

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

26 (401) 2019



DERMATOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДЕРМАТОЛОГИЯ

ТОМ № 2



14.01.01 Акушерство и гинекология

14.01.04 Внутренние болезни

14.01.09 Инфекционные болезни

14.01.10 Кожные и венерические
болезни

14.01.12 Онкология

14.01.13 Лучевая диагностика,
лучевая терапия

14.01.17 Хирургия

4.01.22 Ревматология

14.01.30 Геронтология и гериатрия

14.01.31 Пластическая хирургия

14.02.02 Эпидемиология

14.02.03 Общественное здоровье
и здравоохранение14.03.06 Фармакология, клиническая
фармакология14.03.09 Клиническая иммунология,
аллергология
www.medalfavit.ru

Яквинус® – первый пероральный ингибитор JAK киназы для лечения ревматоидного артрита^{1,2}

МАЛАЯ МОЛЕКУЛА



БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ³

- Яквинус® – препарат нового класса для терапии РА^{1,2}
- Устойчивая эффективность как в комбинации с БПВП, включая МТ, так и в режиме монотерапии⁴
- Управляемый профиль безопасности^{1,5-8}

Краткая инструкция по применению препарата Яквинус

Международное непатентованное название: тофацитиниб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** селективные иммунодепрессанты. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении тирозин-киназы человека. По результатам исследования киназа тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозин-киназу-2. В тех клетках, где янус-киназа передает сигнал парами, тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-3 или янус-киназой-1, обладающей функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназа-2. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, дифференциации и торможении передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Ревматоидный артрит. Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренной или тяжелой активной ревматоидным артритом с недостаточным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). **Противопоказания:** Тяжелый ревматоидный артрит с недостаточным ответом на один или несколько БПВП. **Ближайший аналог:** Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим воспалительным полиартритом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия. **Язвенный колит:** Яквинус (тофацитиниб) показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренной или тяжелой активной язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, легкой формой или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тофацитинибу или любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусом гепатита В или/и С (наличие серологических маркеров НВs и НСv инфекции); хроническая болезнь почек; беременность; активные инфекции; активные инфекции, включая локализованные, тяжелые инфекционные заболевания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность (безопасность и эффективность не исследовались); период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Препарат Яквинус следует применять с осторожностью: при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Вводить вне зависимости от приема пищи. Ревматоидный артрит: Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП. Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию. **Противопоказанный артрит:** Рекомендованная доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БПВП (сБПВП). **Ближайший аналог:** Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения обширного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (таже см. подраздел «Особые категории пациентов»). **Язвенный колит:** Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения взрослых пациентов с умеренной или тяжелой активной язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель, затем 5 мг или 10 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии в зависимости от терапевтического ответа. Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта в течение 16. Для ревматоидных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вариант о продолжении лечения с применением поддерживающей дозы 10 мг два раза в сутки. Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, или может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки. В целом, следует применять самую низкую эффективную дозу для поддержания терапевтического эффекта. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Инфекционные и паразитарные заболевания: частые – пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекция мочевыводящих путей, кандидоз, фарингит. Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – повышение артериального давления. Со стороны пищеварительной системы: частые – боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия. Со стороны обмена веществ: частые – гиперлипидемия; нечастые – дислипидемия, гипергликемия, гиперлипидемия. Со стороны нервной системы: частые – головная боль; нечастые – парестезия. Со стороны опорно-двигательной системы: частые – мышечная слабость, боль в спине, боль в конечностях, боль в суставах, мышечная слабость. Со стороны органов зрения: частые – конъюнктивит, нечастые – боль в глазах и в глазах, зуд, слезотечение, отек слизистой оболочки глаза. Со стороны кожных и подкожных тканей: частые – зуд, нечастые – сыпь, крапивница, нейтропения, лимфоцитоз. Со стороны иммунной системы: нечастые – гиперчувствительность. Со стороны дыхательной системы: частые – кашель; нечастые – одышка, застойные явления в придаточных пазухах носа. Со стороны кожных покровов: частые – сыпь, нечастые – кожный зуд, артрит. Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечастые – жировой гепатоз. **Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях:** частые – повышение концентрации

