor. Typically two primary lesions are diagnosed and secondary tumor differs much in terms of clinical and pathological characteristics. Besides subsequent melanomas, patients are at higher risk of developing non-melanoma skin cancer, tumors of the breast, prostate gland, kidneys and the gastrointestinal tract. The article describes the case of multiple primary skin cancer, manifested by two primary melanomas and basal cell carcinoma, and literature review on this issue.

Key words: melanoma, basal cell carcinoma, dermoscopy, multiple primary tumors, multiple primary melanoma.

Процесс независимого развития нескольких опухолей у одного и того же пациента является известным фактом, но наблюдается весьма редко. На сегодняшний день существует несколько подходов к классификации первично-множественных опухолей (ПМО), учитывающих природу опухоли (доброкачественную или злокачественную), последовательность выявления образований (синхронно, метасинхронно или комбинированно), их тканевую принадлежность и некоторые другие факторы. Причиной развития и выявления ПМО могут являться индивидуальные особенности организма, увеличение средней продолжительности жизни, ранняя диагностика или успешное лечение онкологических заболеваний и состояние иммуносупрессии (в том числе ятрогенное) [1]. В данной статье мы приводим описание клиничес-



Рисунок 1. Очаг базальноклеточного рака кожи на коже правой щеки. На поверхности образования отмечается изъязвление.

кого случая первично-множественной меланомы кожи и обзор литературы по данной проблеме.

Пациентка А., 53 лет, обратилась с жалобами на образование на коже правой щеки, существующее не более

6 месяцев. Латеральнее правой носогубной складки отмечалось наличие эритематозной бляшки диаметром 7,0 × 4,6 мм, плотной консистенции, с несколько приподнятым периферическим краем (рис. 1). На поверхности образования присутствовала серозная корочка. При дерматоскопическом осмотре выявлено исчезновение фолликулярного рисунка, наличие древовидных сосудов и очага изъязвления, покрытого корочкой желтого цвета (рис. 2). При полном клиническом осмотре отмечены явления фотоповреждения в виде многочисленных очагов солнечного лентиги на открытых участках кожи. На задней поверхности правого плеча дополнительно была выявлена бляшка розового цвета, размером 10 × 5 мм, с узловым компонентом в центральной части и пигментными вкраплениями — в левой (рис. 3). Дерматоскопически образо-



Рисунок 2. Дерматоскопическая картина базальноклеточного рака кожи. Типичный крупнокалиберный и ветвящийся (древовидный) тип сосудистого рисунка, более четко виден очаг изъязвления в правой части образования.



Рисунок 3. Неравномерно-пигментированная бляшка на коже плеча. Обращают на себя внимание многочисленные очаги солнечного лентиги на прилегающих участках кожи.

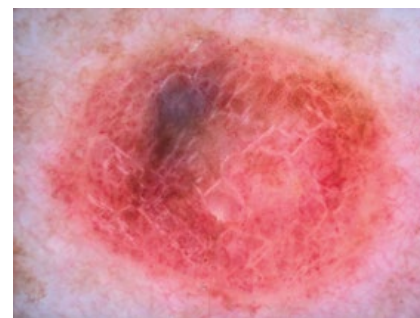


Рисунок 4. Дерматоскопическая картина образования на плече. Помимо многочисленных линейных сосудов, отмечается наличие линейных структур белого цвета (структуры по типу хризалид) и участка синего цвета в левой части образования.

вание было представлено многочисленными линейными сосудами и сосудами в виде запятой, эксцентричным бесструктурным окрашиванием синего цвета и структурами по типу хризалид (рис. 4). На задней поверхности правого предплечья была выявлена папула неправильной формы, розового цвета, размером 6,0 × 4,6 мм (рис. 5). При дерматоскопическом осмотре отмечалось наличие многочисленных сосудов в виде шпильки и структур по типу хризалид (рис. 6). Длительность существования образований на коже правой руки пациентка указать не могла.

Клинико-дерматоскопическая картина образования на лице была типичной для узловой формы базальноклеточного рака и не представляла диагностических сложностей. Характер сосудистых структур в образовании на плече свидетельствовал в пользу внутридермального меланоцитарного невуса (возможно, с признаками врожденного, учитывая крупный размер образования), бесструктурная область синего цвета могла соответствовать голубому невусу. Однако, учитывая дополнительное наличие структур по типу хризалид, исключить злокачественный характер образования клинически не представлялось возможным. Дерматоскопические признаки, обнаруженные в мелком образовании на предплечье, могли соответствовать картине рака кожи как меланоцитарного, так и немеланоцитарного гистогенеза. Пациентке было проведено хирургическое иссечение трех образований в условиях онкологического отделения.



Рисунок 5. Папула неправильной формы с телеангиэктазиями на поверхности. В прилегающих участках кожи — очаги солнечного лентиги.



Рисунок 6. Дерматоскопическая картина образования на предплечье. Сосудистый рисунок представлен сосудами в виде шпильек, дополнительно отмечается наличие структур по типу хризалид.

При гистологическом исследовании образования кожи лица был верифицирован диагноз базальноклеточного рака кожи. Образование на плече описано как «сложный меланоцитарный невус со структурами врожденного», на предплечье — как «лентигинозный пограничный меланоцитарный невус». Полученное гистологическое описание меланоцитарных образований было неполным или не соответствовало клиническим проявлениям. Так, в отношении образования на плече не была описана

возможная причина появления пигментированного участка, а лентигинозный меланоцитарный невус чаще всего проявляется типичной ретикулярной (сетчатой) моделью строения при дерматоскопическом осмотре. В связи с этим нами был проведен пересмотр гистологических препаратов, а также выполнено ИГХ-исследование в отношении образования на плече: использовались маркеры Ki 67, HMB-45, Cyclin D1, p16. По результатам был установлен окончательный диагноз: «поверхностно-распространяющаяся меланома кожи плеча, толщина опухоли по Бреслоу 2 мм, уровень инвазии по Кларку IV, возникшая на фоне врожденного меланоцитарного невуса (рис. 7–9). Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи предплечья, толщина опухоли по Бреслоу 0,3 мм, уровень инвазии по Кларку II» (рис. 10).

Первично-множественная меланома кожи (ПММК) встречается у 0,2–8,6 % больных меланомой кожи [2], причем с увеличением возраста пациента частота ПММК может достигать 10,0–17,8 % [3, 4]. Обычно диагностируются две первичные опухоли, хотя возможно развитие и большего количества меланом [2, 5, 6]. В трети случаев ПММК выявляется синхронно, а у половины больных — вторая меланома диагностируется в течение первых трех лет после выявления первой [2, 6, 7]. Относительный риск повторного развития меланомы в течение жизни увеличивается в 8,5–25 раз после диагностики первичной опухоли по сравнению с общей популяцией [8, 9]. Клинически-значимыми

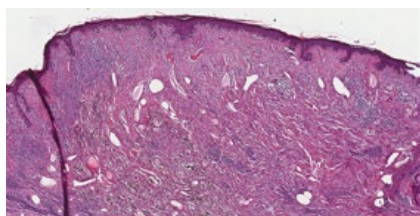


Рисунок 7. Гистологическая картина образования, представленного на рис. 3–4. Асимметричное эпидермо-дермальное меланоцитарное образование с наличием округлых и веретеновидных меланоцитов, содержащих меланин, в области сетчатого слоя дермы.

факторами риска, подразумевающими возможность развития ПММК, являются отягощенный семейный анамнез по меланоме и (или) наличие диспластических невусов [2, 3, 5, 10]. Мужской пол, возраст старше 50 лет и светлая кожа также ассоциированы с повышенным риском развития ПММК [6, 9, 11].

Показано, что выявляемые у больных с ПММК опухоли существенно отличаются между собой по ключевым прогностическим параметрам — глубине инвазии и толщине опухоли по Бреслоу. Так, повторные меланомы чаще выявляются в фазе горизонтального роста (*in situ* и микроинвазивная меланомы), а среднее значение толщины опухоли меньше в два-три раза [2, 3, 5–7, 9–14]. Типичной локализацией для возникающих в последующем меланом являются открытые участки кожи, подверженные длительному воздействию ультрафиолетового излучения — кожа конечностей, области головы и шеи [7, 11]. Исходя из этих данных, логично предположить, что большинство случаев возникающих в последующем меланом приходится на поверхностно-распространяющуюся форму опухоли или лентиго-меланому [5, 7]. Более того, вероятность развития у больного ПММК может быть выше, если первичная опухоль является лентиго-меланомой [3, 9, 11].

Встречаются противоречивые данные о влиянии ПММК на продолжительность жизни больных. Хорошо известно, что вертикальная фаза роста (т.н. инвазивная меланомы) любой гистологической разновидности меланомы кожи является отрицательным прогностическим фактором [15], поэтому

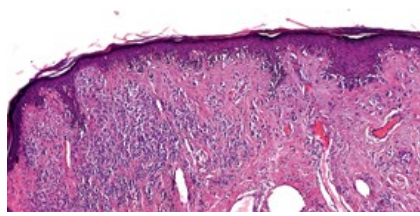


Рисунок 8. Гистологическая картина образования, представленного на рис. 3–4. Эпидермальный компонент представлен атипичными меланоцитами, формирующими короткие цепочки и мелкие гнездовые скопления. Отмечается умеренный ядерный полиморфизм. В подлежащей дерме — гнездовые скопления меланоцитов с признаками созревания в более глубоких отделах.

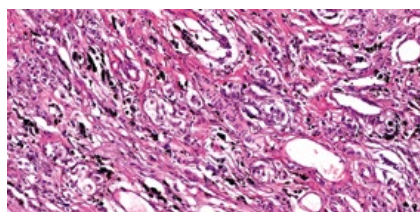


Рисунок 9. Гистологическая картина образования, представленного на рис. 3–4. Сетчатый слой дермы, нижняя граница образования. Отмечается наличие эпителиальных и веретеновидных меланоцитов с явлениями цитологической атипичности. Часть клеток содержит меланин.

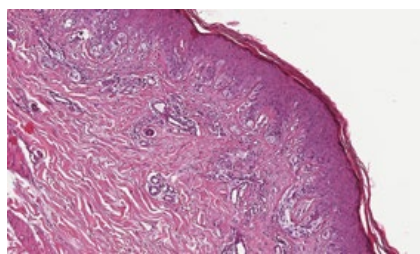


Рисунок 10. Гистологическая картина образования, представленного на рис. 5–6. В пределах эпидермиса и верхней части сосочкового слоя дермы отмечается наличие атипичных эпителиальных меланоцитов с выраженными явлениями цитологической атипичности. Вокруг сосудов поверхностного сплетения — незначительная воспалительная реакция.

дальнейшее течение заболевания напрямую зависит от стадии, на которой диагностируется опухоль. С. J. Rowe и соавт. показали, что смертность, обусловленная меланомой, выше в 2,26 раза в группе больных с множественной инвазивной меланомой по сравнению с пациентами, у которых выявлялась только одна инвазивная меланомы [16]. Аналогичные данные о двукратном повышении риска смерти в течение 10 лет при наличии двух первичных меланом были получены D. R. Youlten и соавт. [17]. В то же время в исследовании M. R. Bower и соавт.

5-летняя общая выживаемость была выше на 13% у пациентов с ПММК по сравнению с контрольной группой перенесших одну меланому [18]. По мнению R. Murali и соавт., ПММК является статистически значимым показателем, благоприятно влияющим на выживаемость пациентов с метастатической меланомой [19]. В работе P. Savoia и соавт. 5-летняя и 10-летняя безрецидивная и общая выживаемость оказались достоверно выше при наличии ПММК, а не единичного эпизода меланомы [20]. M. Buljan и соавт. установили, что при ПММК прогрессирование заболевания встречается в четыре раза реже по сравнению с идентичными по клинко-морфологическим проявлениям единичными опухолями [21].

Обсуждение

Актуальной проблемой, влияющей на выявление злокачественных опухолей кожи, является отсутствие единых рекомендаций по тактике осмотра пациентов, обратившихся по поводу новообразований кожи. Ранее в отечественной литературе уже поднимался вопрос о частичном осмотре пациентов и связанной с этим гиподиагностикой рака кожи [22, 23], а также были представлены данные о возможностях ранней диагностики меланомы кожи [24]. Эти сведения видятся чрезвычайно актуальными в свете распространенности злокачественных опухолей кожи. Нами показано, что рак кожи выявляется у каждого 9-го пациента, обратившегося к дерматологу для осмотра новообразований кожи [25]. По результатам международных исследований известно, что в рамках общего дерматологического приема рак кожи диагностируется у 1 пациента из 47 при проведении полноценного осмотра кожных покровов, меланомы — у 1 из 400 [26].

На сегодняшний день также сохраняется проблема гистологической верификации диагноза меланомы кожи. Ранее были получены данные о расхождении клинического и морфологического диагноза в 52,7% случаев меланомы кожи, выявляемых в рамках дерматологического приема [27]. Необходимость повторного консультирования гистологических

препаратов, проведения дополнительных исследований сопряжена с дополнительными материальными тратами, эмоциональным переживанием со стороны пациента, провоцирует создание конфликтной ситуации при несовпадении диагнозов в разных лечебных учреждениях, а также может привести к оказанию помощи не в полном объеме.

Открытым остается вопрос о дальнейшем динамическом наблюдении за пациентом с выявленной злокачественной опухолью кожи, необходимостью проведения специфического обследования и приверженности пациентов к динамическому наблюдению. Помимо осмотра кожных покровов при динамическом наблюдении необходимо помнить о возможном развитии опухолей других органов и систем. Так, М. Н. Schmid-Wendtner и соавт. показали, что первично-множественные опухоли встречаются у 6,4% больных меланомой кожи. Помимо повторных очагов меланомы, может развиваться рак молочной железы, предстательной железы, ободочной и прямой кишки, почки [28]. В работе Y. H. Wu и соавт. был выявлен повышенный риск развития неходжкинской лимфомы и рака почки у мужчин, а частота первично-множественных опухолей оценивалась в 6,2% [29]. По данным М. И. Курдиной, у 14% больных меланомой кожи могут развиваться базальноклеточный рак кожи, рак молочной железы, рак предстательной железы и опухоли желудочно-кишечного тракта. Более того, в исследовании было показано, что в 40% случаев дополнительные опухоли выявляются через 6 лет и более после установления диагноза меланомы кожи [30].

Можно ли прогнозировать возможность развития множественных злокачественных опухолей у конкретного пациента, и какая роль при этом отводится генетическому консультированию? Важно отметить, что факторы риска развития единственной и ПММК во многом идентичны, а факт развития на коже хотя бы одной меланомы повышает риск возникновения последующих опухолей, как уже указывалось выше.

Поэтому из возможных рекомендаций на первое место по важности встает необходимость активного динамического наблюдения за пациентами с целью раннего выявления новых образований на коже.

Генетическое консультирование может проводиться по желанию самого пациента, но целесообразность его на сегодняшний день сомнительна. Дело в том, что герминативные мутации в одном из основных известных сегодня генов предрасположенности к меланоме (CDKN 2A) у больных со спорадической меланомой без отягощенного анамнеза выявляются не более чем в 1% случаев. При наличии двух и более ПММК мутация в данном гене выявляется у 9% пациентов. Более того, вероятность выявления мутации возрастает наряду с числом первичных меланом [31]. Прогнозировать заранее такие ситуации на сегодняшний день не представляется возможным.

Своевременное выявление последующих опухолей во многом зависит от приверженности пациентов к динамическому наблюдению, даже при более точно рассчитанном риске. Это особенно важно для пациентов с семейным синдромом диспластических невусов (FAMMM; OMIM 155601) и вариантом синдрома, ассоциированного также с раком поджелудочной железы (FAMMM-PC; OMIM 606719). Тактика ведения таких больных не меняется, однако врач должен учитывать 10-кратное увеличение риска развития второй меланомы у пациента [32].

Интерес представленного случая заключается в синхронном выявлении немеланомного и множественного меланомного рака кожи, который к тому же проявился трудным для клинической диагностики беспигментным вариантом этого образования. Данное наблюдение подчеркивает важность активного выявления клинически атипичных образований у пациентов с диагностированным раком кожи и обязательного сопоставления результатов гистологического исследования с данными клинического осмотра. Учитывая наличие первично-множественного рака кожи и выраженных явлений

фотоповреждения, пациентке планируется тщательное динамическое наблюдение.

Список литературы

1. Степанова Ю. А., Калинин Д. В., Вишневский В. А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). Медицинская визуализация. 2015;(6):93–102.
2. Ferrone C. R., Ben Porat L., Panageas K. S., Berwick M., Halpern A. C., Patel A., Coit D. G. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. JAMA. 2005; 294(13): 1647–54. doi: 10.1001/jama.294.13.1647.
3. Krajewski A. C., Hart D. R., Hieken T. J. Multiple primary melanoma in the elderly. Am J Surg. 2016; 211(1): 84–8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.05.023.
4. Rowe C. J., Law M. H., Palmer J. M., MacGregor S., Hayward N. K., Khosrotehrani K. Survival outcomes in patients with multiple primary melanomas. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29(11): 2120–7. doi: 10.1111/jdv.13144.
5. Buljan M., Situm M., Balanca Z., Zivković M. V., Mihic L. L. Multiple primary melanoma: epidemiological and prognostic implications; analysis of 36 cases. Coll Antropol. 2010; 34 Suppl 2: 131–4.
6. Claesson M., Holmström P., Hallberg S., Gillstedt M., Gonzalez H., Wennberg A. M., Paoli J. Multiple primary melanomas: a common occurrence in Western Sweden. Acta Derm Venereol. 2017;97(6): 715–719. doi: 10.2340/00015555-2598.
7. Menzies S., Barry R., Ormond P. Multiple primary melanoma: a single centre retrospective review. Melanoma Res. 2017; 27(6): 638–640. doi: 10.1097/CMR.0000000000000395.
8. Thompson J. F., Scolyer R. A., Kefford R. F. Cutaneous melanoma. Lancet. 2005 19–25; 365(9460): 687–701. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17951-3.
9. Jones M. S., Torisu-Itakura H., Flaherty D. C., Schoellhammer H. F., Lee J., Sim M. S., Faries M. D. Second primary melanoma: risk factors, histopathologic features, survival, and implications for follow-up. Am Surg. 2016; 82(10): 1009–1013.
10. Moore M. M., Geller A. C., Warton E. M., Schwalbe J., Asgari M. M. Multiple primary melanomas among 16,570 patients with melanoma diagnosed at Kaiser Permanente Northern California, 1996 to 2011. J Am Acad Dermatol. 2015; 73(4):630–6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.059.
11. Titus-Ernstoff L., Perry A. E., Spencer S. K., Gibson J., Ding J., Cole B., Ernstoff M. S. Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. Arch Dermatol. 2006 Apr;142(4):433–8. doi: 10.1001/archderm.142.4.433.
12. Di Fronzo L. A., Wanek L. A., Morton D. L. Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. Cancer. 2001; 91(8): 1520–4. doi: 10.1002/1097-0142(20010415)91:8<1520::AID-CNCR1160>3.0.CO;2-6.
13. Savoia P., Osella-Abate S., Debolli T., Marenco F., Stroppiana E., Novelli M., Fierro M. T., Bernengo M. G. Clinical and prognostic reports from 270 patients with multiple primary melanomas: a 34-year single-institution study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012; 26(7): 882–8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04181.x.
14. Трапезников Н. Н., Хасанов Ш. Р. Первично-множественные меланомы кожи.

- Вестник Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР. 1991; 1: 3–6.
15. Weiss S. A., Hanniford D., Hernando E., Osman I. Revisiting determinants of prognosis in cutaneous melanoma. *Cancer*. 2015; 121(23):4108–23. doi: 10.1002/cncr.2963.
 16. Rowe C. J., Law M. H., Palmer J. M., MacGregor S., Hayward N. K., Khosrotehrani K. Survival outcomes in patients with multiple primary melanomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(11): 2120–7. doi: 10.1111/jdv.13144.
 17. Youlten D. R., Baade P. D., Soyer H. P., Youl P. H., Kimlin M. G., Aitken J. F., Green A. C., Khosrotehrani K. Ten-year survival after multiple invasive melanomas is worse than after a single melanoma: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2016; 136(11): 2270–2276. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.014.
 18. Bower M. R., Scoggins C. R., Martin R. C. 2nd, Mays M. P., Edwards M. J., Reintgen D. S., Ross M. I., Urist M. M., Noyes R. D., Sussman J. J., Hagendoorn L. J., Stromberg A. J., McMaster K. Second primary melanomas: incidence and outcome. *Am Surg*. 2010; 76(7): 675–81.
 19. Murali R., Brown P. T., Kefford R. F., Scolyer R. A., Thompson J. F., Atkins M. B., Long G. V. Number of primary melanomas is an independent predictor of survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2012; 118(18): 4519–29. doi: 10.1002/cncr.27693.
 20. Savoia P., Osella-Abate S., Deboli T., Marenco F., Stroppiana E., Novelli M., Fierro M. T., Bernengo M. G. Clinical and prognostic reports from 270 patients with multiple primary melanomas: a 34-year single-institution study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(7):882–8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04181.x
 21. Buljan M., Tomić Sremec N., Sremec J., Tomas D., Crnarić I., Šitum M. Disease progression in cases of multiple primary melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2015; 23(4): 260–4.
 22. Потекаев Н. Н., Миченко А. В., Львов А. Н., Титов К. С., Кочетков М. А., Вахитова И. И. Ошибки при дерматоскопическом исследовании новообразований кожи в дерматологической и косметологической практике. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 16 (2): 60–64.
 23. Сергеев Ю. Ю., В. В. Мордовцева. Скрининг рака кожи в амбулаторных условиях. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018, 1: 84–88.
 24. Сергеев Ю. Ю., Мордовцева В. В. Опыт диагностики меланомы кожи диаметром менее 6 мм. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(4):97–105. doi: 10.17116/klinderma20181704197.
 25. Сергеев Ю. Ю., Олисова О. Ю., Сергеев В. Ю. Возможности ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи. *Фарматека*. 2016; *Дерматология/Аллергология*: 17–21.
 26. Argenziano G., Zalaudek I., Hofmann-Wellenhof R., Bakos R. M., Bergman W., Blum A., Broganelli P., Cabo H., Caltagirone F., Caticala C., Coppini M., Dewes L., Francia M. G., Garrone A., Turk B. G., Ghigliotti G., Giacomel J., Gourhan J. Y., Hlavin G., Kukutsch N., Lipari D., Melchionda G., Ozdemir F., Pellacani G., Pellacano R., Puig S., Scalvenzi M., Sortino-Rachou A. M., Virgili A. R., Kittler H. Total body skin examination for skin cancer screening in patients with focused symptoms. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66(2): 212–9. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.039.
 27. Сергеев Ю. Ю., Мордовцева В. В., Сергеев В. Ю. Меланома кожи в практике дерматолога. *Фарматека*. 2017; 17:67–72.
 28. Schmid-Wendtner M. H., Baumert J., Wendtner C. M., Plewig G., Volkenandt M. Risk of second primary malignancies in patients with cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2001; 145(6): 981–5. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04507.x
 29. Wu Y. H., Kim G. H., Wagner J. D., Hood A. F., Chuang T. Y. The association between malignant melanoma and noncutaneous malignancies. *Int J Dermatol*. 2006; 45(5):529–34. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02640.x
 30. Курдина М. И., Виноградова Н. Н., Ланцман Е. Д. Роль длительного наблюдения в выявлении первично-множественных опухолей у больных с радикально излеченной меланомой кожи. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2009; 20(1): 29–35.
 31. Potrony M., Badenas C., Aguilera P., Puig Butille J. A., Carrera C., Malvehy J., Puig S. Update in genetic susceptibility in melanoma. *Ann Transl Med*. 2015; 3 (15): 210. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.08.11.
 32. Van der Rhee J. I., Krijnen P., Gruijs N. A., de Snoo F. A., Vasen H. F., Putter H., Kukutsch N. A., Bergman W. Clinical and histologic characteristics of malignant melanoma in families with a germline mutation in CDKN2A. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(2):281–288. doi: 10.1016/j.jaad.2010.06.044.

Для цитирования. Сергеев Ю. Ю., Мордовцева В. В., Катунина О. П., Сергеев В. Ю. Первично-множественный рак кожи: описание клинического случая и обзор литературы // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 78–82.



УДАЛЕНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Сургитрон™

В РОССИИ С 1995 ГОДА

- МИНИМАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ РУБЦОВОЙ ТКАНИ
- МАКСИМАЛЬНАЯ ТОЧНОСТЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ
- БЫСТРОЕ ЗАЖИВЛЕНИЕ И ХОРОШИЕ КОСМЕТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
- МИНИМАЛЬНЫЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ДИСКОМФОРТ ПАЦИЕНТА



Невус



Кератома



Ринофима



Сургитрон DF 120



Pelleve S5-IEC



Сургитрон Dual EMC 90



эллманрус
радиоволновая хирургия

www.surgitron.ru
www.pelleve.ru
[495] 411-9-149



ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР CYNOSURE, INC. DBA ELLMAN (США) В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Возможности применения световых технологий при коррекции возрастных изменений кожи

Ж. Ю. Юсова, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹

Д. В. Демидион, главный врач²

М. А. Авагумян, соискатель кафедры¹, врач-дерматовенеролог³

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

²Академия косметологии Premium Aesthetics, г. Москва

³Университетская клиника ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

Possibility of using light technology in correction of age-related skin changes

J. Y. Yusova, M. A. Avagumyan

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Academy of Cosmetology 'Premium Aesthetics', University Clinic of Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov; Moscow, Russia

Резюме

Световые технологии широко представлены в эстетической медицине и решают большой спектр проблем. На сегодняшний день широкополосное световое излучение или IPL-воздействие активно изучается и исследования различных спектров волн на кожу продолжаются, что свидетельствует об актуальности проблемы. Представлены новейшие тенденции использования аппаратных световых технологий и технические решения для коррекции эстетических проблем в зависимости от спектра излучения, что позволяет дифференцированно назначать необходимое лечение и решать задачи в зависимости от индивидуальных особенностей.

Ключевые слова: IPL-воздействие, световые технологии, хромофоры кожи, инволюционные изменения кожи.

Summary

Light technologies are widely represented in aesthetic medicine and solve a wide range of problems. To date, broadband light radiation or IPL-effect is actively studied and studies of various spectra of waves on the skin continue, which indicates the relevance of the problem. The article presents the latest trends in the use of hardware light technologies and technical solutions for the correction of aesthetic problems depending on the radiation spectrum, which allows to assign the necessary treatment differentially and solve problems depending on individual characteristics.

Key words: IPL light technologies, chromophores of the skin, involutional changes of the skin.

На сегодняшний день аппаратные технологии являются ведущими в коррекции возрастных изменений кожи. Среди аппаратных технологий ведущие позиции занимает использование световых воздействий, среди которых можно выделить IPL-воздействие. IPL — англ. аббревиатура Intense Pulsed Light, что переводится как интенсивный импульсный свет. IPL-воздействием более корректно называть «процедуры с использованием источников широкополосного оптического излучения». Это определение описывает суть метода — испускание света в широком диапазоне волн. В иностранной литературе встречается еще один термин, обозначающий IPL — flashlamp (в переводе с англ. flash — вспышка, lamp — лампа), что

отражает пульсирующую природу излучения — генерирование вспышек света, управляемых врачом [1].

Можно сказать, что история IPL-технологии началась в апреле 1983 г., когда американские ученые Ричард Рокс Андерсон (R. R. Anderson) и Джон Пэрриш (J. Parrish) опубликовали в журнале Science свою концепцию селективного фототермолиза [2], согласно которой световое излучение может избирательно поглощаться веществами-мишенями (меланином, гемоглобином и пр.). На практике это означало, что у врачей эстетической медицины появилась возможность целенаправленно воздействовать на те структуры кожи, в которых концентрация мишеней значительно выше, чем в окружающей ткани (например, на пигментные

пятна и сосудистые образования) [3, 4]. Основываясь на этом принципе, в 1990 г. два других американских ученых — флеболог Митчел П. Голдман (M. P. Goldman) и дерматолог Ричард Е. Фицпатрик (R. E. Fitzpatrick) описали использование импульсных ламп высокой интенсивности в качестве инструмента для лечения телеангиэктазий [5]. В 1994 г. был создан первый IPL-аппарат. В 1995 г. он получил одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) в качестве устройства для терапии телеангиэктазий на нижних конечностях. Первый научный доклад об использовании IPL в дерматологии сделали в 1996 г. немецкие исследователи — они сообщили об успешном применении новой методики для ле-

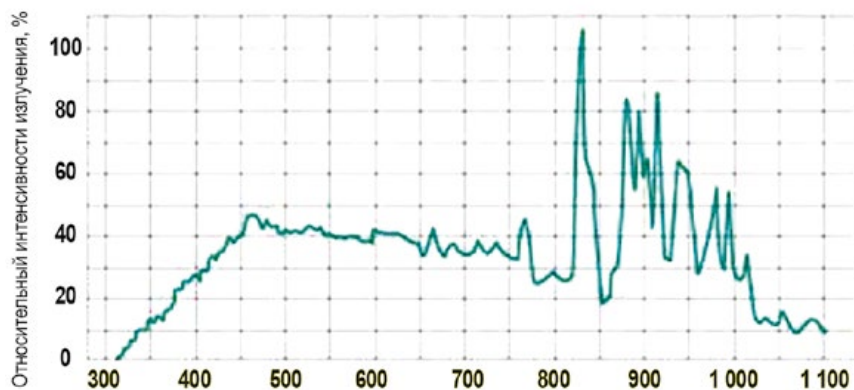


Рисунок 1. Диапазон излучения ксеноновой лампы-вспышки.

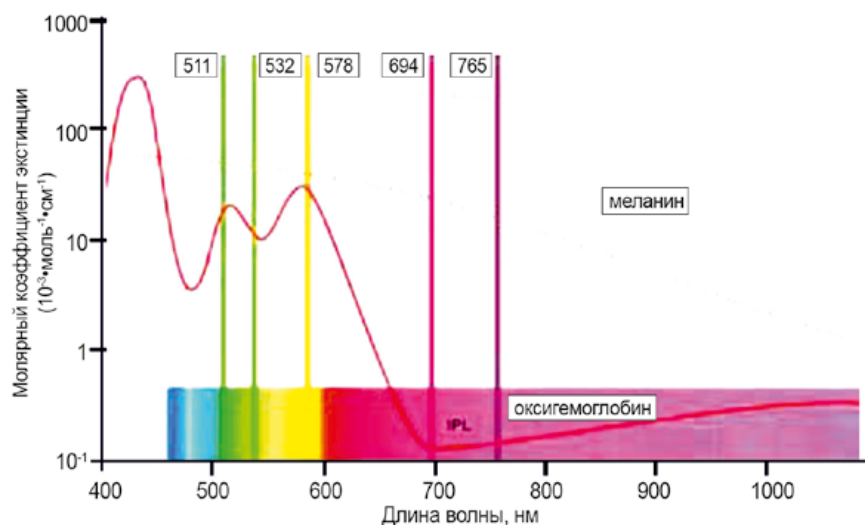


Рисунок 2. Спектры поглощения хромофоров при IPL-воздействии.

чения 80 пациентов с наличием резистентных к терапии «винных пятен» на лице [6, 7]. В 1997 г. создана усовершенствованная версия аппарата. И в том же году данная версия была одобрена FDA в качестве первого устройства для фотоэпиляции. В Россию подобный аппарат был впервые ввезен и сертифицирован в 1998 году.

Современные IPL-аппараты претерпели некоторые технические изменения: появились система охлаждения и технология дробления импульса, усовершенствовалась и одновременно упростилась настройка параметров. Все это сделало применение технологии более комфортным и безопасным, а также расширило перечень показаний для их использования (в 2000-х гг. к ним добавилось фотоомоложение и устранение пигментных пятен) [8, 9].

Главная составляющая IPL-

аппарата — лампа из кварцевого стекла, заполненная газом ксеноном с электродами внутри. В момент прохождения между ними разряда происходит ионизация газа и возникает световой импульс, который включает в себя электромагнитные волны, относящиеся к разным частям спектра. Таким образом, для IPL характерно полихроматическое излучение с длиной волны от 515 до 1200 нм — это видимый свет и ближняя часть инфракрасного. Впрочем, можно встретить аппараты с нижней границей испускаемого излучения 390–400 нм. Работая с подобным IPL-устройством, врач с помощью специальных светофильтров может сам выбирать необходимую для конкретной процедуры длину волны или же использовать весь представленный диапазон в полной мере. [10, 11] Вторая особенность IPL технологии — неко-

герентность. Это значит, что испускаемые лампой электромагнитные волны не совпадают друг с другом по фазе, колеблются несогласованно — т.е. вразнобой, что не лучшим образом отражается на фокусировке луча. И, наконец, третья черта IPL-технологии — неколлимированность. В отличие от лазера, который характеризуется узкой направленностью, IPL-аппараты формируют расходящиеся пучки света. Это несколько уменьшает интенсивность их воздействия, однако расширяет зону облучения — за одну вспышку, т.е. обрабатывается гораздо более значительная область (рис. 1).

Когда мы воздействуем на кожу пациента некогерентным неколлимированным полихроматическим излучением, которое создает IPL-аппарат, реализуются эффекты того самого селективного фототермолиза, о котором говорили Ричард Рокс Андерсон и Джон Пэрриш. На подобную стимуляцию реагирует не вся ткань, а в первую очередь находящиеся в ней светочувствительные вещества-мишени (хромофоры), которые начинают:

- активно поглощать фотоны света. В результате реализуется следующая последовательность реакций [12, 13];
- энергия фотонов накапливается в хромофоре, и он переходит в возбужденное состояние;
- из нестабильного высокоэнергетического (возбужденного) состояния хромофор переходит обратно в устойчивую форму, при этом данный процесс сопровождается выделением тепла;
- хромофор и его окружение нагреваются до необратимых уровней, что приводит к их разрушению (коагуляции).

Основными хромофорами при этом являются:

- меланин (при его разрушении бледнеют пигментные пятна);
- гемоглобин и его производные (при его разрушении «закрываются» патологически расширенные сосуды);
- порфирин, который вырабатывают бактерии *Propionibacterium*

Таблица 1
Длины волн в эстетической медицине

Спектральная область, нм	Хромофор	Практическое применение
500–600	Гемоглобин и его производные	Разрушение сосудистых мальформаций
	Меланин (535 нм — один из пиков поглощения)	Удаление эпидермальных пигментных пятен
684–800	Меланин	Эпиляция
800–1 200	Не наблюдается окрашенных хромофоров, которые бы быстро поглощали световые волны, происходит абсорбция излучения молекулами воды, которая значительно увеличивается в среднем и дальнем инфракрасном спектре	Фотоомоложение

acnes (их активность возрастает при угревой болезни);

- пигменты татуировок и специальные препараты, повышающие фотосенсибилизацию;
- вода.

Хромофоры располагаются в различных структурах кожи (волосах, сосудах, эпидермисе) и характеризуются размерами, глубиной залегания, а также способностью поглощать свет определенной длины волны, что является основной их характеристикой (рис. 2).

Получается, что у каждого из вышеперечисленных хромофоров есть свой спектр поглощения, в котором имеются подъемы и спады. Если на хромофор действовать излучением с длиной волны, совпадающей с его спектром поглощения (желательно в области подъема — пика поглощения), то он реагирует максимально активно; в противном случае результата не будет. Подбирать диапазон излучения нужно с осторожностью, поскольку спектры поглощения разных хромофоров могут пересекаться. Впрочем, в этом есть и свои плюсы, например, для такой методики, как фотоомоложение, где задействованы сразу несколько хромофоров: меланин, гемоглобин и вода. В зависимости от показаний в эстетической медицине используются длины волн согласно табл. 1.

Для реализации клинического эффекта IPL-технологий очень важны следующие технические характеристики:

1. *Длина волны.* Поскольку IPL-устройства являются источниками широкополосного излучения в диа-

пазоне от 515 до 1200 нм, то избирательное воздействие на конкретные хромофоры (длинами волн, которые соответствуют их пику поглощения) может регулироваться только фильтрами, которые предоставляет производитель. Среди них наиболее распространены следующие: 515, 550, 560, 570, 590, 615, 645, 690 и 755 нм и фильтры блокировки коротковолнового излучения [14]. Врач может отсечь ненужные длины волн или же работать с полным диапазоном излучения.

2. *Длительность импульса.* Когда хромофоры поглощают излучение, происходит их нагревание. Если выбрать слишком большую длительность импульса, то избыточное тепло будет распространяться на окружающие ткани, что может привести к их нагреванию и нежелательному повреждению. Если выбрать слишком маленькую, хромофор не отреагирует должным образом. Какую длительность импульса использовать, зависит от термодинамических характеристик ткани и времени термической релаксации (ВТР) — это период, за который мишень отдает 63 % полученного тепла окружающим тканям. Если воздействие будет меньше ВТР кожи, то все тепло останется в пределах хромофора, и окружающие ткани не пострадают.

В среднем ВТР для поверхностных слоев кожи составляет около 7 мс, а для волос и крупных сосудов — около 50 мс. Это время будет сильно варьировать в зависимости от степени пигментации кожи — для I–II фототипа оно составляет около 10 мс, а для смуглой или загорелой кожи может достигать 150 мс [15, 16].

3. *Плотность энергетического потока (плотность энергии).* Данный параметр характеризует количество энергии, передаваемое на поверхность насадки. Обычно он составляет от 10 до 50 Дж/см². В русскоязычных источниках этот параметр довольно часто называют мощностью.

4. *Частота* показывает количество импульсов за секунду и измеряется в герцах (Гц). Чем она выше, тем более выражено воздействие. Однако между вспышками IPL должны соблюдаться определенные интервалы, которые зависят от ВТР, чтобы избежать перегрева соседних структур. Современные аппараты используют технологию дробления импульса, когда каждая вспышка разделяется на 2–6 отдельных микроимпульсов, что делает воздействие еще более безопасным для окружающих тканей и продлевает рабочую жизнь лампы.

5. *Площадь насадки.* От размера насадки зависит площадь обрабатываемой поверхности. Поскольку излучение, генерируемое IPL-источниками, является расходящимся, то за одну вспышку можно обработать большой участок кожи (до 3–5 см²). Это позволяет свести общее количество импульсов во время сеанса к минимуму и проводить быструю обработку больших анатомических областей.

То есть, учитывая все параметры, можно решить многие эстетические проблемы, а при коррекции возрастных изменений подобрать индивидуально необходимые технические характеристики процедуры. Эффекты, которые в тканях проявляются при воздействии IPL-

технологии различны. Так, в основе омолаживающего действия IPL лежат два типа эффектов:

- 1) разрушение избыточного количества пигмента и нежелательных сосудистых образований по принципу селективного фототермолиза. Поскольку старение кожи характеризуется не только изменением ее рельефа (морщинами) и истончением, но и неравномерностью пигментации и появлением телеангиэктазий, то выравнивание цвета дает заметный омолаживающий эффект;
- 2) воздействие на дерму и, в частности, на коллаген, что приводит к разглаживанию морщин, сужению расширенных пор, повышению тургора и эластичности кожи. Исследователи до сих пор не пришли к единому мнению, каким именно образом это происходит. Предполагается, что данный эффект реализуется за счет прогревания глубоких слоев кожи длинноволновыми частями широкополосного IPL-спектра (ближе к 1200 нм), возбуждения молекул воды, результатом чего является разрушение старого и синтез нового коллагена и улучшению текстуры кожи [17, 18]. Кроме того, было показано, что тепловая стимуляция фибробластов кожи под действием длинноволнового излучения приводит к увеличению синтеза белков внеклеточного матрикса. Это обуславливает, по крайней мере, частичное восстановление толщины кожи и реализуется за счет стимулирующего влияния IPL на TGF- β и синтез нового коллагена III типа [19, 20]. Клиническими результатами такого действия является разглаживание морщин. При этом более мелкие морщины лучше поддаются воздействию фотоомоложения, чем глубокие, но, чтобы заметить результаты, необходимо провести несколько сеансов. Как правило, для получения видимого эффекта требуется от 3 до 6 процедур с интервалом 3–4 недели, однако точное их количество определяется индивидуально. Повторный курс рекомендуется проводить раз в год.

Несмотря на доказанную эффективность и безопасность IPL-технологий, даже опытный врач не может полностью застраховаться от побочных эффектов, таких как эритема, отек, ожоги, нарушения пигментации и рубцы. При этом во многих странах IPL-аппараты считаются настолько безопасными, что на них работают не обученные квалифицированные врачи, а средний медперсонал, который не имеет достаточной профессиональной компетенции. Это чревато выставлением неадекватных параметров и режимов, несвоевременностью технического обслуживания аппаратов и отсутствием настороженности по онкологическому профилю при работе с пигментными образованиями. IPL представляет собой эффективный метод коррекции множества эстетических дефектов, но чтобы полностью раскрыть его возможности и избежать осложнений, работать на аппаратах должны только высококвалифицированные врачи-дерматологи, косметологи или физиотерапевты. Кроме того, для докторов необходимы дальнейшие исследования по изучению воздействия на кожу в зависимости от морфотипов инволютивных изменений кожи, взаимодействия с лазерными технологиями и разработок различных протоколов и их стандартизаций, что соответствует современным клиническим требованиям к высокотехнологичным методам коррекции в эстетической медицине.