гамма-глобулин/трансаферза (ГТ), КФК, холестерин крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела. **Общие нарушения и реакции в месте введения:** частые – лихорадка, утомляемость, периферические отеки. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Применение препарата Яквинус не исключает, и его применение следует избегать у пациентов с ревматоидным артритом в комбинации с биологическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ)-1R, антагонисты ИЛ-6R, моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы холинэргической и высвобождения иммунодепрессанты, например азатиоприн, циклоспорин и такролимус. При применении препарата Яквинус в комбинации с МТ необходимо более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении препарата Яквинус в виде монотерапии. **Инфекция:** Яквинус не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Яквинус следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, до тех пор, пока не будет установлен контроль над состоянием пациента. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата Яквинус пациент подлежит быстрой и полной диагностической обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение. **Туберкулез:** Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Яквинус подлежат стандартной антимикобактериальной терапии. **Случай перфорации органов ЖКТ:** Яквинус следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. **Риск сердечно-сосудистых заболеваний:** Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, и у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения. **Гиперчувствительность:** У пациентов, принимающих препарат Яквинус, наблюдались такие реакции гиперчувствительности как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как серьезные. Большинство реакций возникало у пациентов с множественной аллергией в анамнезе. В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба до выявления потенциальной причины или причин. **Вакцинация:** Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус все пациенты выполняли необходимую иммунизацию в соответствии с официальными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать минимальным рекомендациям по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими средствами. Согласно этим рекомендациям, если вводить живые вакцины от оспы/варичеллы (герпеса zoster), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серологизованным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** Отпускают по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Яквинус № 002026 - 160418.

Список литературы

1. Яквинус®, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, ЛП- 002020-160418. 2. Zerbin CA, Lomonte AB. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;4(4):319-331. 3. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(4):515-526. 4. Lesley J, Scott D. Tofacitinib: A Review of Its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. (2013); 73:857-874. 5. MELJANZ SmoC SOMAY2017. 6. Curtis JR et al. *Clin Rheumatol* 2016 Jul 28. [Epub ahead of print]. 7. Strand V et al. *Arthritis Res Ther* 2015 Dec 15; 17:362. 8. Cohen SB et al. *Ann Rheum Dis* 2017 Jan 31. [Epub ahead of print].



ООО «Пфайзер Инновации»
Иннова, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

ЯКвинус
тофацитиниб
5 и 10 мг, таблетки





Дерматология Том №2

Медицинский алфавит №26 (401) 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. Сеница

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

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика Королева, 13, стр. 1, оф. 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»

Акмикин Василий Геннадьевич, д. м. н., проф., академик 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., академик РАН
Малеев Виктор Васильевич, д. м. н., проф., академик 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.
Плавнов Николай Филиппович, д. м. н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д. м. н., проф.
Покровский Валентин Иванович, д. м. н., проф., академик РАН
Покровский Аким Валентинович, д. м. н., проф., академик РАН
Скоромец Александр Анисимович, академик РАН, д. м. н., проф.
Строчкин 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 Витальевна, д. м. н., проф.
Щербо 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 рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 20 октября 2019 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

- 5 Психический статус пациентов в косметологии как предиктор удовлетворенности эстетическими процедурами и психометрические шкалы для его оценки (обзор литературы)
А. А. Шахнович, А. А. Рагимова, М. А. Самушия, А. А. Ефремов
- 12 Аногенитальная локализация ограниченной склеродермии у пожилых женщин: сложности диагностики и особенности клинического течения
Е. С. Старская, Ю. А. Семенчук
- 15 Хроническая спонтанная крапивница: новости о проблеме и лечении (обзор литературы)
Л. С. Круглова
- 22 Эффективность УФВ-терапии с длиной волны 311 нм и такролимуса в лечении псориаза у детей
С. Н. Турбовская, Е. В. Матушевская
- 25 Опыт применения нового методологического подхода к фотодинамической терапии в косметологии
Н. В. Бочкова, Л. С. Холупова, Д. О. Юрченко
- 29 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани в дерматологической и косметологической практике (клинический случай)
Е. В. Иконникова, А. Г. Стенько, Л. С. Круглова
- 34 Опыт применения цертолизумаба пегола у больных с тяжелым течением псориаза
Н. С. Руднева, Т. Г. Садунашвили, Я. Ю. Чумакова, Э. В. Натарава
- 40 Оценка клинической эффективности лечения противовирусным препаратом пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта
Ю. Н. Перламуртов, В. А. Старшинина, К. Б. Ольховская
- 44 Ранняя диагностика псориатического артрита и возможности контроля над заблаговременом (обзор литературы)
Л. С. Круглова, А. Н. Львов
- 50 Дерматоскопия в диагностике инфекционных и паразитарных заболеваний кожи
Ю. Ю. Сергеев, В. Ю. Сергеев
- 54 Эффективность и безопасность препарата Экзифин® в терапии микозов кожи и ногтевых пластинок стоп
А. Б. Яковлев
- 62 Вопросы эффективной терапии рубцовых деформаций
А. Г. Стенько, А. М. Талыбова, А. Е. Стрекозова
- 67 Актуальные рекомендации по применению многокомпонентного препарата в дерматологии
Л. С. Круглова, Д. В. Федоров, А. Г. Стенько, Н. В. Грязева, А. Б. Яковлев
- 72 Принципы диагностики и терапии аногенитального зуда у женщин
Ю. Н. Перламуртов, Т. В. Василенко, К. Б. Ольховская
- 76 Особенности выбора препаратов для наружной терапии склеротрофического лишая вульвы
А. В. Игнатовский
- 79 Фиксированная комбинация адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% в терапии среднетяжелых и тяжелых акне
Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, А. Р. Назаренко
- 87 Новые горизонты системной терапии акне
Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, А. Р. Назаренко
- 93 Оценка эффективности биоревитализации при работе с кожным компонентом старения у пациентов с разными морфологическими типами инволютивных изменений мягких тканей лица
С. С. Райцева, С. Л. Матушевич
- 97 Реабилитация пациентов с синдромом чувствительной кожи после инъекционных эстетических процедур
С. С. Райцева, С. Л. Матушевич
- 100 Применение ботулинического токсина типа А у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розacea
О. А. Егорова
- 105 Комбинированное применение микрофокусированного ультразвука и аутологичной плазмы с клетками в коррекции инволютивных изменений кожи
Ж. Ю. Юсова, Т. В. Степанова, П. А. Белков
- 110 Практические аспекты и алгоритмы применения интрадермального имплантата Cellular Matrix («Клеточный матрикс») и технологии активации аутологичным тромбоцином плазмы, богатой тромбоцитами в практике врача-косметолога
А. М. Педанов, А. Ю. Аленичев, С. М. Федоров, И. В. Шарыпова
- 116 Трудности дифференциальной диагностики атипичных форм дерматофибром и меланомы (клинический случай)
Е. Ю. Вертеева, Э. К. Сарибекян, О. Ю. Олисова, Т. С. Бересток
- 119 Саркома Капоши: клиническая картина и методы лечения (лекция)
А. Б. Яковлев, О. А. Голанова
- 124 Подписка

Contents

- 5 *Mental status of patients in cosmetology as predictor of satisfaction with aesthetic procedures and psychometric scales for its assessment (literature review)*
A. A. Shakhnovich, A. A. Ragimova, M. A. Samushiya, A. A. Efremov
- 12 *Anogenital localization of localized scleroderma in older women: complexity of diagnosis and clinical features*
E. S. Snarskaya, Yu. A. Semenchuk
- 15 *Chronic spontaneous urticaria: news about problem and treatment (literature review)*
L. S. Kruglova
- 22 *Effectiveness of UVB-therapy with 311 nm wavelength and tacrolimus in treatment of psoriasis in children*
S. N. Turbovsckaya, E. V. Matushevskaya
- 25 *Experience in applying new methodological approach to photodynamic therapy in cosmetology*
N. V. Bochkova, L. S. Kholupova, D. O. Yurchenko
- 29 *Undifferentiated connective tissue dysplasia in dermatological and cosmetological practice (clinical case)*
E. V. Ikonnikova, A. G. Stenko, L. S. Kruglova
- 34 *Certolizumab pegol for treatment of severe plaque psoriasis: local experience*
N. S. Rudneva, T. G. Sadunashvili, Ya. Yu. Chumakova, E. V. Nataraeva
- 40 *Evaluation of clinical efficacy of antiviral treatment of patients with lichen planus of oral mucosa*
Yu. N. Perlamurov, V. A. Starshinina, K. B. Olkhovskaya
- 44 *Early diagnosis of psoriatic arthritis and possibility of its control (literature review)*
L. S. Kruglova, A. N. Lvov
- 50 *Dermatoscopy in diagnosis of infectious and parasitic skin diseases*
Yu. Yu. Sergeev, V. Yu. Sergeev
- 54 *Efficacy and safety of Exifin in treatment of mycoses of skin and nail plates*
A. B. Yakovlev
- 62 *Effective therapy for cicatricial deformities*
A. G. Stenko, A. M. Talybova, A. A. Kovalenko, A. E. Strekozova
- 67 *Actual recommendations for multicomponent drug use in dermatology*
L. S. Kruglova, D. V. Fyodorov, A. G. Stenko, N. V. Gryazeva, A. B. Yakovlev
- 72 *Principles of diagnostics and therapy of anogenital pruritus in women*
Yu. N. Perlamurov, T. V. Vasilenko, K. B. Olkhovskaya
- 76 *Features of choice of drugs for external therapy of sclerodermatous lichen of vulva*
A. V. Ignatovskiy
- 79 *Fixed combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% in therapy of moderate and severe acne*
L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva, A. R. Nazarenko
- 87 *New horizons in systemic therapy of acne*
L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva, A. R. Nazarenko
- 93 *Assessment of efficiency of biorevitalization during work with skin component of aging at patients with different morphological types of involutive changes of soft facial tissues*
S. S. Rayseva, S. L. Matushevich
- 97 *Rehabilitation of patients with sensitive skin syndrome after injection aesthetic procedures*
S. S. Rayseva, S. L. Matushevich
- 100 *Use of botulinum toxin type A in patients with erythematous-telangiectatic rosacea*
O. A. Egorova
- 105 *Combined use of micro-focused ultrasound and autologous blood cells in correction of involutive skin changes*
Zh. Yu. Yusova, T. V. Stepanova, P. A. Belkov
- 110 *Practical aspects and algorithms for using Cellular Matrix intradermal implant and platelet-rich plasma autologous thrombin activation technology in practice of cosmetologist*
A. M. Pedanov, S. M. Fyodorov, A. Yu. Alenichev, I. V. Sharypova
- 116 *Difficulties in differential diagnosis of atypical forms of dermatofibroma and melanoma (clinical case)*
E. Yu. Verteeva, E. K. Saribekyan, O. Yu. Olishova, T. S. Berestok
- 119 *Kaposi's sarcoma: clinical picture and treatment methods (lecture)*
A. B. Yakovlev, O. A. Golanova
- 124 *Subscription*