Список литературы

1. Asayama-Kosaka S., Akilov O. E., Kawana S. Photodynamic Therapy with 5% 6-Aminolevulinic Acid is Safe and Effective Treatment of Acne Vulgaris in Japanese Patients. *Laser Ther* 2014; 23(2): 115–20.
2. Anderson R. R., Parrish J. A. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983; 220 (4596): 524–7.
3. Bitter P. Jr., Pozner J. Retrospective Evaluation of the Long-term Antiaging Effects of BroadBand Light Therapy. *Cosmet Dermatol* 2013; 34–40.
4. Shirakawa M., Ozawa T., Tateishi C., Fujii N., Sakahara D., Ishii M. Intense pulsed light therapy for aberrant Mongolian spots. *Osaka City Med J* 2012; 58(2): 59–65.
5. Goldman M. P., Weiss R. A., Weiss M. A. Intense pulsed light as a nonablative approach to photoaging. *Dermatol Surg* 2005; 31(9 Pt 2):1179–1187.

6. Raulin C., Hellwig S., Schönermark M. P. Treatment of a nonresponding port-wine stain with a new pulsed light source (PhotoDerm VL). // *Lasers Surg Med* 1997; 21(2): 203–8.
7. Goldberg D. J. Current Trends in Intense Pulsed Light. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5(6): 45–53.
8. Harris K., Ferguson J., Hills S. A comparative study of hair removal at an NHS hospital: Luminaire intense pulsed light versus electrolysis. *J Dermatolog Treat* 2014; 25(2): 169–73.
9. Hession M. T., Markova A., Graber, E. M. A Review of Hand-Held, Home-Use Cosmetic Laser and Light Devices. *Dermatologic Surgery* 2015; 41(3): 307–320.
10. Kassir R., Kolluru A., Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. // *J Cosmet Laser Ther* 2011; 13(5): 216–22.
11. Metelitsa A. I., Green J. B. Home-use laser and light devices for the skin: an update. // *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30(3): 144–7.
12. Moreno Arias G. A., Ferrando J. Intense pulsed light for melanocytic lesions. // *J Dermatol Surg* 2001; 27(4): 397–400.
13. Omi T. Photopneumatic technology in acne treatment and skin rejuvenation: histological assessment. *Laser Ther* 2012; 21(2): 113–23.
14. Radmanesh M., Azar-Beig M., et al. Burning, paradoxical hypertrichosis, leukotrichia and folliculitis are four major complications of intense pulsed light hair removal therapy. // *J Dermatolog Treat* 2008; 19(6): 360–363.
15. Wong W. R., Shyu W. L., Tsai J. W., Hsu K. H., Pang J. H. Intense pulsed light effects on the expression of extracellular matrix proteins and transforming growth factor beta-1 in skin dermal fibroblasts cultured within contracted collagen lattices. *Dermatol Surg* 2009; 35(5): 816–25.
16. Деев А. И., Шарова А. А., Брагина И. Ю. Новая косметология. Аппаратная косметология и физиотерапия. М.: ООО ИД «Косметика и медицина», 2014.
17. Ключарева С. В., Пономарев И. В. Леченные сосудистые новообразования кожи с помощью лазеров. *Лечащий врач* 2006; 3: 62–65.
18. Сервули Е. Аппаратная косметология для дома становится реальностью. Аппаратная косметология и физиотерапия 2012; 1: 26–33.
19. Серебряков В. А. Опорный конспект лекций по курсу «Лазерные технологии в медицине». СПб: СПбГУ ИТМО, 2009.
20. Цисанова Н. И. Еще раз про... эпиляцию. *Пластическая хирургия и косметология*, 2010 (3), 481–485.

Для цитирования. Юсова Ж. Ю., Демион Д. В., Авагумян М. А. Возможности применения световых технологий при коррекции возрастных изменений кожи // *Медицинский алфавит*. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 83–86.



Лазерное удаление татуировок: клиническая эффективность и безопасность

С. И. Суркичин, к.м.н., доцент, врач-дерматовенеролог ФГБУ «Поликлиника № 5» УДП РФ

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

С. Н. Гресь, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии

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

Laser tattoo removal: clinical efficacy and safety

S.I. Surkichin, N.V. Gryazeva, S.N. Gres

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

Резюме

В статье описаны механизмы действия при лазерном удалении татуировок. Представлены результаты исследования безопасности лазерного удаления: была изучена морфологическая картина препаратов кожи человека с искусственным пигментом в дерме (татуировкой) до и после воздействия пикосекундным лазером с целью удаления пигмента. Сделан вывод, что удаление татуировки с помощью пикосекундного лазера является безопасной процедурой, что позволяет рекомендовать ее пациентам.

Ключевые слова: татуировка, искусственный пигмент, лазерное удаление, пикосекундный лазер.

Summary

The article describes the mechanisms of action in laser tattoo removal. The results of the laser removal safety study were presented: the morphological picture of human skin preparations with artificial pigment in the dermis (tattoo) before and after exposure to a picosecond laser to remove the pigment was studied. It is concluded that tattoo removal using a picosecond laser is a safe procedure that allows to recommend it to patients.

Key words: tattoo, artificial pigment, laser removal, picosecond laser.

Введение

Татуировки существуют с давних времен, и их популярность только возрастает. По данным 2015 года (Harris Poll), 29% взрослого населения США имеют, по меньшей мере одну татуировку, что на 8% больше, чем четыре года назад [1]. Особенно популярны татуировки в среде молодежи [2]. Более того, 69% из тех, кто в принципе имеет татуировки, имеют по две и более. Одна четвертая людей, имеющих татуировки, хочет от них избавиться. Существует много техник удаления, но, к сожалению, большинство из них приводят к повреждению окружающих тканей, рубцеванию, неполному удалению [3]. Недавние успехи в лазерной терапии привели к развитию эффективных технологий по удалению татуировок с минимумом побочных эффектов.

Лазерное удаление татуировок базируется на концепции селективного фототермолиза. Эта теория, впервые описанная в 1980-х Anderson и Parrish [2], дала толчок избирательному лазерному удалению специфических веществ в коже (меланин, вода, оксигемоглобин), остав-

ляя окружающие ткани интактными. Различные хромофоры в коже избирательно поглощают определенные длины волн. Теория селективного фототермолиза говорит о том, что когда нагрев хромофора меньше, чем время его термальной релаксации (время, необходимое для отдачи 50% тепла, полученного после лазерного воздействия), селективная деструкция хромофора происходит без повреждения окружающих его тканей. Поскольку время термальной релаксации зависит от размера, большие хромофоры имеют большее время термальной релаксации. Частицы чернил в зрелых татуировках находятся в фибробластах и макрофагах кожи. Эти экзогенные частицы пигмента очень маленькие и имеют короткое время термальной релаксации, поэтому для их разрушения необходим очень быстрый нагрев [4, 5]. Длительность импульса Q-switched (QS) лазеров находится в наносекундном диапазоне с пиками энергии до 10 Дж/см². Они являются основными для удаления татуировок [6]. QS-рубиновый лазер (694 нм)

был первым доступным [7], далее появился QS Nd: YAG (1 064 нм, с удвоенной частотой 532 нм) и QS александритовый (755 нм) лазеры.

Пикосекундный (10–12 пс) лазер является на сегодняшний день самым эффективным для лечения татуировок, поскольку большинство пигментов татуировок имеют размер частиц от 30 до 300 нм с коротким временем термальной релаксации (/10 нс) [8]. А раз так, пикосекундная длительность импульса может создавать больший термальный стресс в татуировке [9]. Кроме фотоакустического эффекта, приводящего к механическому разрушению частиц, происходят эндотермальные реакции углерода, меняющие оптические свойства чернил, в результате появляются структуры, похожие на раковины, и уменьшается видимость чернил [10, 11].

PicoSure — это пикосекундный александритовый лазер. Принцип действия при удалении татуировок заключается в следующем: ультракороткая длительность импульса провоцирует мощное фотомеханическое воздействие — PressureWave™, PressureWave

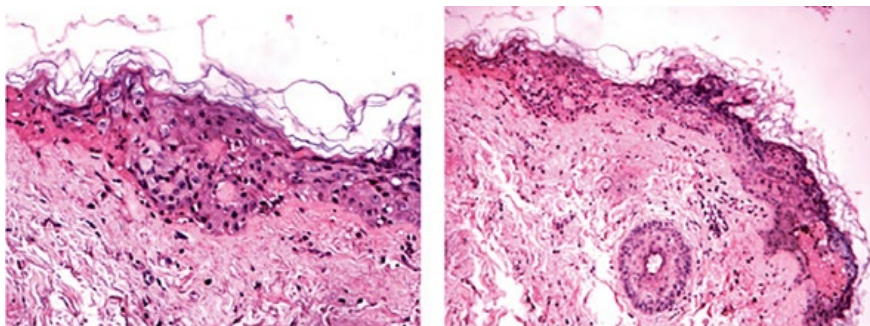


Рисунок 1. Препарат кожи до воздействия лазером (1-й этап).

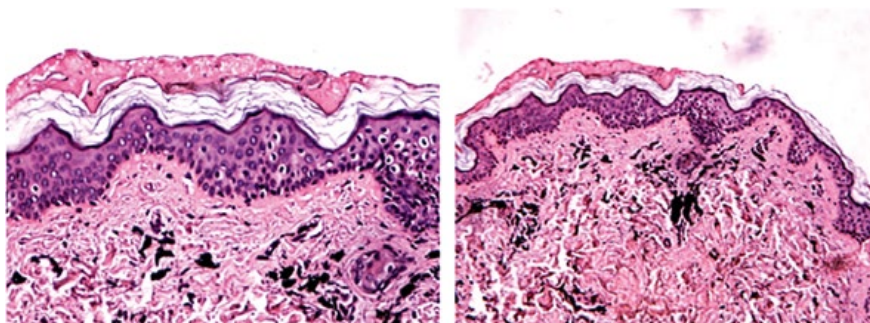


Рисунок 2. Препарат кожи сразу после воздействия лазером (2-й этап).

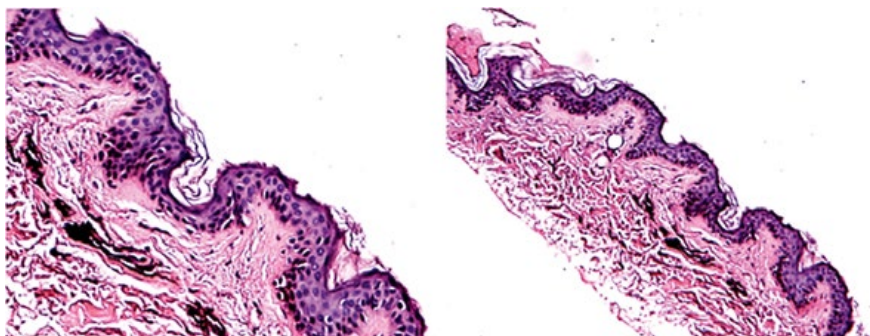


Рисунок 3. Препарат кожи через 24 часа после воздействия лазером (3-й этап).

разбивает мишень на микроскопические частицы, которые уничтожает иммунная система человека. PicoSure 755 одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) для удаления татуировок и пигментных поражений у пациентов с I–VI фототипом кожи.

Кроме увеличения клинической эффективности, пикосекундный лазер позволяет работать на меньшей мощности, что снижает риск побочных эффектов [11]. Однако спорным остается вопрос, вызывает ли лазерное воздействие ожог эпидермиса и дермы или нет. Для ответа на этот вопрос на базе Центральной государственной медицинской академии на кафедре дерматовенерологии и косметологии было проведено морфологическое ис-

следование биоптатов кожи пациентов с татуировкой до и после лазерного воздействия.

Цель исследования

Целью исследования было изучение морфологической картины препаратов кожи человека с искусственным пигментом в дерме (татуировкой) до и после воздействия лазера с целью удаления пигмента.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на панч-биоптатах кожи, содержащей искусственный пигмент. В группу исследования вошли пять женщин в возрасте от 29 до 42 лет.

Критерии включения пациентов в исследование: информированное

согласие пациента, возраст от 18 до 59 лет, наличие татуировки на коже, которую пациент хочет удалить, изначально высокая готовность следовать предписаниям врача. Критерии не включения: невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования, участие пациента в любом другом исследовании, наличие инфекционного процесса в области исследования, злокачественное новообразование, декомпенсированное соматическое заболевание, беременность, лактация.

Исследовались повторные панч-биоптаты кожи до воздействия лазером (1-й этап), сразу после (2-й этап), через 24 часа (3-й этап), через 48 часов после воздействия лазером (4-й этап), через месяц после воздействия (5-й этап). Биоптаты фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине, заливались в парафин по общепринятой методике. Серийные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическая картина взятых препаратов кожи оценивалась врачом-дерматовенерологом совместно с судебно-медицинским экспертом.

На каждом этапе проводили фотографирование в стандартных условиях.

Параметры используемого лазерного воздействия были следующими: длина волны 755 нм, импульс 750 пс.

Результаты исследования

Представлен фрагмент тонкой кожи с мелкоочаговыми скоплениями эритроцитов с единичными лейкоцитами в толще эпидермиса и на его поверхности, мелкоочаговые кровоизлияния в толще сетчатого слоя дермы, перифокально сосуды неравномерного кровенаполнения с наличием в их просветах, стенках и периваскулярно сегментоядерных лейкоцитов; ядра клеток эпидермиса и их цитоплазма на данном участке набухшие, сосочки дермы несколько сглажены, рыхлая волокнистая соединительная ткань сосочкового слоя дермы отека.

На поверхности эпидермиса заметны эритроциты, мелкоочаговое кровоизлияние в сетчатом слое дермы с перифокальной сосудистой реакцией и слабо выраженным отеком сетчатого

слоя дермы. В дерме визуализируются гранулы пигмента немеланинового происхождения.

Представлен фрагмент кожи с мелкоочаговым скоплением эритроцитов на поверхности эпидермиса без видимых дефектов и кровоизлияний в ткани последнего и дермы. Сосуды дермы неравномерного кровенаполнения. В дерме визуализируются гранулы пигмента немеланинового происхождения.

Мелкоочаговые кровоизлияния между эпидермисом и сосочковым слоем дермы, в толще сетчатого слоя дермы перифокальная лейкоцитарная реакция, сосочки дермы сглажены, коллагеновые волокна несколько утолщены, гомогенизированы. Заметно, что гранулы пигмента в сетчатом слое дермы раздроблены на более мелкие фрагменты, что свидетельствует о начале процесса

В представленном фрагменте кожи заметно мелкоочаговое скопление эритроцитов на поверхности эпидермиса, сосудистая реакция в дерме. Патологических изменений в эпидермисе, дерме, придатках кожи не обнаружено. Наблюдаются единичные гранулы пигмента в сетчатом слое дермы.

Обсуждение

Гистологическая картина препаратов кожи с татуировкой до воздействия лазером без патологических изменений. Мелкоочаговые скопления эритроцитов с единичными лейкоцитами в толще эпидермиса и на его поверхности, мелкоочаговые кровоизлияния в толще сетчатого слоя дермы являются следствием произведенного вкола иглы с целью обезболивания участка кожи перед взятием биопсии. Неравномерное кровенаполнение сосудов, отечность дермы также являются следствием инъекции раствора анестетика.

Сразу после воздействия лазером на поверхности эпидермиса визуализируются эритроциты, а также мелкоочаговое кровоизлияние в сетчатом слое дермы с перифокальной сосудистой реакцией и слабовыраженным отеком сетчатого слоя дермы, что также является следствием обезболивания перед операцией. Каких-либо патологических изменений от воздей-

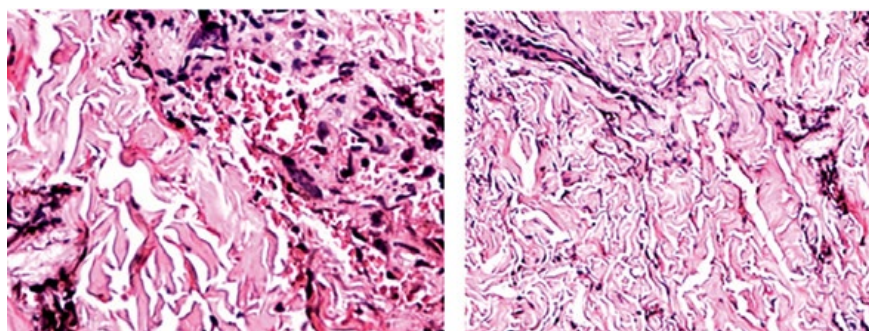


Рисунок 4. Препарат кожи через 48 часов после воздействия лазером (4-й этап).

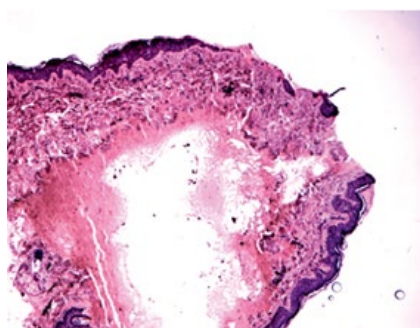


Рисунок 5. Препарат кожи через месяц после воздействия лазером (5-й этап).

ствия лазера не отмечено. В дерме визуализируются гранулы пигмента немеланинового происхождения.

Через 24 часа после воздействия лазером также заметно мелкоочаговое скопление эритроцитов на поверхности эпидермиса, сосуды дермы неравномерного кровенаполнения по причине проведенной перед процедурой анестезии. Патологические изменения от воздействия лазера также отсутствуют. В дерме визуализируются гранулы пигмента немеланинового происхождения.

Через 48 часов также вследствие анестезии визуализируются мелкоочаговые кровоизлияния между эпидермисом и сосочковым слоем дермы. Кроме

того, в толще сетчатого слоя дермы заметна перифокальная лейкоцитарная реакция, сосочки дермы сглажены, коллагеновые волокна несколько утолщены, гомогенизированы. В толще эпидермиса единичные скоагулированные кератиноциты. Заметно, что гранулы пигмента в сетчатом слое дермы раздроблены на более мелкие фрагменты, что свидетельствует о начале процесса выведения пигмента с места фиксации.

Через месяц также заметно мелкоочаговое скопление эритроцитов на поверхности эпидермиса, сосудистая реакция в дерме из-за анестезии. Патологических изменений в эпидермисе, дерме, придатках кожи не обнаружено. То есть лазерное воздействие не повлекло за собой каких-либо негативных последствий. Ткани полностью восстановились, это свидетельствует о том, что была первая степень ожога, проходящая без рубцовых изменений и нарушений архитектоники слоев кожи, поскольку базальная мембрана при данной степени ожога остается незатронутой. Наблюдаются единичные гранулы пигмента в сетчатом слое дермы. В динамике отмечается значительное снижение количества гранул пигмента в дерме.

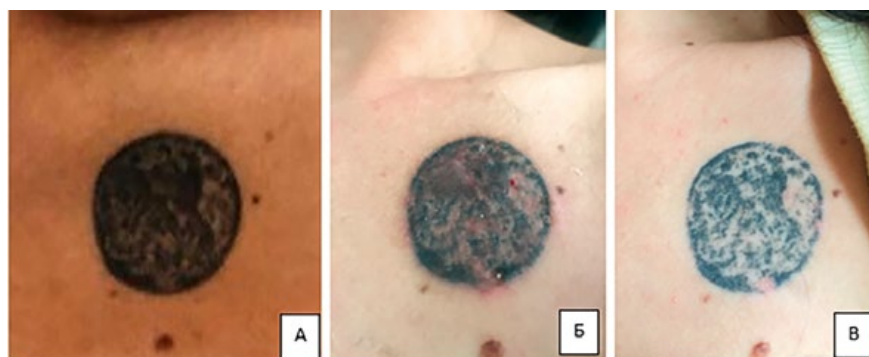


Рисунок 6. А — внешний вид до воздействия лазером; Б — через сутки после воздействия; В — через месяц после воздействия.

Заключение

Таким образом, в результате воздействия пикосекундным лазером на татуировки с целью их удаления гистологическая картина сразу после, через 24 часа без каких-либо отклонений от нормы и лишь ко вторым суткам соответствует первой степени ожога по реакции дермы, в эпидермисе при этом лишь единичные скоагулированные кератиноциты. Через месяц картина полностью восстанавливается, патологических изменений в области воздействия нет. Это позволяет сделать вывод о безопасности данной процедуры. В динамике отмечается значительное снижение количества гранул пигмента в дерме.