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

Редакционная коллегия

Главный редактор серии «Дерматология»

Круглова Лариса Сергеевна (г. Москва)

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

Editor in Chief

Kruglova L. S., MD, DMSci, professor

Murashkin N. N., MD, DMSci, professor

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

Tamrazova O. B., MD, DMSci, professor

Frigo N. V., MD, DMSci, professor

Yusova Z. Yu., MD, DMSci, professor

Многоуважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер журнала «Медицинский алфавит» серии «Дерматология». Сегодня мы являемся свидетелями стремительного развития медицинской науки за счет достижений молекулярной биологии, генетики, фармакологии и смежных дисциплин. Они реализуются в принципиально новых диагностических и лечебных подходах. Журнал создавался как образовательная платформа для повышения информированности практических врачей. В основе его концепции — обеспечение информационной связи между фундаментальными исследованиями в области новых технологий и научно-практической медициной, пропаганда и распространение передовых отечественных и зарубежных научных медицинских знаний. Доведение до врачей информации международного уровня является ключевым моментом в распространении научно-медицинских знаний и реальном внедрении в практику здравоохранения достижений доказательной медицины. В результате слаженных усилий редакции, авторов и рецензентов была завоевана широкая читательская аудитория. Журнал обеспечивает информационную поддержку практических врачей, сообщает о новых методах диагностики и терапии, поддерживает обмен мнениями специалистов. К публикациям активно привлекаются ведущие ученые. Этот номер продолжает отражать ключевые направления дерматовенерологии и косметологии.

Приглашаем авторов к сотрудничеству, ждем интересных и актуальных статей.

Главный редактор
профессор Л. С. Круглова

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.

Пример

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.

Психический статус пациентов в косметологии как предиктор удовлетворенности эстетическими процедурами и психометрические шкалы для его оценки (обзор литературы)

А. А. Шахнович, к.м.н., зав. отделением косметологии многопрофильного медицинского центра¹
А. А. Рагимова, ассистент кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии²
М. А. Самушия, д.м.н., проф., проректор по научной работе²
А. А. Ефремов³

¹Многопрофильный медицинский центр «Меди-Клуб» ООО «Профи-мед», г. Москва

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

³ООО «НП-Клиника», г. Москва

Mental status of patients in cosmetology as predictor of satisfaction with aesthetic procedures and psychometric scales for its assessment (literature review)

A. A. Shakhnovich, A. A. Ragimova, M. A. Samushiya, A. A. Efremov

'Medi-Club' Medical Centre, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia,

'NP-Clinic' Medical Centre; Moscow, Russia

Резюме

В обзоре рассмотрены психоэмоциональные факторы, влияющие на удовлетворенность качеством косметологических процедур, и психометрические шкалы, используемые в мировой практике в эстетической медицине и косметологии, для выявления коморбидной психической патологии, определяющей недовольство результатами медицинских вмешательств.

Ключевые слова: косметология, психические расстройства, депрессия, тревога, дисморфофобия, психический статус, удовлетворенность результатами процедур, психометрические шкалы.

Summary

In this literature review we describe factors affecting satisfaction with the quality of cosmetic procedures. We also discuss psychometric scales used in world practice of aesthetic medicine and cosmetology to identify comorbid mental pathology that determines dissatisfaction with the results of medical interventions.

Key words: cosmetology, mental disorders, depression, anxiety, dysmorphophobia, mental status, satisfaction with the results of procedures, psychometric scales.

Изучение психических расстройств в косметологической практике является актуальной проблемой в связи с их высокой распространенностью: в амбулаторной косметологической сети частота диагностики психических нарушений составляет около 40% [1], а среди пациентов эстетических хирургов колеблется в пределах 18–52% [2, 3]. Хотя приведенные значения сопоставимы с соответствующими показателями в других областях соматической медицины, в дерматологической и косметологической практике обнаружено накопление некоторых предпочтительных для этой специальности нарушений, представленных расстройствами личности, аффективными, обсессивно-компульсивными и соматоформными расстройствами [4, 5], а также определенными расстройствами более тяжелых психопатологических регистров (сверхценные, бредовые) [6, 7].

Кожа и нервная система развиваются из одного зародышевого листка и продолжают быть связанными на протяжении всей жизни. Несмотря на внимание исследователей к обсуждаемой теме, информация, относящаяся к клинической интерпретации механизмов накопления психической патологии в каждой клинике и эстетической медицине, в доступной литературе крайне ограничена.

В свою очередь, рядом авторов предпринимаются попытки объяснения факта ассоциации кожного покрова и предпочтительных для дерматологической и косметологической практики психопатологических расстройств на основе психологических (прежде всего психоаналитических) и патофизиологических концепций.

Указания на особую связь психики с кожей содержатся в целом ряде психологических исследований [1, 4, 5]. При этом подчеркивается роль состояния кожного покрова в процессах социального взаимодействия. С одной стороны, кожа является своеобразным средством взаимодействия между личностью и внешней средой — физической и социальной. Кожа активно участвует в социальной жизни человека — формирует образ тела, который играет значимую роль в процессах социального взаимодействия в связи со значимостью внешности в иерархии ценностей современного общества [8]. С другой стороны — благодаря чувствительности кожного покрова к внешним стимулам, в том числе и психоэмоциональным, состояние кожи отражает психическое состояние индивида [9].

Согласно психологической модели, разработанной А. Ш. Тхостовым (2002), накопление определенных психических расстройств в дерматологии связано с измене-

нием восприятия пространства кожного покрова [10]. Если в норме кожа представляет собой субъективно очевидную поверхность, имеющую только одну внешнюю сторону (у взрослого человека существует укоренившаяся иллюзия, что кожа — это только то, что обращено вовне, и не имеет ни внутренней поверхности, ни объема), то в ситуации болезни она начинает объективироваться как реальная объемная структура, во внутреннем пространстве которой могут происходить разнообразные и, возможно, опасные события.

По данным R. Bategay (1992), аффиinitет кожного покрова к психическим расстройствам и прежде всего к патологии телесной чувствительности формируется еще в период тактильной фазы развития ребенка. Предполагается, что дети, лишенные в этот период возможности обмена прикосновениями (кожный контакт) со значимыми близкими, предрасположены к развитию в дальнейшем ряда психических расстройств, включая аутоагрессию, трихотилломанию, моторные стереотипии [11, 12, 13].