Выводы

1. Удаление татуировки с помощью пикосекундного лазера является безопасной процедурой, что позволяет рекомендовать ее пациентам.
2. Учитывая отсутствие повреждающего действия лазера на дерму
3. В динамике в результате лазерного воздействия отмечается значительное снижение количества гранул пигмента в дерме, что клинически подтверждается осветлением кожи.

и наличие незначительной реакции дермы через 48 часов, проходящее без следов через месяц после процедуры, подтвержденное гистологическим методом, можно сделать вывод, что воздействие лазером на татуировку вызывает ожог I степени по реакции дермы. Однако для I степени ожога характерно повреждение всего слоя эпидермиса, а в нашем случае процесс представлен единичными скоагулированными кератиноцитами в толще эпидермиса, которые не нарушают архитектонику слоев кожи и ее функции, то есть лазерное воздействие проходит бесследно для кожи пациента, не вызывая полноценной I степени ожога.

Список литературы

1. Larry S. Tattoo takeover: Three in ten Americans have tattoos, and most don't stop at just one. *Health & Life. The Harris Poll*. http://www.theharrispoll.com/health-and-life/Tattoo_Takeover.html. Accessed 31 Mar 2016.
2. Anderson RR, Parish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983; 220: 524–7.
3. Armstrong ML, Roberts AE, Koch JR, Saunders JC, et al. Motivation for contemporary tattoo removal: a shift in identity. *Arch Dermatol*. 2008; 144: 879–84.
4. Kent KM, Graber EM. Laser tattoo removal: a review. *Dermatol Surg*. 2012; 38: 1–13.
5. Doukas A, Flotte T. Physical characteristics and biological effects of laser-induced stress waves. *Ultrasound Med Biol*. 1996; 22: 1–9.
6. Bernstein E. Laser tattoo removal. *Semin Plast Surg*. 2007; 21: 175–92.
7. Reid WH, Miller ID, Murphy MJ, Paul JP, Evans JH. Q-switched ruby laser treatment of black tattoos. *Br J Plast Surg*. 1983; 36: 455–9.
8. Keaney TC, Alster TS. Tattoos and beyond: the clinical evolution of picosecond laser technology. *Curr Derm Rep*. 2016. doi:10.1007/s13671-016-0149-2 (epub 13 July 2016).
9. Luebberding S, Alexiades-Arménakos M. New tattoo approaches in dermatology. *Dermatol Clin*. 2014; 32: 91–6.
10. Chen H, Diebold G. Chemical generation of acoustic waves: a giant photoacoustic effect. *Science*. 1995; 270: 963–6.
11. Freedman JR, Kaufman J, Metelitsa AI, et al. Picosecond lasers: the next generation of short-pulsed lasers. *Semin Cutan Med Surg*. 2014; 33(4): 164–8.

Для цитирования. Суркичин С. И., Грязева Н. В., Гресь С. Н. Лазерное удаление татуировок: клиническая эффективность и безопасность // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 87–90.



Группа компаний «Инферум» презентовала свои разработки на ведущей международной выставке Arab Health — 2019

Завершилось одно из крупнейших международных мероприятий в области здравоохранения — Arab Health Exhibition & Congress 2019, которое проходило с 28 по 31 января в г. Дубае (ОАЭ). В этом году Arab Health посетили более 84 тысяч специалистов из 160 стран: производители медицинской техники и оборудования, фармацевтических и реабилитационных препаратов, представители органов государственной власти, организаторы и владельцы медицинского бизнеса. На выставке были представлены последние инновационные разработки 4150 экспонентов.

Ежегодно в работе Arab Health принимают участие представители России. В этом году объединенный стенд Made in Russia расположился на площади 250 кв. м. Свои технологии и продукцию демонстрировали отечественные компании, предлагающие решения в области физиотерапии, кардиологии, онкологии, реаниматологии, восстановительной медицины.

Группа компаний «Инферум», специализирующаяся на разработке портативного медицинского оборудования, участвовала в мероприятии совместно со своим партнером — Immortal Sea Medical Est, одной из ведущих компаний Саудовской Аравии по поставкам товаров для здоровья. «Инферум» презентовала аппарат для коррекции артериального давления ABP-051, производимый в кооперации с холдингом «Швабе» — эксклюзивным продавцом устройства на территории

России. Его действие основано на принципе электростимуляции биологически активных точек, коррекция артериального давления достигается через нормализацию сосудистого тонуса и усиление собственных защитных сил организма. Это уникальная разработка российских ученых, аналогов которой на зарубежных рынках не представлено, поэтому презентация ABP-051 стала ярким событием Arab Health и привлекла внимание участников. Аппарат ABP-051 прошел сертификацию по международным стандартам, что позволяет предлагать его не только российским, но и зарубежным потребителям.

По словам председателя совета директоров группы компаний «Инферум» Владислава Иванова, участие в Arab Health позволит вывести бизнес на очередной этап развития, хотя рынок Ближнего Востока и Юго-Восточной Азии не является для «Инферум» новым. «У нас уже есть подписанные контракты на экспорт 200 тыс. экземпляров ABP-051 в Саудовскую Аравию. Но на Arab Health мы имеем уникальную возможность наглядно продемонстрировать все преимущества разработки и привлечь новых партнеров. Сейчас мы прорабатываем стратегию выхода на рынки Сингапура, Малайзии, находимся в серьезных коммерческих переговорах. Нам также интересны Китай и Индия. Уверен, что результат, достигнутый на Arab Health, поможет нам в достижении наших целей».



Особенности использования CO₂-лазера при инволютивных изменениях кожи в зависимости от морфотипа

Ж. Ю. Юсова, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹

Е. А. Баранова, врач-дерматовенеролог², соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии¹

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

²Академия косметологии Premium Aesthetics, г. Москва

Features of use of CO₂-laser with involutive skin changes depending on morphotype

J. Y. Yusova, E. L. Baranova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Academy of Cosmetology 'Premium Aesthetics', Moscow, Russia

Резюме

Изучалось влияние сочетанного использования поверхностной и глубокой фракционной абляции на различные морфотипы старения кожи. Проведено исследование состояния кожи на 32 пациентах, включающее оценку результатов с использованием серии снимков 3D-визуализации на аппарате ANTERA 3D® (Ирландия), фотодокументирование на аппарате FotoFinder (Германия) и шкалу-опросник для оценки пациентами удовлетворенности процедурой. Пациенты были разделены на три группы по морфотипам инволютивных изменений: морщинистый, деформационный и смешанный. По результатам исследования определилась следующая тенденция: при смешанном морфотипе удовлетворенность пациентов выше при коррекции морщин и качества кожи, а при деформационном морфотипе удовлетворенность выше текстурой, цветом кожи и работой с пигментными нарушениями.

Ключевые слова: аблятивный фракционный фототермолиз, морфологический тип, глубокая абляция, поверхностная абляция, инволюционные изменения кожи.

Summary

We investigated the effect of combined use of superficial and deep fractional ablation on the different morphotypes of aging of the skin. A study of the condition of the skin in 32 patients, including evaluation of the results with the use of a series of pictures of 3D visualization on the device ANTERA 3D (Ireland), a photographic documentation on the unit FotoFinder (Germany) and scale-questionnaire to assess patient satisfaction with the procedure. Patients were divided into three groups according to morphotypes of involutive changes: wrinkled, deformational and mixed. After the procedure, the following dynamics was determined: according to the results of the study, the following trend was determined: with a mixed morphotype, the satisfaction of patients is higher with the correction of wrinkles and skin quality, and with a deformation morphotype, satisfaction is higher with the texture, skin color and work with pigment disorders.

Key words: ablative fractional photothermolysis, morphological type, deep ablation, surface ablation, involutional skin changes.

Актуальность исследования

Лазерные технологии на сегодняшний день являются ведущими в эстетической медицине. Лазеры являются единственным или наиболее эффективным инструментом при коррекции многих проблем: лечении фотоповреждений и пигментации кожи, а также рубцов различной этиологии. Среди лазерных методик по клинической эффективности очень популярен аблятивный фракционный лазер, поэтому в настоящее время он широко используется в медицинской практике [1, 2, 3]. Параметры воздействия выбирают с учетом типа кожи пациента и ее повреждений. [4, 5]. При воздействии фракционным лазерным излучением тонкий сфокусированный луч формирует в коже микрону повреждения или микротермальную зону (МТЗ), рас-

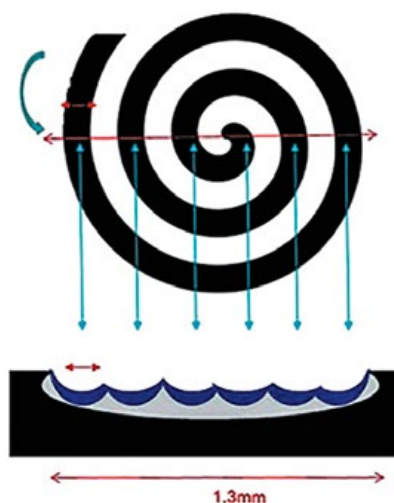


Рисунок 1. Схема термальной микрозоны в виде спирали.

положенную перпендикулярно к ее поверхности, и окруженную неповрежденной тканью [6, 7]. В зави-

симости от длины волны лазерного излучения и используемой энергии МТЗ может представлять собой столбик коагулированной ткани, зону абляции (выпаривания) ткани или зону абляции, окруженную коагулированной тканью. Участки некроза при этом не образуются. В случае использования CO₂-лазера (10600 нм), хромофором для которого является вода, мгновенно, за десятки миллисекунд происходит нагрев, что приводит к испарению микроучастка [8, 9, 10]. Сразу после образования абляции в коже запускаются процессы ремоделирования вокруг МТЗ. Развитие асептического воспаления с последующей регенерацией ткани приводит к обновлению структур дермы [11]. Для достижения более полного воздействия на структуру дермы и ее эластические свойства

многие врачи начали сочетать поверхностную и глубокую фракционную абляцию [12, 13]. На сегодняшний день современные технологии позволяют использовать комбинированные режимы воздействия — поверхностный и глубокий, а также использовать технологию суперимпульса (SuperPulse) — формировать мощный поток энергии за чрезвычайно короткое время, менее чем за 0,2 мс. При поверхностном режиме работы область абляции формируется не за счет расфокусировки луча, а путем быстрого прорисовывания тонким лазерным лучом шириной 0,12 мм микрозоны в виде спирали диаметром 1,3 мм (рис. 1).

Такой способ гарантирует минимальное повреждение и перегрев подлежащих тканей, что, в свою очередь, позволяет снизить риск осложнений, например, таких, как поствоспалительная гиперпигментация. Процедуры, проводимые с ее использованием, характеризуются коротким периодом реабилитации, минимальным повреждением окружающих тканей за счет узкотермического повреждения и незначительным количеством побочных эффектов [14, 15]. Клиническая эффективность лазерных процедур во многом определяется и морфотипом кожи, которая зависит от микроциркуляторного компонента [16, 17]. Активная регенераторная способность и степень



Рисунок 2. Распределение пациентов по морфотипам кожи.

возрастных изменений с преобладающей клинической картиной во многом определяется состоянием микроциркуляторного русла как основного компонента трофики тканей [18].

Цель работы

Определить степень клинической эффективности и удовлетворенности пациентами в зависимости от морфотипа инволютивных изменений кожи процедурой аблятивного CO_2 -фракционного фототермолиза как метода, направленного на получение быстрого, безопасного, видимого эффекта лечения наиболее распространенных возрастных косметологических дефектов кожи (морщин, расширенных пор, нарушения пигментации, изменения качества и текстуры кожи).

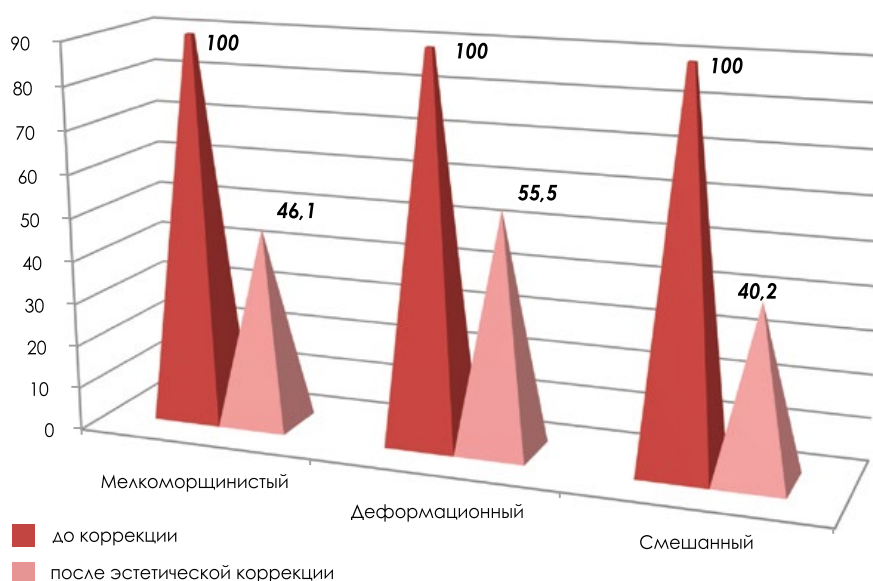


Рисунок 3. Динамика уменьшения морщин после процедуры.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 32 пациента в возрасте от 35 до 49 лет. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от морфотипа кожи (по классификации Юсовой): деформационный — 13 человек, мелкоморщинистый — 7 и смешанный — 12 пациентов. Распределение по морфотипам отражено на диаграмме (рис. 2). Во всех группах проводили аблятивный CO_2 -фракционный фототермолиз однократно с последующей оценкой результата процедуры через месяц. Для объективизации результатов использовали серии снимков 3D-визуализации на аппарате ANTERA 3D® (Ирландия), фотодокументирование на аппарате FotoFinder (Германия) и шкалу-опросник для оценки пациентами удовлетворенности процедурой.

Результаты исследования

При анализе снимков 3D-визуализации на аппарате ANTERA 3D® и полученных графиков изменений кожи определилась следующая динамика. В группе со смешанным морфотипом кожи отмечалась более выраженная клиническая картина по улучшению рельефа и текстуры кожи, уменьшению пигментации и морщин (рис. 3), тогда как в группе с деформационным типом кожи данные показатели изменились в меньшей степени, однако показатель изменения расширенных пор был наиболее значимо улучшен по сравнению с остальными группами (рис. 4, 5).

Степень удовлетворенности процедурой была высокой во всех группах, однако в группе со смешанным морфотипом отмечалась самая высокая оценка эффективности — 83,3%, в группе с деформационным морфотипом инволютивных изменений кожи — 69,2% и 71,4% в группе с мелкоморщинистым морфотипом кожи (рис. 6).

Таким образом, выявлена тенденция: при смешанном морфотипе удовлетворенность пациентов выше при коррекции морщин и качества кожи, а при деформационном морфотипе удовлетворенность выше текстурой, цветом кожи и работой с пигментными нарушениями. Необходимо дальней-

шее изучение механизмов репаративного функционирования кожи в зависимости от морфотипов инволютивных изменений кожи, а также перспектив для разработки дифференцированного подхода к тактике ведения при использовании СО²-лазера с учетом морфофункциональных изменений.

Список литературы

- Шептий О. В., Круглова Л. С., Жукова О. В., Эктова Т. В., Ракша Д. А., Шматова А. А. Высокоэнергетическое лазерное излучение в дерматологии и косметологии. // Рос журн кожн и венерич. Бол.— 2012; 6: 39–43.
- Шептий О. В. Новый принцип ремоделирования кожи — фракционная абляция // Пластическая хирургия и косметология.— 2010.— № 3.— С. 473–480.
- Хомченко В. В. Использование высокоэнергетических лазеров в косметологии / В. В. Хомченко // Вестник эстетической медицины.— 2010.— Т. 9.— № 2.— С. 6–10.
- Юсова Ж. Ю. Высокоинтенсивные лазерные технологии в комплексной коррекции инволютивных изменений кожи. // Физиотерапевт.— 2015.— № 5.— С. 37–42.
- Юсова Ж. Ю., Галлямова Ю. А., Шафранская М. А. Сравнительные исследования коррекции сенильных изменений кожи с применением фракционного аблятивного фототермолиза и инъекций аутологичной плазмы с активатором. // Физиотерапевт.— 2015.— № 3.— С. 20–25.
- Jelinkova H. Lasers for medical applications. 1st ed. Diagnostics, Therapy and Surgery. Woodhead Publishing, 2013.
- Деев А. И., Шарова А. А., Брагина И. Ю. Новая косметология. Аппаратная косметология и физиотерапия. Под общей ред. Е. И. Эрнандес. М.: ИД «Косметика и медицина», 2014.
- Anderson R. R., Parrish J. A. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science 1983; 220: 524–527.
- Fankhauser F., Kwasniewska S. Lasers in ophthalmology: Basic, diagnostic and surgical aspects. Kugler Publications. The Hague, 2003.
- Manstein D., Herron G. S., Sink R. K., Tanner H., Anderson R. R. Fractional photothermolysis: A new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg Med 2004; 34: 426–438.
- Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Индустрия искусственного загара: состояние проблемы (обзор литературы). Физиотерапевт.— 2014.— № 6, С. 77–85.
- Варев А. Г., Доронин В. А., Москвин С. В. и др. Применение лазерного излучения в косметологии. Проблемы биофизической медицины.— Саратов: Изд-во Сарат. мед. ун-та, 2003.— С. 79–83.
- Саромыцкая А. Н. Дермальный оптический термоллиз в комбинированной терапии возрастных изменений кожи лица: алгоритмы коррекции. / А. Н. Саромыцкая // Вестник эстетической медицины.— 2012.— Том. 11.— № 1.— С. 26–35.
- Тишкина М. В. Лазерная дермабразия: характер повреждения, принципы восстановления / М. В. Тишкина // Kosmetik international.— 2005.— № 5.— С. 58–59.
- Laubach H. J., Tannous Z., Anderson R. R. Skin responses to fractional photothermolysis. // Laser Surg Med.— 2006 Feb.— Vol. 38 (2).— P. 142–149.
- David J. Goldberg. Laser and lights. Elsevier Science.— 2005.— 166 pp.

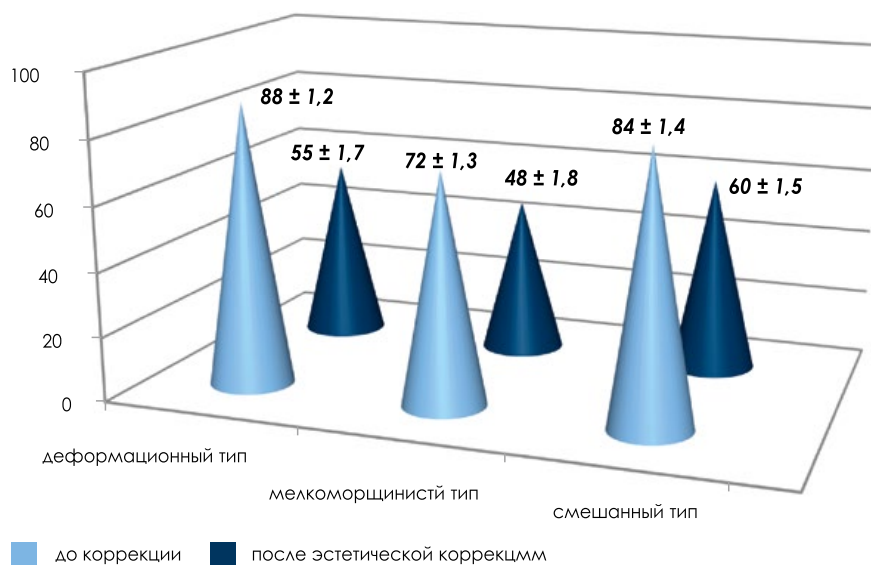


Рисунок 4. Динамика уменьшения расширенных пор после процедуры.

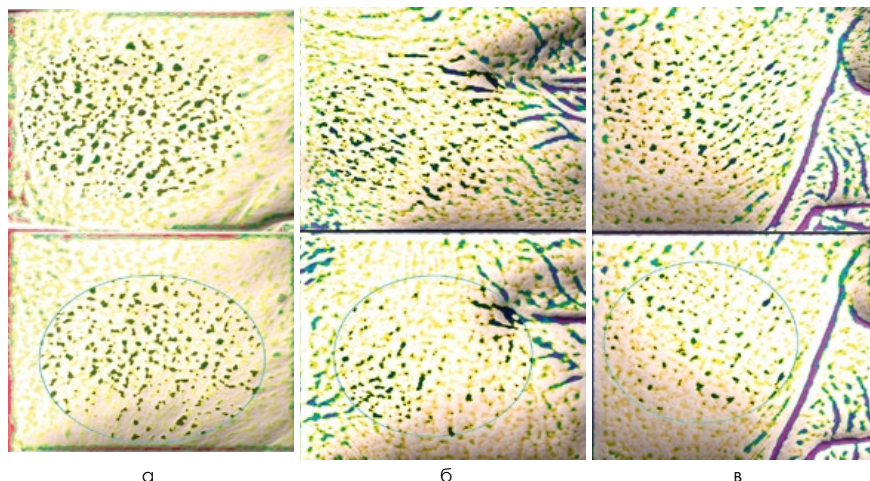


Рисунок 5. Динамика уменьшения расширенных пор после процедуры на Антере: а) мелкоморщинистый, б) смешанный, в) деформационный.

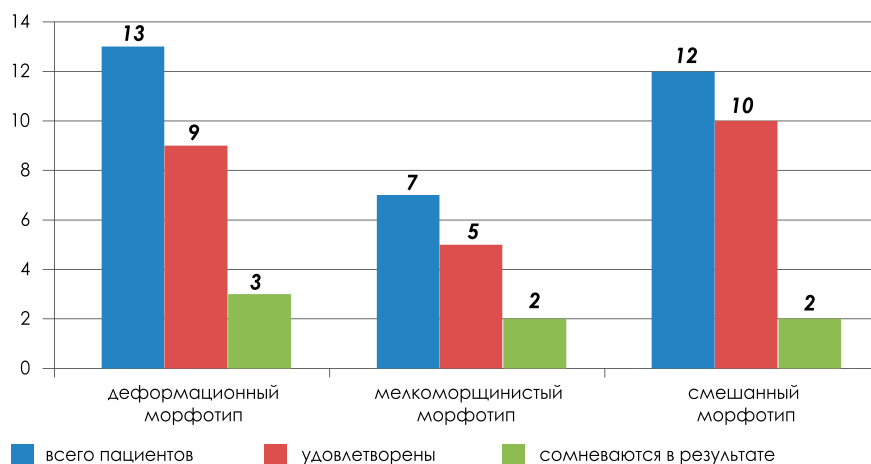


Рисунок 6. Степень удовлетворенности процедурой.

- Altshuler G. B., Anderson R. R., Manstein D. et al. Extended theory of selective photothermolysis // Lasers in Surgery and Medicine. 2001.— Vol. 29.— P. 416–432.
- Шутенко Т. В. Осложнения лазерной шлифовки кожи и современные способы их коррекции / Т. В. Шутенко // Nouv. esthet.— 2004.— № 6.— С. 172–175.

Для цитирования. Юсова Ж. Ю., Баранова Е. Л. Особенности использования СО²-лазера при инволютивных изменениях кожи в зависимости от морфотипа // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 91–93.

Возможности лазерных технологий в коррекции неопухолевой меланиновой гиперпигментации кожи аногенитальной области

Е. В. Иконникова, к.м.н., доцент кафедры¹, врач²

М. А. Авагумян, соискатель кафедры¹, врач-дерматовенеролог³

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

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

³Университетская клиника ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

Possibilities of laser technology in correction of non-tumor melanin hyperpigmentation of anogenital region skin

E. V. Ikonnikova, M. A. Avagumyan

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, University Clinic of Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov; Moscow, Russia

Резюме

Актуальность. Лазерные технологии широко применяются в различных областях медицины и являются одним из наиболее динамично развивающихся направлений эстетической гинекологии. В последние годы неуклонно увеличивается количество пациентов, предъявляющих высокие требования к эстетике аногенитальной области. В статье кратко освещаются современные взгляды на основные причины возникновения неопухолевой меланиновой гиперпигментации кожи половых органов, а также рассмотрены различные виды лазерной и световой терапии и эффективные комбинации некоторых методов лечения. Материалы и методы. Под наблюдением находилось 30 пациенток женского пола в возрасте от 25 до 45 лет с неопухолевой гиперпигментацией кожи аногенитальной области, I–III фототипом кожи. Все пациентки были разделены на две равные группы по 15 человек в зависимости от проводимой терапии. Пациентам проводилась терапия гиперпигментации неодимовым лазером (1064 нм) с низкой величиной флюенса и александритовым лазером (755 нм) с низкой величиной флюенса. Всего было проведено пять процедур с недельным интервалом. Результаты исследования. Терапия неодимовым лазером (1064 нм) и александритовым лазером (755 нм) с низкой величиной флюенса оказалась одинаково эффективной в терапии неопухолевых меланиновых гиперпигментаций кожи аногенитальной области и показала высокий профиль безопасности.

Ключевые слова: гиперпигментация, аногенитальная область, лазер, александритовый лазер, неодимовый лазер, лазерная терапия.

Summary

Relevance. Laser technologies are widely used in various fields of medicine and are one of the most dynamically developing areas of aesthetic gynecology. In recent years, the number of patients who place high demands on aesthetics of the anogenital area has been steadily increasing. The article briefly highlights modern views on the main causes of non-tumor melanin hyperpigmentation of the genital skin, as well as examines various types of laser and light therapy and effective combinations of some treatment methods. Materials and methods. The study included 30 female patients aged from 25 to 45 years with non-tumor hyperpigmentation of the skin of the anogenital region, I–III phototype of the skin. All patients were divided into two equal groups of 15 people depending on the therapy. The patients underwent hyperpigmentation therapy with a neodymium laser (1,064 nm) with a low fluence value and an alexandrite laser (755 nm) with a low fluence value. A total of five procedures were performed at weekly intervals. The results of the study. Therapy with a neodymium laser (1,064 nm) and an alexandrite laser (755 nm) with low fluence was equally effective in the treatment of non-tumor melanin hyperpigmentation of the skin of the anogenital region and showed a high safety profile.

Key words: hyperpigmentation, anogenital region, laser, alexandrite laser, neodymium laser, laser therapy.

Введение

В последнее время лазерная терапия приобретает все большую популярность в различных областях медицины, в том числе и гинекологии, в качестве эффективного метода лечения ряда заболеваний и коррекций проблем эстетического характера [1, 2]. Аномальное накопление меланина в аногенитальной области (меланиновый тип гиперпигментации) возникает как вследствие физиологических изменений, так и в результате дерматологических заболеваний [3]. Эти состояния, а также посттравма-

тическая гиперпигментация, в ряде случаев являясь косметическим дефектом, в значительной степени снижают качество жизни пациента [4].

Меланоциты и синтез меланина

В коже человека меланоциты располагаются на линии дермо-эпидермального соединения, являющегося пограничной структурой между двумя основными отделами кожи — эпидермисом и дермой. Меланоциты базального слоя эпидермиса производят различное количество и различные виды

меланина (эумеланин/феомеланин), синтезирующиеся в органеллах, называемых меланосомами. Меланосомы перемещаются в отростки меланоцитов и передаются в соседние базальные кератиноциты. По мере дифференцировки кератиноцитов меланосомы начинают деградировать в зависимости от типа кожи, что приводит либо к мелкодисперсным остаткам меланосом в светлой коже, либо меланосомы остаются неизменными вплоть до самых внешних слоев эпидермиса в коже черного цвета [5, 6].

Процесс биосинтеза меланина начинается с взаимодействия аминокислоты L-тирозина и фермента тирозиназы. Тирозиназа является ключевым ферментом меланогенеза в меланоцитах. Она действует в качестве катализатора для двух стадий меланогенеза: гидроксирования тирозина до 3,4-дигидроксифенилаланина (DOPA) и окисления DOPA до DOPA-хинона [7].

DOPA-хинон превращается в содержащий индольное кольцо DOPA-хром, из которого при участии DOPA-хром-таутомеразы в присутствии ионов металлов синтезируется дигидроксииндолилкарбоновая кислота (5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid, DHICA). Продукты окисления DHICA (ферментативного или неферментативного) полимеризуются, в результате чего образуется коричневый DHICA-меланин, содержащий от 100 до 1000 мономеров DHICA. DOPA-хром может также превращаться в 5,6-дигидроксииндол (5,6-dihydroxyindole, DHI). Продуктом окислительной полимеризации DHI является черный DHI-меланин [8, 9].

Этиологические факторы

В качестве основных причин гиперпигментации аногенитальной области традиционно рассматриваются генетические факторы, женские половые гормоны, воспалительные заболевания кожи данной локализации, а также, в ряде случаев, гинекологическая патология, фракционный фототермолиз, лазерная и фотоэпиляция, воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения.

Генетическая предрасположенность считается одной из главных причин, влияющих на развитие гиперпигментации. Данные эпидемиологических исследований показывают, что существуют различия в появлении и интенсивности пигментации у представителей разных рас, а также отмечают влияние отягощенного семейного анамнеза [10].

Возрастные изменения также способствуют усилению пигментации, в том числе и в аногенитальной области: результаты исследований на мышах свидетельствуют о том, что с возрастом может отмечаться повы-

шение активности тирозиназы, белка TRP-1 и гена MITF [11].

Роль женских половых гормонов в патогенезе развития гиперпигментации имеет преобладающее значение. Деятельность эстрогена и прогестерона опосредована специфическими рецепторами, экспрессированными в коже, в том числе рецепторами эстрогена (ERS) ER α /ER β и рецепторами прогестерона (PRS) соответственно. Наибольшее количество данных рецепторов отмечается в коже лица, сосков, передней брюшной стенки, аногенитальной области. Иммуногистохимические исследования показали значительное увеличение экспрессии ER в участках кожи с гиперпигментацией. Следует отметить, что значительная экспрессия рецептора ER β была представлена в дерме пораженных очагов, но не в эпидермисе. Показано, что эстрогены стимулируют синтез меланина в культивированных меланоцитах человека путем индукции синтеза тирозиназы, белков TRP-1 и TRP-2, а также MITF. Кроме того, эстрогениндуцированный меланогенез может быть связан с активацией пути цАМФ-РКА (протеинкиназа А), поскольку эстрогены способны повышать уровень цАМФ и активировать тирозиназу и MITF [10].

При хроническом воспалительном процессе, травматизации тканей, а также избыточном воздействии УФ-облучения повышаются уровни матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9), происходит деградация коллагена IV и VI типа, что приводит к нарушению организации базальной мембраны. Поврежденная базальная мембрана облегчает проникновение меланоцитов и меланина в дерму. В результате гиперпигментация склонна не поддаваться лечению и имеет высокую вероятность рецидива [12].

Несмотря на недавний прогресс в понимании патогенеза нарушений пигментации, связь между появлением гиперпигментации и каждым этиологическим фактором определена на сегодняшний день лишь частично. До сих пор остается неясным, какие факторы играют решающую роль в запуске патогенетического механизма.

Стандартный план коррекции избыточной пигментации кожи аногенитальной области обычно включает удаление провоцирующих факторов и проведение активной редукции пигмента с помощью средств для местного применения или посредством физических методов.

Общие рекомендации

Пациентам, которые имеют повышенный риск возникновения гиперпигментации (особенно с фототипом кожи от III и выше по Фитцпатрику), рекомендуется не подвергать кожу воздействию ультрафиолетового излучения (солнце, солярий), не использовать травмирующие методы депиляции (выщипывание, воск).

Наружная терапия

Актуальные методы лечения гиперпигментации направлены на срыв ферментативных процессов производства пигмента в меланоцитах. В процессе производства меланина тирозиназа является ферментом, определяющим скорость преобразования L-тирозина в L-3,4-дигидроксифенилаланин (L-ДОФА). Двухвалентные ионы меди также необходимы для синтеза меланина. Блокировка этих молекул приводит к уменьшению меланизации [13].

Выбор наружного средства для коррекции гиперпигментации аногенитальной области прежде всего должен основываться на выборе эффективных агентов, не вызывающих раздражение слизистой (ниацинамид, арбутин/дезоксикарбутин, экстракт солодки, соевый ингибитор трипсина).

Физические методы лечения

Лазерная терапия

Лечение гиперпигментации с применением лазерных и световых источников основано на наблюдениях за биологическими свойствами пигмента в эпидермисе и дерме [14].

Согласно теории селективного фототермолиза селективность лазера по отношению к коже обусловлена тем, что световые волны разной длины поглощаются разными хромофорами кожи. Это позволяет селективно уничтожать структуры — мишени без повреждения окружающих тканей.

Таблица
Клиническая характеристика пациентов с НМПК аногенитальной локализации

Показатель	Абс. число (%)
Количество пациентов	30 (100)
М/ж	Ж (100)
Средний возраст, годы	38,0 ± 4,7
Длительность заболевания (годы)	3,0 ± 1,7
Глубина залегания пигмента	Смешанная (эпидермально-дермальная)
Триггерные факторы	
Гормональные изменения (беременность, прием ОК)	17 (56,6%)
Разрешение воспалительного кожного процесса аногенитальной области	7 (23,3%)
Лазерная терапия	4 (13,3%)
Травматизация при депиляции	2 (6,6%)

Меланин способен поглощать свет в широком диапазоне длин волн (от 250 до 1200 нм). Меланосомы имеют очень короткий период термальной релаксации (около 1 мс). Для того чтобы селективно воздействовать на меланин без повреждения окружающих тканей, импульсная продолжительность должна быть меньше или равна времени термальной релаксации меланина [15]. Это стало возможным благодаря изобретению лазеров с модуляцией добротности (Q-switching) [14].

Наиболее популярными из ныне используемых электрооптических лазеров являются: рубиновый лазер (694 нм), alexandritовый лазер (755 нм), Nd: YAG-лазер (1064 нм), Nd: YAG-лазер с удвоенной частотой (532 нм), а также эрбиевый YAG-лазер (2940 нм) [16].

Селективный фототермолиз с помощью разных типов лазеров является весьма действенным для эпидермальных и дермальных пигментных поражений. Также для этих же целей часто используют и IPL-системы (Intensive Pulse Light), что подразумевает применение высокоинтенсивного импульсного света. Однако данный метод лечения является довольно сложной задачей из-за высокого риска повреждения окружающих тканей, а также того, что может приводить к длительной и стойкой поствоспалительной гиперпигментации [17].

В настоящее время появляются все новые исследования на тему сочетанного применения различных ви-

дов лазерной терапии между собой и в комбинации с другими методами лечения [18].

В большинстве случаев гиперпигментации лазеры следует применять в качестве терапевтических средств второй и третьей линии. В целом лазеры и источники света должны быть использованы только в руках опытного врача, а при терапии некоторых расстройств пигментации лечение следует проводить только после того, как другие методы оказались неэффективными. Терапия с помощью лазеров может характеризоваться непредсказуемым ответом, частыми рецидивами и высокой степенью риска как поствоспалительной гипер-, так и гипопигментации.

Светотерапия

Интенсивный импульсный свет (IPL) относится к полихроматическому свету, который способен излучать волны длиной от 400 до 1200 нм в зависимости от фильтра, в отличие от лазерного света, который является монохроматическим. В течение последних десятилетий IPL-системы стали весьма востребованными для удаления пигментации и омоложения кожи [19, 20].

Наиболее неприятным побочным эффектом IPL-лечения является развитие стойкой гиперпигментации. Существует повышенный риск развития пигментации после лечения с высокой плотностью энергии IPL, особенно в аногенитальной области. Для предотвращения подобного осложнения лечение должно быть как можно более мягким [21].

Материалы и методы

Под наблюдением находились 30 пациентов женского пола в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст 38,0 ± 4,7 года) с неопухоловой гиперпигментацией кожи аногенитальной области, I–III фототип кожи. У 17 (56,6%) пациентов отмечалась взаимосвязь образования гиперпигментации с гормональными изменениями (беременность, прием оральных контрацептивов), у 7 (23,3%) пациентов появление гиперпигментации было связано с разрешением воспалительного кожного процесса (эритразма, вульвовагинальный кандидоз, фолликулит). У 4 (13,3%) пациентов причиной образования гиперпигментации стало лазерное воздействие (лазерная эпиляция, фракционное лазерное омоложение кожи) с последующим применением неадекватной постпроцедурной терапии (нерегулярное использование восстанавливающих, противовоспалительных и смягчающих средств). У 2 (6,6%) пациентов образование гиперпигментации было связано с применением травмирующих средств для депиляции (воск, шугаринг). Длительность заболевания составила в среднем 3,0 ± 1,7 года.

У всех пациентов отмечалось очаговое отложение меланина в эпидермальных и дермальных слоях кожи, что подтверждалось дерматоскопическим исследованием (дерматоскоп Heine Delta 20, Германия) (см. табл.).

Все пациенты были разделены на две равные группы по 15 человек в зависимости от проводимой терапии. Пациентам проводилась терапия гиперпигментации неодимовым лазером (1064 нм) с низкой величиной флюенса (группа 1) и alexandritовым лазером (755 нм) с низкой величиной флюенса (группа 2).

Всего было проведено пять процедур с недельным интервалом. Параметры лазерного излучения не изменялись в течение исследования и составляли: неодимовый лазер (1064 нм) — пятно 10 мм, величина флюенса 1–3 Дж/см², частота 5 Гц, количество проходов от 1 до 7 до появления легкой эритемы; alexandritовый лазер (755 нм) — пятно 10 мм, величина флюенса 1–3 Дж/см², частота 5 Гц, количество проходов от 1 до 5 до появления легкой эритемы.

Критерии включения: наличие участков гиперпигментации кожи аногенитальной области, обусловленной гормональными факторами, лазерным воздействием, поствоспалительная и посттравматическая гиперпигментация; фототип кожи I–III (в соответствии с классификацией Фицпатрика); добровольное информированное согласие.

Критерии не включения: пациенты с заболеваниями в стадии декомпенсации, которые способны повлиять на проведение исследования; кровотечения и склонность к ним; эндокринная патология (тиреотоксикоз, сахарный диабет в стадии декомпенсации); злокачественные новообразования; общие противопоказания для проведения лазерной терапии; воспалительный процесс кожных покровов аногенитальной области и (или) нарушение их целостности; прием оральных контрацептивов на момент проведения исследования; пероральное применение изотретиноина в течение шести месяцев до момента включения в исследование; использование отбеливающих субстанций, кератолитиков, химического / лазерного пилинга / IPL в течение двух месяцев до момента включения в исследование; беременность и период лактации.

Общая терапевтическая эффективность применения обоих видов лазерной терапии в коррекции гиперпигментации аногенитальной области оценивалась по модифицированной шкале IGA (оценка общей интенсивности гиперпигментации по пятибалльной шкале: от 0 — чистая кожа до 5 — очень интенсивная пигментация), шкале GAIS (Global Aesthetic Scale), индексу ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни). Динамика изменения параметров шкал IGA, GAIS и ДИКЖ определяла эффективность терапии.

Специальные методы исследования, использованные в работе: мексаметрия (аппарат Multi Skin Test Center® MC 900, Courage-Khazaka Electronic, Германия), фотографирование пациентов и дерматоскопия.

Результаты и их обсуждение

Целью исследования стало сравнение эффективности и безопасности

терапии неопухолевых меланиновых гиперпигментаций кожи аногенитальной области неодимовым (1064 нм) и александритовым (755 нм) лазерами с модуляцией добротности с низкой величиной флюенса.

Неодимовый лазер (1064 нм) используется как в терапии дерматологических заболеваний, так и в косметологии. Он способен испускать световые волны с длиной 1064 нм, что соответствует ближнему инфракрасному спектру. Модулятор добротности Q-Switch позволяет формировать световые импульсы очень короткой протяженности (до 6 нс) при большой мощности световой энергии, это позволяет воздействовать на ткани организма с минимальным повреждающим эффектом. Во время лазерной вспышки происходит фотокавитация пигмента, находящегося в эпидермальных и дермальных слоях кожи, что делает доступной утилизацию частиц пигмента макрофагальной системой.

Александритовый лазер (755 нм) широко применяется для терапии различной кожной патологии, в том числе и гиперпигментаций. Он способен испускать световые волны с длиной 755 нм, что соответствует ближнему инфракрасному спектру. Его активной средой (излучателем) является искусственный кристалл александрита, обогащенный хромом.

Он способен генерировать импульсы длительностью от 2 до 30 мс. Наиболее безопасен и эффективен для пациентов с I–II фототипом кожи. Глубина проникновения лазерного луча составляет от 2,0 до 3,5 мм. Этот тип лазера оптимально подходит для

коррекции поверхностной гиперпигментации. Однако он также показывает свою эффективность и в терапии более глубоко залегающего пигмента, особенно в комбинированных протоколах лечения.