Патофизиологические концепции интерпретируют предпочтительное накопление в кожной клинике ряда психических расстройств как следствие морфофункционального единства кожи и нервной системы, реализующегося за счет обширной представленности в коже нейрональных структур, а в головном мозге — проекций кожного покрова, что детерминировано онтогенетически, так как и дермальные структуры, и ЦНС представляют собой образования, развивающиеся из общего зародышевого листка — эктодермы. При этом функции кожи (прежде всего сенсорная, барьерная и пластическая, формообразующая), как никакой другой системы организма, связаны с психическими процессами. С позиций современной нейрофизиологии кожа является важнейшим органом рецепторно-опосредованного сознания собственного тела и способности воспринимать его контакт с окружающим, представляя собой, по сути, «экран, состоящий из сенсорных рецепторов, объединенных сетью соединительнотканых и сосудистых структур» [14]. Благодаря обширной сети механических (тактильных), термических и ноцицептивных (болевых) рецепторов кожа формирует внешний каркас соматосенсорной системы организма, обнаруживающей наибольшую чувствительность к воздействию вредностей (как экзогенных, так и эндогенных), имеющих аффиinitет к области телесной чувствительности. Учитывая значимость перцептивной функции кожи, становится очевидным закономерное вовлечение этого органа в формирование целого ряда психических расстройств, структура которых включает патологические телесные ощущения.

В связи с ростом популярности косметологических эстетических процедур отмечается повышение интереса, в том числе и к психическим предпосылкам данного явления [15]. Так, например, в США с 2005 по 2006 год отмечалось увеличение числа нехирургических косметических вмешательств (инъекций ботулотоксина типа А, липосакций, введения филлеров) на 34%, рост востребованности косметологии с 2000 года составил 200%, а в совокупности с хирургией, по данным за 2012 год, — 300% [15]. За 2017 год, по данным Американского общества эстетической пластической хирургии (ASAPS), отмечался прирост

популярности пластической хирургии на 5,1%. По данным Международного общества эстетической пластической хирургии (ISAPS), в 2016 году в России проведено 158 тыс. пластических операций, тогда как во Франции — 259 тыс., в Испании — 226 тыс., в Японии — 209 тыс. Увеличение популярности косметологических процедур отмечается не только на Западе: Иран к 2018 году достиг по распространенности косметологических процедур уровня Бразилии и Турции [16]. Количество малоинвазивных эстетических процедур в России на данный момент считать не представляется возможным в связи с особенностями развития рынка этих услуг.

По данным N.A. Ross (2015), возраст наибольшей заинтересованности в проведении косметологических вмешательств составляет 22–49 лет, причем пик посещаемости приходится на 40–49 лет [17]. Лишь в 39% случаев обращения к косметологу имели объективные причины, остальные же пациенты при обращении руководствовались мнением родственников (21%), рекламой в журналах (16%) и социальных медиа (15%), что подчеркивает роль социальных процессов в конструировании тела и воплощении в нем системы социальных отношений (изменение стандартов красоты, идеализирующих определенное телосложение, большая значимость внешности в иерархии ценностей у женщин) [18, 19, 20, 21].

Влияние эстетической медицины на качество жизни людей и психический статус пациентов неоднозначно. С одной стороны, по данным A. Afkham-Ebrahimi (2009), ожидания пациентов от эстетических вмешательств связаны с улучшением качества жизни и психоэмоционального статуса (до 92% пациентов считают, что после ринопластики они станут менее застенчивыми; 84% утверждают, что операция изменит их жизнь в лучшую сторону; 71% ожидают, что это даст им уверенность в себе и повысит самооценку; 43% надеются на улучшение отношений с окружающими, а 34% полагают, что от этого зависит их будущее счастье) [22]. С другой стороны — результаты исследования психического статуса среди контингента пациентов, которые уже прошли через эстетические процедуры, демонстрируют высокую распространенность депрессий, а также увеличение суицидального риска [23, 24], а большинство авторов сходятся в мнении о том, что предварительная оценка психоэмоционального статуса пациента перед эстетическими и косметологическими вмешательствами может улучшить удовлетворенность результатами эстетических процедур и операций [25, 26, 27].

Личностные особенности

Наличие у пациента расстройств личности (РЛ) является важным предиктором возникновения неудовлетворенности косметологическими процедурами [15].

По данным M. Nakamura (2017), наиболее распространенным расстройством личности у дерматологических пациентов является нарциссическое РЛ (25,0–34,5%), что существенно выше, чем в общей популяции (0,5–1,0%) и клинической практике (до 16,0%) [28]. Подобные пациенты ощущают неуверенность в ситуации, где находятся в положении подчиненного и требуют к себе индивиду-

ального подхода. Пациенты с истерическим расстройством личности встречаются в косметологической сети в 7,9–27,0% случаев и отличаются повышенным поиском внимания к собственной персоне и наличием нереалистичных ожиданий от проведения процедур; подход к подобным пациентам, как и при пограничном расстройстве, должен быть основан на сохранении врачебного авторитета при выборе и подготовке к проводимым процедурам, и тщательном объяснении сути выбранной косметологической услуги, деталей и последствий ее проведения. Обсессивно-компульсивное расстройство встречается у 15,0% дерматологических амбулаторных пациентов, что превышает общую распространенность в популяции (до 4,0–8,0%). В связи с высокой потребностью подобных пациентов в контроле ситуации желательным является детальное объяснение сути косметологических процедур с последующим подкреплением информации данными научных статей. Распространенность пациентов с пограничным расстройством личности неизвестна, данные пациенты отличаются трудностью вербализации собственных эмоций, ощущения схемы тела и склонны к выполнению радикальных процедур, зачастую вредящих здоровью, а также манипулируют лечащими врачами с целью получения тех или иных медицинских манипуляций [15, 28].

Также у пациенток с минимальными косметологическими процедурами (например, инъекции ботулотоксина типа А) без явных признаков дисморфофобии отмечались акцентуации по типу открытости новому опыту, экстраверсии и нейротизма, однако не отмечалось значимых нарушений в схеме тела [29].

Одними из недооцененных личностных особенностей пациентов являются алекситимия и склонность к соматизации аффективных заболеваний, при которых аффективные фазы отражаются преимущественно не на эмоциональном состоянии, а в телесной сфере [15, 30].

Дисморфофобия и аутоагрессивное поведение

Дисморфофобия — повышенное внимание к особенностям своего внешнего вида, впервые описанное Pierre Janet (1859–1947) под определением «навязчивого стыда собственного тела» и, она относилась к категории обсессивно-компульсивных расстройств. До 2013 года в классификации болезней DSM дисморфофобия входила в категории соматоформных расстройств, а в DSM-V перенесена в группу обсессивно-компульсивных расстройств. В классификации МКБ-11 дисморфофобия, напротив, по-прежнему остается в категории соматоформных расстройств, небредовая форма дисморфофобии отнесена к ипохондрическому расстройству (F45.2), бредовая — к хроническим бредовым расстройствам (F22.8) [31].

Данное расстройство вносит негативный вклад в экономическую ситуацию системы здравоохранения в связи с добавлением дополнительных обследований и процедур [32, 33, 34].

Одной из отличительных черт дисморфофобии является низкая распознаваемость среди дерматологов и косметологов, которые зачастую не выявляют подобных пациентов:

при опросе квалифицированные специалисты ответили, что за год встречали лишь 1–5 пациентов с симптомами, схожими с дисморфофобией, и столкнулись с неудовлетворенностью результатами эстетических мероприятий после выполнения им косметологических процедур, хотя, согласно результатам прицельных исследований, выполненных психиатрами, подобные случаи должны встречаться значительно чаще [35].

Распространенность дисморфофобии среди населения составляет 1,0–2,0%, в то время как в косметологической практике отмечается накопление до 15,0% в развернутой форме и 18,4–20,0% в субклинической стадии [36]. Например, у пациентов, обратившихся по поводу проведения операции ринопластики, у 20,1% отмечались черты дисморфофобии, что значительно превышает обнаружение дисморфофобии в общей сети косметологической хирургии (13,2%), дерматологических амбулаторных пациентов (11,3%), психиатрических пациентов, проходящих лечение в стационаре (7,4%), и амбулаторных психиатрических пациентов (5,8%) [36, 37].

В литературе рассматриваются два пика манифестации дисморфофобии у дерматологических пациентов — в подростковом возрасте и после 45 лет, что соответствует возрастным пикам обращаемости в косметологическую сеть в целом. При этом не отмечается различия в клинических чертах дисморфофобии и различия встречаемости среди различных полов. Одним из самых значимых факторов, определяющих важность своевременной верификации дисморфофобии, является ее хроническое течение и влияние на качество жизни больных, превосходящее по влиянию сахарный диабет и инфаркт миокарда [38].

Своевременное выявление дисморфофобии позволяет повысить удовлетворенность косметологическими процедурами. Также следует помнить о высокой коморбидности к аффективным заболеваниям и высоким риском суицидальных тенденций: тревожные расстройства встречались в 49% случаев, депрессии — в 19%, до 25% предпринимали суицидальную попытку и до 80% хотя бы единожды отмечали суицидальные тенденции [39, 40, 41].