Выраженность пигментации оценивали до, через две недели и после завершения курса терапии (пять недель). Итоговый контроль был проведен через две недели после окончания курса терапии.

Был проведен сравнительный анализ терапии гиперпигментации аногенитальной области неодимовым и александритовым лазером.

На третьем визите при осмотре пациентов из обеих групп (терапия неодимовым лазером — 43,3 % пациентов, терапия александритовым лазером — 36,6 % пациентов) отмечалось улучшение состояния с точки зрения выраженности пигментации. Через две недели после окончания курса терапии полное исчезновение или значительное уменьшение пигментации отмечалось у 56,6 % (неодимовый лазер) и у 53,3 % пациентов (александритовый лазер). Лазерная терапия переносилась пациентами удовлетворительно в обеих группах. Побочные эффекты не наблюдались.

Все пациенты из обеих групп после проведенного курса лазерной терапии показали улучшение по шкале IGA и были сопоставлены друг с другом. До проведения терапии неодимовым лазером (группа 1) параметр IGA составлял $1,7 \pm 0,4$; после проведенной терапии значения IGA стали ниже на 35,2 % и достигли $1,1 \pm 0,3$ ($p < 0,01$). До проведения терапии александритовым лазером (группа 2) па-

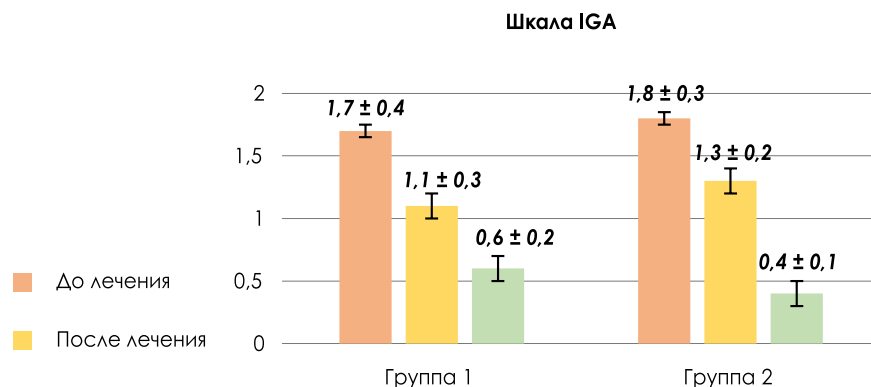


Рисунок 1. Динамика показателя оценки степени тяжести пигментации по шкале IGA в обеих группах до, после терапии и после окончания периода посттерапевтического наблюдения.

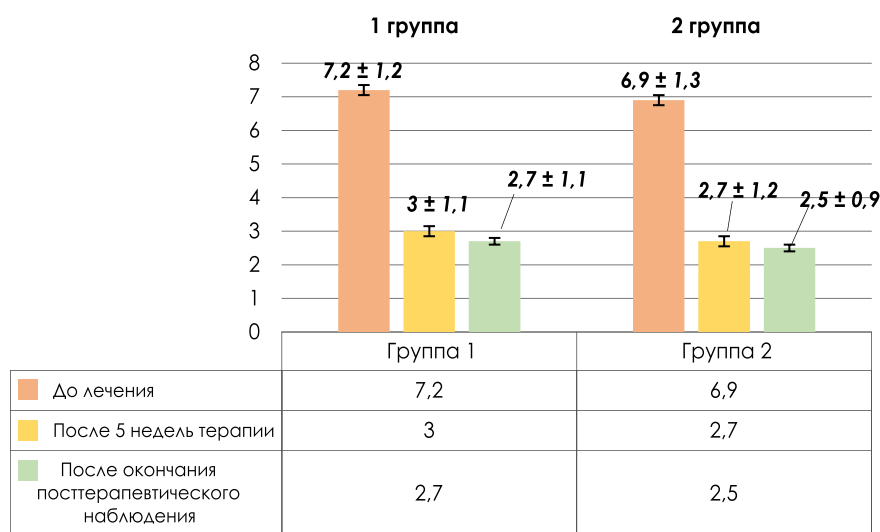


Рисунок 2. Суммарный индекс ДИКЖ по группам до, после терапии и в конце периода наблюдения.

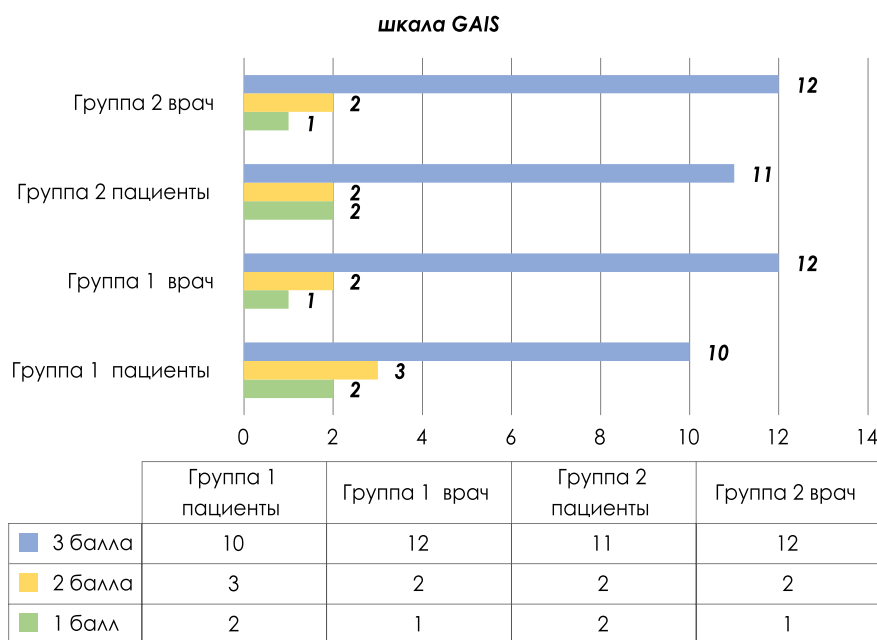


Рисунок 3. Сводные данные оценки эффективности проведенного лечения пациентами и врачом-исследователем по шкале GAIS.

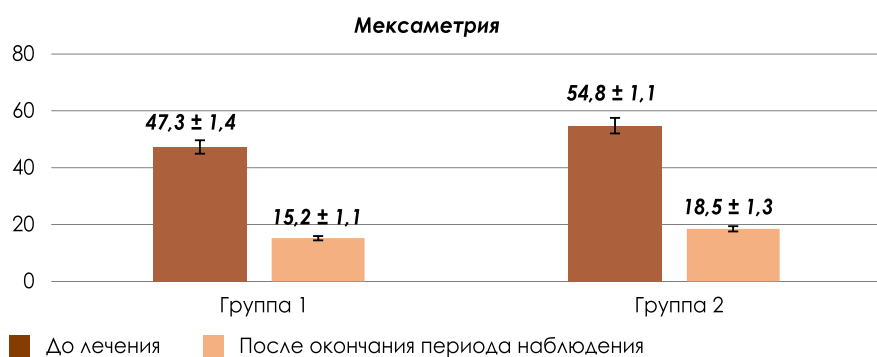


Рисунок 4. Суммарные показатели мексаметрии (Ед) в первой и второй группах до терапии и после окончания периода посттерапевтического наблюдения.

параметр IGA составлял $1,8 \pm 0,3$; после проведенной терапии значения IGA стали ниже на 33,3% и достигли $1,3 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). Через две недели после окончания курса терапии значения IGA составили $0,6 \pm 0,2$ ($p < 0,01$) (группа 1) и $0,4 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) (группа 2) (рис. 1).

Статистический анализ индекса ДИКЖ по группам не выявил существенных различий в зависимости от вида проводимой терапии. До лечения (группа 1) ДИКЖ составил $7,2 \pm 1,2$ балла, в группе 2 — $6,9 \pm 1,3$ балла. После окончания терапии индекс ДИКЖ в группе 1 составил $3,0 \pm 1,1$ балла, в группе 2 — $2,7 \pm 1,2$ балла. После окончания периода посттерапевтического наблюдения индекс ДИКЖ в группе 1 составил $2,7 \pm 1,1$ балла, в группе 2 — $2,5 \pm 0,9$ балла (рис. 2).

Оценка пациентами эффективности проведенного лечения по результатам данных шкалы GAIS показала, что большая часть больных в обеих группах были удовлетворены результатом (рис. 3).

Группа 1: 10 пациентов (66,7%) оценили результат на 3 балла, 3 пациента (20%) — на 2 балла, 2 пациента (13,3%) — на 1 балл.

Группа 2: 11 пациентов (73,4%) оценили результат на 3 балла, 2 пациента (13,3%) — на 2 балла, 2 пациента (13,3%) — на 1 балл.

Статистически значимой разницы между оценкой врача и пациентов не отмечалось (в общем и в каждой группе) ($p < 0,01$).

Показатели мексаметрии до начала терапии в первой группе составили в среднем $47,3 \pm 1,4$ МЕ, во второй группе — $54,8 \pm 1,1$ МЕ. Показатели мексаметрии через две недели после окончания терапии в первой группе пациентов составили в среднем $15,2 \pm 1,1$ МЕ, во второй группе — $18,5 \pm 1,3$ МЕ. Таким образом, через две недели после окончания курса терапии в первой группе выраженность пигментации сократилась на 67,8%, во второй группе отмечалась сопоставимая динамика — выраженность пигментации сократилась на 66,2% (рис. 4).

Данные дерматоскопии и фотографирования также подтвердили клиническую эффективность обоих методов терапии.

Выводы

Таким образом, терапия неодимовым (1064 нм) и александритовым (755 нм) лазерами с низкой величиной флюенса оказалась одинаково эффективной в терапии неопухолевых меланиновых гиперпигментаций кожи аногенитальной области и показала высокий профиль безопасности, что позволяет рекомендовать ее к широкому применению в клинической практике в области эстетической гинекологии.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Franck P., Henderson P.W., Rothaus K.O. Basics of Lasers: History, Physics, and Clinical Applications. *Clin Plast Surg.* 2016; 43 (3): 505–13.
2. Шептий О.В., Круглова Л.С., Жукова О.В., Эктова Т.В., Ракша Д.А., Шматова А.А. Высокоэнергетическое лазерное излучение в дерматологии и косметологии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012; 6: 39–43.
3. Rodríguez-Arambula A., Torres-Alvarez B., Cortes-García D., Fuentes-Ahumada C., Castanedo-Cazares J.P. CD 4, IL-17, and COX-2 are associated with subclinical inflammation in malar melasma. *Am. J. Dermatopathol.* 2015; 37 (10): 761–6. doi: 10.1097/DAD.0000000000000378.
4. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. *Клиническая дерматология и венерология.* 2012; 10 (6): 65–70.
5. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Стрелковин Т.И. Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухолевых гиперпигментаций кожи. *Пластическая хирургия и косметология.* 2014; 1: 105–110.
6. Duval C., Cohen C., Chagnoleau C., Flouret V., Bourreau E., Slominski F. Key regulatory role of dermal fibroblasts in pigmentation as demonstrated using a reconstructed skin model: impact of photo-aging. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e114182.
7. Nguyen B., Tawata S. Mimosine dipeptide enantiomers: improved inhibitors against melanogenesis and cyclooxygenase. *Molecules.* 2015; 20 (8): 14334–14347 doi: 10.3390/molecules200814334.
8. Марголина А.А., Петрухина А.О. Современные подходы к отбеливанию кожи. Часть I Меланины и кожа. *Косметика и медицина.* 2001; 1: 4–13.
9. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014; 2 (17): 20–24.
10. Lee A.Y. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015; 28 (6): 648–60. doi: 10.1111/pcmr.12404.
11. Hirobe T., Ishikawa A. Tyrosine induces melanocyte differentiation in novel pink-eyed dilution castaneus mouse mutant showing age-related pigmentation. *Journal of Dermatological Science.* 2015; 80 (3): 203–11.
12. Kwon S.H., Hwang Y.J., Lee S.K., Park K.C. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016; 17 (6): 824.
13. Bang S.H., Han S.J., Kim D.H. Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity. *J. Cosmet. Dermatol.* 2008; 7 (3): 189–93. doi: 10.1111/j.1473-2165.2008.00387.x.
14. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва: МДВ, 2012. — 280 с.
15. Бауманн Л. Косметическая дерматология: принципы и практика. Пер. с англ. под ред. Н.Н. Потекаева. Москва: Медпресс-информ; 2012. — 688 с.
16. Patil U.A., Dhami L.D. Overview of lasers. *Indian J. Plast. Surg.* 2008; 41: 101–13.
17. Vashi N.A., Kundu R.V. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169 (3): 41–56.
18. Kim J.E., Chang S.E., Yeo U.C., Haw S., Kim I.H. Histopathological study of the treatment of melasma lesions using a low-fluence Q-switched 1064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. *Clin. Exp. Dermatol.* 2013; 38: 167–171.
19. Bae M.I., Park J.M., Jeong K.H., Lee M.H., Shin M.K. Effectiveness of low-fluence and short-pulse intense pulsed light in the treatment of melasma: A randomized study. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2015; 17 (6): 292–5.
20. Augustyniak A., Erkiert-Polguj A., Rotsztein H. Variable pulsed light treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation - a pilot study. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2015; 17 (1): 15–9.
21. Park J.H., Kim J.I., Kim W.S. Treatment of persistent facial postinflammatory hyperpigmentation with novel pulse-in-pulse Mode Intense pulsed light. *Dermatol. Surg.* 2016; 42 (2): 218–24.

Для цитирования. Иконникова Е.В., Авагумян М.А. Возможности лазерных технологий в коррекции неопухолевой меланиновой гиперпигментации кожи аногенитальной области // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 94–99.

Г. МОСКВА,
10 НОЯБРЯ
2018 ГОДА



В рамках конференции планируются:

- пленарные заседания;
 - тематическое усовершенствование с выдачей удостоверений государственного образца и баллов в системе НМО;
 - видеотрансляции из процедурных кабинетов, операционных;
 - клинические разборы с участием пациентов;
 - он-лайн трансляция в регионы РФ;
 - спонсорские симпозиумы компаний-партнеров;
 - выставка продукции фармацевтических компаний и медицинского оборудования
 - конкурс молодых ученых, в котором могут принять участие ординаторы, аспиранты и врачи специалисты в возрасте до 35 лет, представившие оригинальные работы, имеющие значение для науки и практического здравоохранения, отличающиеся новизной, актуальностью, оригинальностью в постановке и решении научных и научно-прикладных задач в области дерматовенерологии и косметологии, с церемонией награждения.
- Срок подачи заявок до 10 октября 2018 года

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «РАЗВИТИЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ: ТРЕБОВАНИЯ И ОТРАЖЕНИЕ СОВРЕМЕННОГО ОБЩЕСТВА»

Научный организатор: ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии.

Проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, д.м.н., профессор Круглова Лариса Сергеевна.

На конференцию будут приглашены ведущие специалисты России и СНГ.

Место проведения: г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.19, стр.1А.

Основные темы:

- эстетическая медицина: инновационные технологии
- последние достижения аппаратной косметологии
- передовые методики инъекционной косметологии
- лазер- и фототерапия в дерматологии и косметологии
- anti-age медицина и формирование здорового образа жизни
- эстетическая урогинекология
- приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи
- актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем
- междисциплинарные проблемы дерматовенерологии
- клиническая и лабораторная микология
- детская дерматология
- трихология: новое в диагностике, терапии и реабилитации
- доброкачественные и злокачественные новообразования кожи:
- роль дерматолога и онколога
- психодерматология

По всем вопросам
обращайтесь
в Оргкомитет конференции:
Собина Елена Валентиновна
Генеральный директор ООО
«ВидеоМед»
тел./факс: +7(985) 446-64-34
E-mail: sobilen@mail.ru

Вторично-инфицированные состояния после косметологических процедур: тактика ведения пациентов

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

А. Г. Стенько, д.м.н., проф., зав. отделением косметологии²

М. Г. Кручинская, пластический хирург, челюстно-лицевой хирург, врач высшей квалификационной категории²

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

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

Secondarily infected conditions after cosmetic procedures: patient management tactics

L. S. Kruglova, A. G. Stenko, M. G. Kruchinskaya

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

Резюме

Любая косметологическая процедура, которая сопровождается повреждением барьера кожи, несет в себе риск присоединения не только бактериальной, но и грибковой или вирусной инфекции. По данным ряда авторов, наиболее часто эти осложнения встречаются после внутридермальных инъекций, мезотерапии, аблятивных лазерных процедур, татуажа и составляют около 5% от общего числа проведенных манипуляций. Цель исследования: оценка эффективности, безопасности применения крема Тетрадерм® у пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями после различных косметологических процедур. Материал и методы. Под наблюдением находилось 28 пациентов (24 женщины и 4 мужчины) в возрасте от 18 до 65 лет с инфекционно-воспалительными осложнениями (исключая герпетическую инфекцию) после различных процедур, проведенным по показаниям: инволютивные изменения кожи, акне, розацеа, гиперпигментация, рубцовые изменения кожи. Все пациенты получали крем Тетрадерм 2 раза в день — 7 дней. Оценка эффективности проводилась с учетом индексов ДИШС, VAS, ДИКЖ. Результаты. Индекс ДИШС снизился на 83,5% с $12,7 \pm 1,3$ до $2,1 \pm 0,3$ балла ($p < 0,01$), индекс ДИКЖ снизился на 64,8%, с $12,2 \pm 1,3$ до $4,3 \pm 1,7$ балла ($p < 0,01$). VAS (эритема) снизился на 82,9%, VAS (отек) снизился на 93,3%, VAS (пустулы) — на 100%, VAS (папулы) — на 94,1%. Выводы. Применение крема Тетрадерм® при развитии инфекционных осложнений косметологических процедур показывает высокую эффективность как в отношении клинических симптомов (подтверждается динамикой индексов ДИШС и VAS), так и в отношении качества жизни пациентов. По оценке самих пациентов, крем Тетрадерм® обладает высокой эффективностью, переносимостью и комфортностью применения.

Ключевые слова: осложнения, лазерная терапия, вторичное инфицирование, Тетрадерм.

Summary

Any cosmetic procedure, which is accompanied by damage to the skin barrier, carries the risk of attaching not only bacterial, but also fungal or viral infections. According to a number of authors, most often these complications occur after intradermal injections, mesotherapy, ablative laser procedures, tattooing, and account for about 5% of the total number of manipulations. Objective: to evaluate the effectiveness and safety of using Tetraderm® cream in patients with infectious and inflammatory complications after various cosmetic procedures. Material and methods. The study included 28 patients (24 women and 4 men) aged from 18 to 65 years with infectious and inflammatory complications (excluding herpes infection) after various procedures performed according to indications: involutive skin changes, acne, rosacea, hyperpigmentation, scarring of the skin. All patients received Tetraderm cream 2 times a day — 7 days. Performance evaluation was carried out taking into account the index DISHC, VAS, DIQOL. Results. The DISHC index decreased by 83.5%, from 12.7 ± 1.3 points to 2.1 ± 0.3 points ($p < 0.01$), the DIQOL decreased by 64.8%, from 12.2 ± 1.3 points to 4.3 ± 1.7 points ($p < 0.01$). VAS (erythema) decreased by 82.9%, VAS (edema) decreased by 93.3%, VAS (pustules) — by 100%, VAS (papules) — by 94.1%. Findings. The use of Tetraderm® cream in the development of infectious complications of cosmetic procedures causes high efficacy both in relation to clinical symptoms and in relation to the quality of life of patients. According to the patients themselves, Tetraderm® cream is highly effective, tolerable and comfortable to use.

Key words: complications, laser therapy, secondary infection, tetraderm.

Актуальность проблемы

На сегодняшний день эстетическая медицина и, в частности, косметология, представляет собой быстро развивающуюся высокотехнологичную область медицины. Современные достижения эстетической медицины с успехом используются специалистами для решения множества проблем: коррекции возрастных изменений и последствий фотостарения, нарушений пигментации, коррекции рубцов, акне и розацеа, гипертрихоза и алопеции. Но именно коррекция возрастных изменений остается приоритетным направлением косметологии. За последние

годы значительно изменился и расширился арсенал методик, направленных на коррекцию возрастных изменений лица [1]. По данным Американской ассоциации пластических хирургов, за период с 2000 по 2014 г. количество малоинвазивных процедур, выполненных косметологами, увеличилось на 154%, в то же время количество операций, выполненных пластическими хирургами, снизилось почти на 12% [2]. В пятерку лидирующих малоинвазивных процедур вошли коррекция ботулиноксинами, аугментация мягких тканей, химический пилинг, лазерная терапия и ботулинотерапия [1].

Анализ данных обращаемости в ведущее учреждение эстетической медицины России — Институт пластической хирургии и косметологии показал, что 54 % пациентов обращаются с целью коррекции возрастных изменений (рис. 1). Анализ количественного показателя, проводимых процедур, показал лидирующие позиции лазерных воздействий (рис. 2).

Анализ литературы по оценке эффективности той или иной косметологической процедуры, показал, что в большинстве работ анализируются результаты и не уделяется достаточно внимания осложнениям, что создает ложное впечатление высокой безопасности методов эстетической медицины, однако реальная клиническая практика опровергает это мнение, а осложнения и нежелательные явления — не столь уж и редкая ситуация. Так, М. Vanaman и соавт. (2016) был сделан обзор данных поисковой системы Medline, в котором обобщены сведения о развитии осложнений косметологических процедур за период 1989–2015 гг., который показал высокую распространенность различных осложнений [3]. При этом в большинстве публикаций отмечено, что ведущее место среди многочисленных осложнений в практике косметолога занимают инфекционно-воспалительные процессы. Эти данные подтверждают и отечественные ученые [4].

Риски развития инфекционно-воспалительных осложнений могут быть связаны с большим числом факторов:

- нарушением целостности кожных покровов (инвазивные методы, аблятивные лазеры, пилинги, дермабразия),
- с техникой проведения процедуры (несертифицированные препараты и технологии, неследование рекомендованным протоколам),
- с соматической патологией пациента, прежде всего это сахарный диабет и другие метаболические нарушения, курение (нарушение микроциркуляции, замедление репаративных процессов),
- медицинский персонал (неквалифицированные работники),
- нарушение правил пред- и постпроцедурной реабилитации.

Большинство косметологических процедур выполняются с нарушением целостности кожного покрова (ряд процедур лазерной терапии, инъекционные методы, пилинги и многие другие), что увеличивает прежде всего риск возникновения инфекционных осложнений [5]. Помимо этого, сами активные компоненты препаратов могут изменять барьерную функцию кожи, приводить к формированию биопленок, что может способствовать развитию вторично-инфицированных состояний, риски увеличиваются при несоблюдении правил асептики и антисептики [6], выполнении процедур неквалифицированными работниками [7]. При этом важная роль должна отводиться тактике ведения пациентов в пред- и постпроцедурном периоде, так как отсутствие рекомендаций по уходу за кожей в реабилитационный период может приводить к развитию осложнений.

Свой вклад в развитие неблагоприятных явлений вносит соматическая патология, неучтенная на стадии обследо-

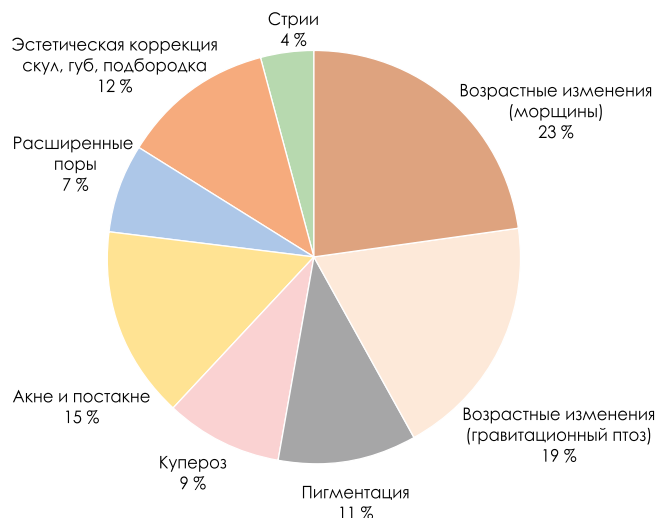


Рисунок 1. Причины первичной обращаемости в Институт пластической хирургии и косметологии, г. Москва (2016–2017 гг.).



Рисунок 2. Соотношение процедур эстетической медицины в Институте пластической хирургии и косметологии, г. Москва (2016–2017 гг.).

ования больного для выбора тактики терапии и постпроцедурного ведения, к группе повышенного риска относятся хронические курильщики, пациенты с сахарным диабетом, метаболическими нарушениями, сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями, лица с отягощенным аллергологическим анамнезом [8].

В зависимости от времени развития осложнения принято различать острые, которые дебютируют в 1–3-й день после проведения процедуры в виде эритематозно-пустулезных, акнеформных высыпаний, вплоть до формирования абсцессов, и хронические, которые развиваются через 2 недели или более после процедуры за счет окклюзии лимфатических сосудов и формирования биопленок преимущественно в местах с тонкой и подвижной кожей.

Таким образом, практически любая косметологическая процедура, которая сопровождается повреждением барьера кожи, несет в себе риск присоединения не только бактериальной, но и грибковой или вирусной инфекции. По данным ряда авторов, наиболее часто эти осложнения встречаются после внутридермальных инъекций, мезо-

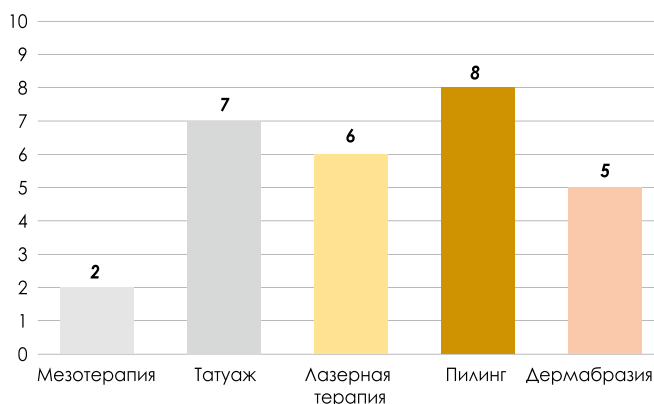


Рисунок 3. Количество пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями в зависимости от проведенной процедуры.

терапии, аблятивных лазерных процедур, татуажа [7–11] и составляют около 5% от общего числа проведенных манипуляций.

В большинстве случаев при возникновении инфекционно-воспалительных осложнений достаточно назначения топических препаратов в виде монотерапии, особенно если лечение начато при появлении первых признаков и у пациента отсутствуют системные симптомы инфекции (лихорадка, увеличение лимфотических узлов). Для решения этой задачи необходимо учитывать нарастающую проблему формирования биопленок, что приводит к резистентности флоры и затрудняет выбор эффективного средства лечения. Оптимальным может быть современный комбинированный препарат наружного действия, активный в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, патогенных грибов, воздействующий на воспаление и способствующий активации репаративных процессов. Препарат Тетрадерм® отвечает этим требованиям.

Материал и методы

Многолетний опыт использования дерматологами и косметологами фиксированных комбинаций топических глюкокортикостероидов сегодня представляется обоснованным не только клинически, но и теоретически. Основными возбудителями инфекционно-воспалительных осложнений в косметологии являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*, *Malassezia spp.* [12]. С этой позиции разработка и внедрение в широкую клиническую практику инновационного комбинированного препарата Тетрадерм® можно расценивать как весьма своевременное. В состав препарата входят:

- мометазона фураат — кортикостероид средней степени активности, доказавший свою эффективность и безопасность и отличающийся рядом преимуществ по сравнению с другими топическими кортикостероидами при ряде наиболее распространенных дерматозов;
- эконазол — активный в отношении всех возбудителей поверхностных микозов и перспективный антимикотик с доказанным опытом эффективности при большинстве форм дерматофитии, кандидоза кожи и *Malassezia*-инфекции;
- гентамицин — активный в отношении *S. aureus* и других бактерий антибиотик с низким риском устойчивости к нему в российской популяции, не резорбирующийся из кожи;
- декспантенол — важнейший метаболический фактор для регенерации и репарации тканей, восстановления барьерной функции кожи; устраняющий ксероз и оказывающий, кроме того, непосредственное противовоспалительное действие, что сопровождается клиническим эффектом, сопоставимым с действием кортикостероидов слабой силы.

Цель исследования: оценка эффективности, безопасности применения крема Тетрадерм® у пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями после различных косметологических процедур.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, клиническая картина инфекционно-воспалительного процесса после проведения косметологической процедуры, подписание информированного согласия, высокая комплаентность пациента. Критерии невключения: возраст младше 18 лет, герпетическая инфекция, противопоказания для назначения крема Тетрадерм®, участие пациента в любом другом исследовании.

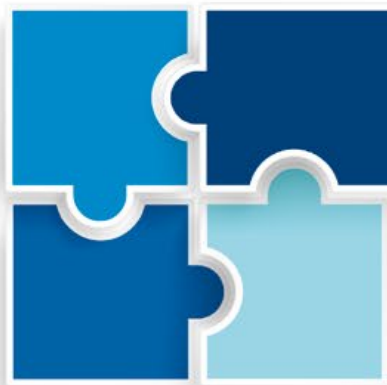
Под нашим наблюдением находилось 28 пациентов (24 женщины и 4 мужчины) в возрасте от 18 до 65 лет с инфекционно-воспалительными осложнениями после различных процедур (рис. 3), проведенных по показаниям: инволютивные изменения кожи, акне, розацеа, гиперпигментация, рубцовые изменения кожи.

Всем пациентам был назначен крем Тетрадерм® — два раза в день в течение 7 ± 2 дней.

Дизайн исследования: первый визит (Д1 через 2–14 дней от проведения процедуры): визуальный осмотр, оценка уровня качества жизни (шкала ДИКЖ), оценка дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС, VAS). Второй визит (Д2 через 7 ± 2 дня от Д1): оценка уровня качества жизни (шкала ДИКЖ), оценка дерматологиче-

Таблица 1
Динамика показателей VAS до и после применения крема Тетрадерм®

Признак	До терапии	После терапии	Динамика
VAS (эритема)	4,71 ± 0,29 балла	0,47 ± 0,12 балла, $p < 0,01$	82,9%
VAS (отек)	4,53 ± 0,21 балла	0,26 ± 0,08 балла, $p < 0,01$	93,3%
VAS (пустулы)	3,24 ± 0,32 балла	0 баллов, $p < 0,01$	100%
VAS (папулы)	3,45 ± 0,34 балла	0,15 ± 0,03 балла, $p < 0,01$	94,1%



ТЕТРАДЕРМ®

крем для наружного применения

ПЕРВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ГКС, СПОСОБСТВУЮЩИЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ

- Оригинальный 4-х компонентный препарат
- Современные действующие вещества
- Полноценная схема лечения инфицированных дерматозов в одном средстве

Мометазон

нефторированный
глюкокортикоид
3 класса

Эконазол

современный
противогрибковый
компонент

Гентамицин

эффективный
антибактериальный
компонент

Декспантенол

противовоспалительное
регенерирующее
средство

Производитель:
АО «ВЕРТЕКС», 199106, Россия,
Санкт-Петербург, В.О., 24-я линия, д. 27А.
Горячая линия: 8-800-2000-305
(звонок по России бесплатный)
www.vertex.spb.ru
РЕКЛАМА

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ

*Больше,
чем лечение!*



ЛАУРЕАТ 2017



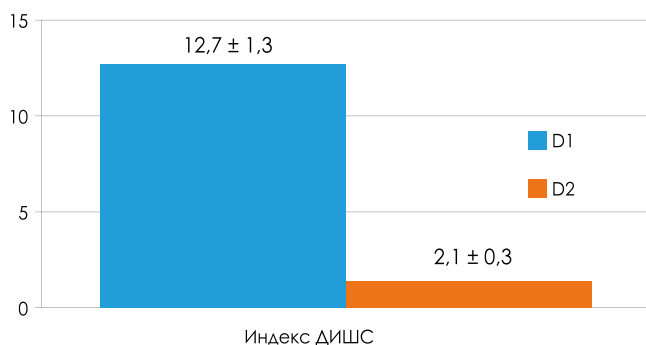


Рисунок 4. Суммарный индекс ДИШС (Δ1) и после применения крема Тетрадерм® (Δ2).

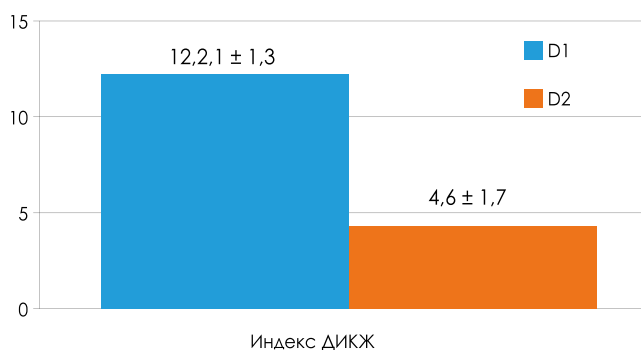


Рисунок 5. Суммарный индекс ДИЖ (Δ1) и после применения крема Тетрадерм® (Δ2).

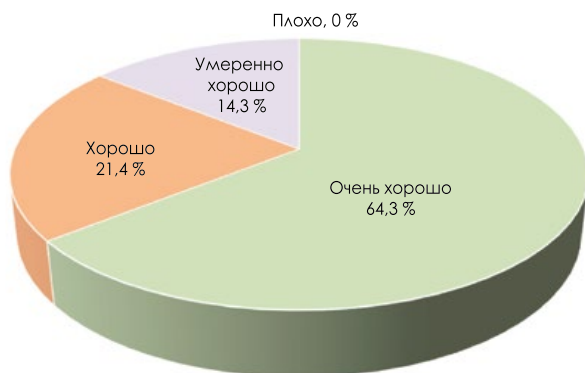


Рисунок 6. Оценка пациентами эффективности и комфортности применения крема Тетрадерм® (Δ2).

ского индекса шкалы симптомов (ДИШС, VAS), оценка органолептических свойств и удобства применения крема Тетрадерм®. Цифровые данные клинических и специальных методов исследования заносились в Excel-таблицы и обрабатывались с помощью программы Statistica 10 (MS Office Excel 2010). Значения количественных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего.

Результаты исследования и обсуждение

После применения крема Тетрадерм® папулы разрешились полностью, у части пациентов сохранялась незначительная эритема и отечность (табл. 1).

Суммарный индекс дерматологического статуса ДИШС, включающий оценку клинических симптомов (эритема, отек,

папулы, пустулы, субъективные ощущения в виде боли или зуда) по пятибалльной системе, снизился на 83,5% с $12,7 \pm 1,3$ до $2,1 \pm 0,3$ балла ($p < 0,01$) (рис. 4).

Индекс ДИЖ снизился на 64,8% с $12,2 \pm 1,3$ до $4,3 \pm 1,7$ балла ($p < 0,01$) (рис. 5).

Побочные эффекты не наблюдались ни в одном клиническом случае, переносимость Тетрадерм® крем была высокой. Все пациенты дали высокую оценку органолептическим свойствам и отметили удобство применения крема, легкость распределения на коже, хорошую впитываемость, практически отсутствие жирного блеска и липкости, значительный увлажняющий эффект. Таким образом, 85,7% пациентов оценили эффективность и комфортность применения крема Тетрадерм® как очень хорошо и хорошо, при этом положительная оценка была дана 100% пациентов (рис. 6).

Выводы

1. При развитии инфекционно-воспалительных (бактериально-грибковой этиологии) осложнений косметологических процедур показано лечение кремом Тетрадерм®, длительность 5–7 дней, кратность применения — два раза в день.
2. Применение крема Тетрадерм® при развитии инфекционных осложнений косметологических процедур вызывает высокую эффективность как в отношении клинических симптомов (подтверждается динамикой индексов ДИШС и VAS), так и в отношении качества жизни пациентов.
3. По оценке самих пациентов, крем Тетрадерм® обладает высокой эффективностью, переносимостью и комфортностью применения.

Список литературы

1. Эрнандес Е.И., Губанова Е.И., Парсагашвили Е.З., Пономарев И.В., Ключарева С.В. Методы эстетической медицины в косметологии. М.: ИД «Косметика и медицина». — 2010. — 299с.
2. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Cosmetic surgery national data bank statistics 2014. Vanaman M, Fahi SG, Carruthers J. Complications in the Cosmetic Dermatology Patient: A Review and Our Experience (Part 1). *Dermatol Surg* 2016; 42 (1): 1–11.
3. Михеева Н.А., Баринев Е.Х., Ромодановский П.О. Наиболее часто встречающиеся случаи при проведении комиссионных судебно-медицинских экспертиз по материалам уголовных и гражданских дел, связанных с оказанием медицинской помощи (услуги) в практике пластической хирургии. // *Медицинская экспертиза и право*. — 2010. — № 5. — С. 45–52.
4. Rzany B, DeLorenzi C. Understanding, avoiding, and managing severe filler complications. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136 (Suppl.): 196–203.
5. Haneke E. Managing complications of fillers: Rare and not-so-rare. *J Cutan Aesthet Surg* 2015; 8: 210–22.
6. Потехаев Н.Н., Индилова Н.И., Румянцев Е.Е. Наружная терапия гнойных осложнений в косметологии. *Клин. дерматология и венерология*. 2010; 6: 55–61.
7. Khunger N. Complications in Cosmetic Surgery: A Time to Reflect and Review and not Sweep Them Under the Carpet. *Cutan Aesthet Surg* 2015; 8 (4): 189–90.
8. Sisti A, Cuomo R, Zerini I et al. Complications associated with medial thigh lift: A comprehensive literature review. *J Cutan Aesthet Surg* 2015; 8: 203–9.
9. Ozturk CN, Li Y, Tung R et al. Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J* 2013; 33 (6): 862–77.
10. Beleznyak K, Carruthers JD, Humphrey S, Jones D. Avoiding and treating blindness from fillers: A review of the world literature. *Dermatol Surg* 2015; 41: 1097–117.
11. Dai T, Huang Y-Y, Sharma SK et al. Topical Antimicrobials for Burn Wound Infections. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2010; 5 (2): 124–51.
12. Касихина Е.И., Абальян С.А. Бактериальные осложнения в косметологической практике: лечение и профилактика. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2016; 2: 10–15.

Структурно-функциональное состояние эритроцитов у детей с хронической болезнью почек

А. В. Сабирова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии¹

Д. К. Волосников, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии¹

О. В. Матяш, к.м.н., доцент, руководитель аккредитационного центра²

¹Институт ДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Structural-functional state of erythrocytes in children with chronic kidney disease

A. V. Sabirova, D. K. Volosnikov, O. V. Matyash

South Ural State Medical University, Chelyabinsk; Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Russia

Резюме

Большое значение в развитии и прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) придается структурно-функциональному состоянию эритроцитов. Цель данной работы — изучить показатели красной крови и морфологические типы эритроцитов периферической крови у детей с ХБП. Обследованы 75 детей с ХБП в возрасте 5–16 лет, контрольную группу составили 25 здоровых детей того же возрастного диапазона. Анализ морфометрических параметров красных клеток периферической крови — средний объем (MCV) и диаметр эритроцита, среднее содержание (MCH) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), проводили с помощью гематологического счетчика Gobas Micros 18 (Roche). Окраска мазков производилась по Романовскому-Гимзе. Проведены морфометрические исследования клеток красной крови с помощью программы Морфология 5.2 и конфокальная микроскопия эритроцитов на Конфокальном микроскопе LSM-710, производство Carl Zeiss. Подтверждена тенденция к выраженному пойкилоцитозу при ХБП. Установлено, что у детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН) на начальной стадии нарушается распределение эритроцитов по диаметру, повышается содержание микроцитов, наблюдается выраженный пойкилоцитоз с повышением содержания необратимо трансформированных элементов. Выявленные особенности могут служить дополнительным критерием для диагностики хронической почечной недостаточности на начальной стадии.

Ключевые слова: эритроциты, морфология эритроцитов, хронические болезни почек, дети.

Summary

During Chronic Kidney Disease (CKD) development and progression emphasis is placed on structural-functional state of red blood cells. The aim of this paper is to examine red blood values and red blood cells morphological type in peripheral blood among children with CKD. 75 children with CKD aged 5–16 years were examined. The control group consisted of 25 healthy children of the same age range. Analysis of the morphometric parameters of red peripheral blood cells — mean volume (MCV) and erythrocyte diameter, mean content (MCH) and mean hemoglobin concentration in the erythrocyte (MCHC), were performed using a Gobas Micros (Roche) hematology counter. Smears were marked according to Romanovsky-Giemsa. Morphometric studies of red blood cells were carried out using the Morphology 5.2 program and red blood cell confocal microscopy on a LSM-710 Confocal Microscope, manufactured by Carl Zeiss. The tendency to poikilocytosis in CKD was confirmed. We identified that among children with CKD the distribution of red blood cells in diameter is disturbed, the content of microcytes increases, poikilocytosis is observed with an increase in the content of irreversibly transformed elements. The revealed features may serve as an additional criterion for the diagnosis of chronic kidney insufficiency at the early stage.

Key words: red blood cells, red blood cells morphology, Chronical Kidney Disease, children.

Хроническая болезнь почек (ХБП), выявляемая у лиц различного возраста, включая детский, остается важной медицинской и социальной проблемой [1, 2, 3]. Для детской нефрологии сохраняет актуальность как скорость прогрессирования хронических заболеваний почек, так и их ранняя диагностика. Распространенность дисфункции почек значительно больше, чем предполагалось ранее, и достигает 5–11 % в общей популяции, а некоторые исследователи (K. Norris,

C. Vaughan, 2003) полагают, что наблюдающийся в настоящее время прогрессивный рост числа пациентов с терминальной почечной недостаточностью приобретает характер пандемии [6]. Особая актуальность проблемы в целом обусловлена тем, что подавляющее большинство людей, страдающих хроническими заболеваниями почек — лица молодого и среднего возраста, то есть наиболее работоспособного и творчески активного периода жизни. Следует отметить, что большинство заболе-

ваний почек имеют начало в детстве [7]. Темпы прогрессирования ХБП при нефрологических заболеваниях существенно различаются [8]. Поэтому оценка скорости прогрессирования ХБП и ранняя диагностика ХПН продолжает оставаться актуальной проблемой в детской нефрологии [4, 5]

Как известно, ХПН всегда сопровождается развитием тяжелой анемии, однако механизм ее развития изучен недостаточно, в связи с этим наше внимание было привле-

чено к этой проблеме. Современные источники указывают на различный характер изменения морфологии эритроцитов при почечных заболеваниях [9]. Как форма, так и диаметр эритроцитов могут изменяться в различных направлениях. Более конкретная картина характерна только для хронической почечной недостаточности: расширенное основание эритрогистограммы, выраженный пойкилоцитоз, значительное число сфероцитов [10].

Анализ состава и количества эритроцитов, как наиболее многочисленной группы клеток крови, имеет большую диагностическую ценность. Клинические исследования красной крови проводятся при всех формах почечных заболеваний. Значимость таких исследований в понимании механизмов взаимодействия почек и системы крови у детей с хронической почечной недостаточностью несомненна.

Следует иметь в виду, что в развитии и прогрессировании ХБП структурно-функциональному состоянию эритроцитов придается большое значение.

Как количественные показатели, так и морфологические характеристики клеток крови могут указывать на определенный генез заболевания, отражать функциональное состояние внутренних органов, иметь прогностическое значение [11].

В настоящее время изменение морфологических параметров клеток крови человека, в том числе эритроцитов, проецируют на физиологические свойства, что наряду с функциональной характеристикой дает полноценную информацию об их участии в поддержании гомеостаза.

В связи с этим целью данной работы явилось изучение показателей и морфологических типов эритроцитов периферической крови у детей с хроническими болезнями почек (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, ХПН I стадия).

Материалы и методы исследования

Обследованы 75 детей с ХБП в возрасте 5–16 лет в стадии ремиссии, контрольную группу срав-

нения составили 25 здоровых детей того же возраста. Проведен анализ морфометрических параметров клеток красного ряда периферической крови: средний объем (MCV) и диаметр эритроцита, среднее содержание (MCH) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC); исследования проведены с помощью гематологического счетчика Gobas Micros 18 (Roche). Помимо этого проведен анализ 3 групп мазков периферической крови, взятой у детей с ХБП:

1. группа детей с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии (ХБП I–II стадия) (25 мазков)
2. группа детей с хроническим гломерулонефритом в стадии ремиссии (ХБП I–II стадия) (25 мазков)
3. группа детей с хронической почечной недостаточностью I стадия (ХБП III стадия) (25 мазков)

Полученные результаты были сопоставлены с результатами эритроцитов условно-здоровых детей (25 мазков).

Окраска мазков производилась по Романовскому-Гимзе. Морфометрические исследования клеток красной крови (эритроцитов) проводились в лаборатории ФГБУН Института Иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург) с помощью программы «Морфология 5.2»; проводилась конфокальная микроскопия эритроцитов на Конфокальном микроскопе LSM-710, производство Carl Zeiss.

Были изучены количество эритроцитов, их диаметр и формы.

1. Число эритроцитов.

Подсчет эритроцитов осуществляли в 5 полях зрения, расположенных в мазке по диагонали, с последующим пересчетом их количества на 1 л крови

Помимо этого, был проведен расчет количества пойкилоцитов в 5 полях зрения на мазок, учитывались все встречающиеся измененные формы и определялось процентное содержание каждой формы пойкилоцитов.

2. Расчет среднего диаметра эритроцитов произведен с помощью программы Морфология 5.2 в 100 эритроцитах каждого мазка, устанавливая средний, максимальный

и минимальный размер. По результатам строили кривую Прайс-Джонса: по оси абсцисс откладывался диаметр, по оси ординат — количество эритроцитов. Пик кривой в норме приходится на нормальный диаметр (около 7.5 мкм).

3. Количество микро-, нормо- и макроцитов выражали в %.

Высчитывали процентное соотношение нормоцитов, микро- и макроцитов. Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета «STATISTICA- 6.0». Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов — двухстороннего теста Фишера, теста Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные сравнительной оценки показателей морфометрических параметров эритроцитов детей с ХБП и условно здоровых детей свидетельствуют, что показатели морфометрических параметров эритроцитов периферической крови детей с ХБП имеют статистически достоверные различия по следующим параметрам: более низкие показатели HGB, MCV, MCH в группах детей с хроническим гломерулонефритом и хронической почечной недостаточностью. В группе детей с хроническим пиелонефритом достоверно более низкие показатели MCV, RDW, MCH. Однако, следует отметить, во всех группах сравнения показатели находились в пределах нормы.

При сравнительной оценке концентрации эритроцитов не обнаружено достоверных различий: во всех группах показатель был в пределах нормы.

В группах детей с хроническим гломерулонефритом и хроническим пиелонефритом, при сравнении с условно здоровыми детьми, основная масса значений близка к $4-4.5 \cdot 10^{12}/л$, что соответствует середине диапазона нормы для детей данной возрастной группы. У детей с ХПН наблюдается большой разброс значений показателя со средним значением 4.08 ± 0.63 , что ниже среднего показателя в остальных группах.

Таблица 1
Сравнительная оценка морфометрических параметров эритроцитов

Показатели	1 группа Хр. пиелонефрит n = 25	2 группа Хр. гломерулонефрит n = 25	3 группа ХПН, n = 25	4 группа здоровые контроль, n = 25	P
HGB — Концентрация гемоглобина (г/л)	141 ± 22.57	128 ± 13.71	115 ± 32.38	143 ± 11.98	P3–4 < 0.05 P2–4 < 0.05
MCV Средний объем эритроцита (fl)	82.62 ± 3.39	76.12 ± 13.05	80.26 ± 8.11	84.07 ± 3.64	P2–4 > 0.05 P3–4 > 0.05 P1–4 > 0.05
RDW Показатель гетерогенности эритроцитов по объему (%)	11.93 ± 2.57	14.57 ± 2.80	13.71 ± 2.1	13.03 ± 0.51	P1–4 < 0,005
MCH Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг)	28.37 ± 0.61	27.86 ± 1.76	27.61 ± 3.55	29.19 ± 1.47	P1–4 > 0,05 P2–4 > 0,05
MCHC Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/дл).	346.75 ± 9.08	349.17 ± 8.68	343 ± 15.44	346 ± 5.03	P > 0,05

При сравнительной оценке диаметра эритроцитов, все полученные значения расположены в пределах нормы, кроме детей с хроническим пиелонефритом, у которых диаметр эритроцитов оказался статистически достоверно ниже по сравнению с другими группами (7.14 ± 0.06 мк). Помимо этого, более низкие значения диаметра эритроцитов были в группе детей с ХПН (7.35 ± 0.32 мк). При сравнительной оценке распределения эритроцитов по диаметру во всех группах сравнения показатели оказались близки к нормальному распределению. Однако, в группе детей с ХПН количество нормоцитов было более низким.

Что касается соотношения микро- и макроцитов, только в группе контроля оно является нормальным — около 12 % на обе фракции: $12.33 \pm 0,9$ % микроцитов, $10.47 \pm 0,9$ % макроцитов, что соответствует варианту нормы. В группах детей с ХБП микроциты преобладали над макроцитами.

Во всех трех группах детей с ХБП получены повышенные показатели содержания измененных форм эритроцитов. Наибольшее значение их по выраженности пойкилоцитоза обнаружено в группе ХПН — 14.36 ± 11.11 %. Однако даже при большой разнородности, в данной группе не встретилось мазков, близких к группе контроля по данному показателю.

В группах детей с хроническим пиелонефритом и с хроническим гломерулонефритом следует отметить тенденцию к пойкилоцитозу,

значение концентрации пойкилоцитов ниже — 6.11 ± 0.45 % и 7.78 ± 1.42 % соответственно, что так же значительно превышает норму. Таким образом, результаты позволяют сказать, что подтверждена тенденция к выраженному пойкилоцитозу при ХБП.

В группе контроля пойкилоцитоз в большей степени представлен эхиноцитами и стоматоцитами (0.03 ± 0.06 % и 0.30 ± 0.08 % соответственно). В меньших концентрациях встречались сфероциты, кодоциты, дегмациты, остальные группы представлены в незначительном количестве. Преобладают обратимо трансформированные формы эритроцитов (рис. 1).

В группе с ХПН наиболее многочисленными группами были эхиноциты, акантоциты, сфероциты и дегмациты. При этом, содержание сфероцитов статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, что подтверждает тенденцию к образованию необратимо трансформированных форм эритроцитов при хронической почечной недостаточности на ранней стадии (рис. 2).

В группе с хроническим пиелонефритом основные измененные формы — эхиноциты, стоматоциты и дегмациты. Сфероциты представлены в меньшем количестве, чем в группе ХПН (рис. 3).

В группе с хроническим гломерулонефритом также преобладали эхиноциты, стоматоциты и дегмациты (рис. 4).

Конфокальный микроскоп LSM-710, производство Carl Zeiss

В целом можно отметить, что в группах контроля, больных с хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом чаще, чем в группе детей с ХПН, встречались формы, нарушения строения которых можно связать с изменениями в мембране эритроцита (эхиноциты, стоматоциты, кодоциты). Эхиноциты — с короткими выростами, равномерно распределенными по мембране. Стоматоциты — вогнутая часть мембраны имеет вытянутую форму. Кодоциты — мишеневидные; имеют скопление гемоглобина в центре клетки. Это обратимые формы эритроцитов, которые могут быть возвращены в нормальное состояние.

При хронизации заболеваний почек наблюдается тенденция к необратимым трансформациям (переход обратимо дисморфных эритроцитов в сфероциты) [10]. Эритроциты, форма которых обусловлена более серьезными нарушениями — строения цитоскелета — (сфероциты, дегмациты, шизоциты), достоверно чаще встречались в группе с ХПН. Сфероциты — шаровидной формы; склонны к гемолизу, неустойчивы; выделяют также микросфероциты (диаметр 4–6 мкм). Сфероциты представляют результат длительных нарушений обмена и функций клеток красной крови, так как в этом случае речь идет о полной перестройке цитоскелета и мембраны. Дегмациты — “надкусанные” клетки, образуются

Фотографии мазков крови
Конфокальная микроскопия, автофлуоресценция, $\times 36$

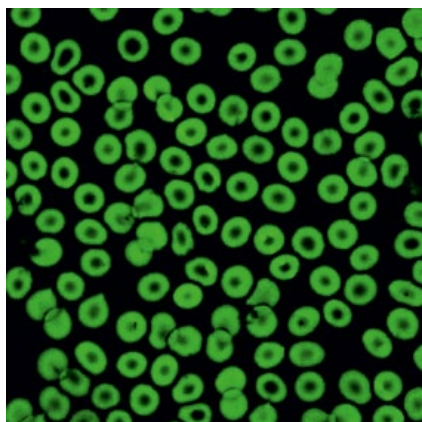


Рисунок 1. Контрольная группа.

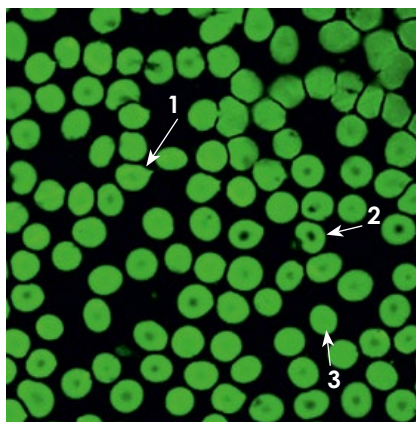


Рисунок 2. Группа ХПН. 1 — Дакриоциты; 2 — Дегмациты; 3 — Сфероциты.

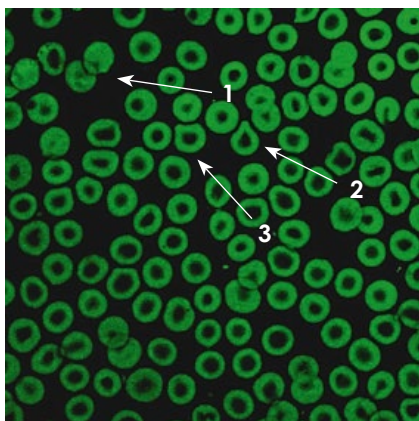


Рисунок 3. Группа хронического пиелонефрита. 1 — Сфероциты; 2 — Дакриоциты; 3 — Дегмациты.

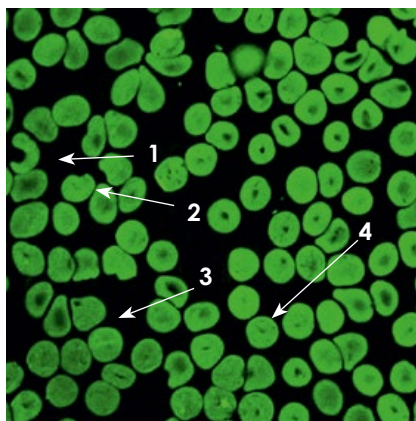


Рисунок 4. Группа хронического гломерулонефрита. 1 — Окантоциты; 2 — Дегмациты; 3 — Дакриоциты; 4 — Сфероциты.

при удалении телец Гейнца клетками ретикулоэндотелиальной системы с частью мембраны и гемоглобина. Шизоциты — клетки треугольной или неправильной “оскольчатой” формы, мелкие фрагменты эритроцитов, либо дегенеративно измененные клетки неправильной формы диаметром 2,0–3,0 мкм.

Диморфизм красных клеток крови указывает, по-видимому, на глубокие морфофункциональные повреждения и дестабилизацию их мембран, непосредственно влияющие на их функциональную активность. Эти изменения требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. В группе детей с хроническим гломерулонефритом и с ХПН, при сравнении со здоровыми детьми

имеются более низкие значения HGB, MCV, MCH, в группе детей с хроническим пиелонефритом — более низкие показатели MCV, RDW, MCH.

2. У детей с ХБП микроциты преобладали над макроцитами, что возможно и обуславливает тенденцию развития анемии при ХБП.
3. Во всех группах детей с ХБП обнаружен пойкилоцитоз, наиболее тяжелая степень которого характерна для детей с ХПН с повышенным содержанием необратимо трансформированных эритроцитов.

Результаты исследования не только подтвердили диагностическую значимость морфофункциональных характеристик эритроцитов при ХБП,

но и отразили актуальность исследований специфики изменений клеток эритронов при данной патологии. Полученные сведения о морфофункциональных особенностях эритроцитов при ХБП у детей дают дополнительную ценную информацию о структурных изменениях клеток в условиях эндогенной интоксикации. Выявленные особенности могут служить дополнительным критерием для диагностики хронической почечной недостаточности на начальной стадии.

Список литературы

1. Земченков А.Ю., Томилиа Н.А. «K/DOQI» обращается к истокам хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2004. № 6 (3). С. 204–220.
2. Coresh, J., Byrd-Holt, D., Astor, B.C. et al, Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999 to 2000. J Am Soc Nephrol. 2005;16:180–188.
3. Nissenson, A.R., Collins, A.J., Hurley, J. et al, Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: Current practice patterns. J Am Soc Nephrol. 2001;12:1713–1720.
4. Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Колосова М.В. и др. Типовая реакция периферического звена эритронов при патологических процессах. // Бюллетень сибирской медицины. 2002. № 1. С. 29–35.
5. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА. и др. Национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» Нефрология 2012 (1):89–115.
6. Locatelli F., Pozzoni P., Del Vecchio L. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: possible therapeutic approaches // J. Nephrol. 2003. N 16. P. 1–10.
7. Игнатова М.С. Лебедева М.В., Длин В.В., Турпитко О.Ю. Хронические болезни почек в детском возрасте // Нефрология и диализ. 2009. № 4 (11). С. 204–220.
8. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек? // Нефрология. 2004. Т. 8, № 1. С. 101–102.
9. Самойлов М.В., Наумов А.Г. Морфофункциональная характеристика эритроцитов как критерий тяжести эндогенной интоксикации // Российский медицинский журнал. — 2000. — № 1. — с. 31–33.
10. Ветчинникова О.Н., Василенко И.А., Юн-винова Л.И. и др. Состояние системы эритронов у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. — 2005. — Т. 7, № 4. — с. 448–453.
11. Деметьева Ю.Н., Костишко Б.Б., Кусельман А.И., Нагорнов Ю.С., Светухин В.В. Морфология эритроцитов при гипоксических состояниях у новорожденных // Материалы Поволжской региональной научно-практической конференции педиатров Ульяновска. — Ульяновск: УлГУ, 2011. Вып. 8. С. 52–55.

11-13 СЕНТЯБРЯ 2019

МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

5 лет единства лабораторного сообщества России

- **9000 СЛУШАТЕЛЕЙ**
- **450 ДОКЛАДЧИКОВ** российских и иностранных
- **160 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ** – ведущих российских и зарубежных производителей и поставщиков лабораторного оборудования и расходных материалов
- **120 МЕРОПРИЯТИЙ** – научные секции, панельные дискуссии, круглые столы, мастер-классы, сателлитные симпозиумы, интерактивные семинары, менторские сессии

ПЛЕНАРНАЯ ЛЕКЦИЯ

- Ключевые вызовы и направления развития системы здравоохранения России

ТРАДИЦИОННЫЕ ФОРУМЫ

- Персонализированная медицина
- Клиническая хромато-масс-спектрометрия
- Молекулярная диагностика
- Клиническая цитология
- Клиническая гемостазиология
- Форум по обращению медицинских изделий
- Экономика и организация лабораторной службы

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

- По онкологии, кардиологии, эндокринологии, инфекционным заболеваниям и другим дисциплинам

НОВЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Лабораторная диагностика нарушения функций ЦНС
- Проблемы метаболического синдрома
- Лабораторная диагностика в педиатрии



V МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

- Постерная зона
- Галерея art lab – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)
- Фотовыставка «Лабораторный город и его жители»
- Музыка и искусство



СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- День СНГ
- Премия в области лабораторной медицины им. В. В. Меншикова



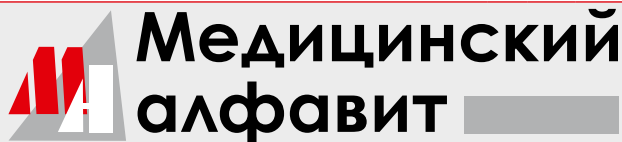
ОРГКОМИТЕТ:
АССОЦИАЦИЯ «ФЛМ»



+7 (499) 348-21-06
congress@fedlab.ru
www.congress.fedlab.ru



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология и гигиена**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Больница**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Артериальная гипертензия**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Дерматология**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
☐ **Спецвыпуски:** «Ревматология в общей врачебной практике», «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

ALERANA®

серия №1*

для стимулирования роста
и от выпадения волос

СПРЕИ ALERANA®
(миноксидил 2% и 5%):

Восстанавливают нормальное
развитие волосяных фолликулов

Останавливают интенсивное
выпадение волос

Стимулируют рост новых волос

Клинически доказано:

повышенное выпадение волос
прекращается уже через 6 недель
лечения в 87% случаев**



Реклама.

WWW.ALERANA.RU

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ

*По данным ЗАО «Группа ДСМ» за период январь-декабрь 2018 г.

**Военно-медицинская Академия имени С. М. Кирова, 2012.