Наиболее беспокоящими дефектами внешнего вида оказались субъективно воспринимаемые отклонения в форме лица и асимметрия внешности, а также вульгарные угри [42]. Лица мужского пола также представлены среди пациентов с дисморфофобией, но накапливаются преимущественно у специалистов-трихологов, где их встречаемость в 10 раз выше, чем в общей косметологической сети [43].

Существует две этиологические концепции возникновения дисморфофобии. Согласно психологической теории, у подобных пациентов нарушения в образе тела, а также переживания о собственной привлекательности возникли еще в детском возрасте, кроме того, у пациентов с дисморфофобией отмечается накопление эпизодов нарушения питания (анорексия) (78,7%), эмоционального отторжения в детстве (68,0%), эмоционального (56,0%), физического (37,4%) и сексуального (28,0%) насилия в детском возрасте [44]. С другой стороны, по данным нейровизуальных исследований, у пациентов с дисморфофобией отмечаются нарушения при обработке зрительной информации,

уменьшение объема орбитофронтальной коры и увеличение объема белого вещества по сравнению с группой контроля, что схоже с группой обсессивно-компульсивных расстройств и расстройств пищевого поведения [45, 46].

В отечественной литературе внимание заслуживает систематика дисморфобии у пациентов с фациальной локализацией процесса: дисморфофобия с сензитивными идеями отношения, с преобладанием тревожных и обсессивно-компульсивных симптомов, и второй тип — дисморфофобия с интернальным перфекционизмом со сверхценным отношением к собственной внешности и наиболее выраженным стремлением к косметологической и хирургической помощи [38].

Неудовлетворенность качеством медицинских процедур может быть обусловлена тенденцией пациента к аутоагрессии — склонности к самоповреждающему поведению. Как и в случае с дисморфофобией, подобные пациенты накапливаются преимущественно в дерматологической сети (2,3%) по сравнению с психиатрической (0,6%) [47, 48]. Согласно данным медицинской литературы, выделяется три вида самоповреждения: артефактное в виде расчесов; нарушения целостности слизистой в целях удаления «уродующих участков кожи»; самоиндуцированное и доверенное членовредительство с прибеганием к самостоятельному употреблению медикаментов и инфицированных предметов или делегированию самоповреждающих тенденций врачам, в том числе косметологам и хирургам [49, 50].

Одним из крайних проявлений ауагрессивного поведения является артифициальный дерматит (искусственный дерматит, патомимия), который характеризуется нанесением самоповреждений кожного покрова в сочетании с преувеличенной ложью (*pseudologia fantastica*), блужданием из больницы в больницу и стремлением быть в роли пациента.

Склонность к самоповреждающему поведению может реализовываться и в непреднамеренном виде, в качестве примера подобного феномена можно привести невротические экскориазии — психосоматические повреждения кожи, не имеющие под собой реальной дерматологической почвы, которые происходят в результате импульсивных или навязчивых действий и сопровождаются зудом [51, 52].

В рамках эндогенного заболевания тенденция к самоповреждению может проявляться ограниченной (*circumscripta*) ипохондрией, сверхценной одержимостью ощущениями определенного участка со стремлением к оперативному лечению [53], а также дерматозоидным бредом в рамках констезиопатической паранойи или шизофрении — бредом одержимости с явлениями тактильного галлюциноза, характеризующимся борьбой с мнимыми паразитами и принимающий форму аутодеструктивного поведения [49].

Аффективные расстройства

Депрессивные расстройства в психодерматологии наиболее связаны с нозогенными (связанными с семантикой диагноза, формирующимися в ответ на болезнь по психологическим механизмам) влияниями заболевания на внешний вид пациента и клинически наиболее часто

представленными тревожно-депрессивными нозогенными реакциями, ипохондрическими реакциями с идеями утраты собственной привлекательности (дисморфическим сензитивным комплексом) [49].

По данным различных исследований, депрессия встречается у дерматологических пациентов в 10% случаев, а тревожное расстройство — в 17% [54]. У пациентов с хроническими кожными заболеваниями, такими как псориаз, например, отмечается взаимное влияние тяжести кожного заболевания и депрессии. В обзоре S. Ghosh (2013) предполагает, что все еще есть некоторые доказательства того, что депрессия может привести к повреждению кожи из-за воспаления. Воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа (TNF), интерлейкин IL-1, IL-2, IL-10, интерферон гамма (IFN), IL-1 β , простагландин E2 (PGE2), C-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6 и ИЛ-8 участвуют в патогенезе псориаза, а также большой депрессии [55]. Это предполагает возможную связь между этими состояниями. Кроме того, были изучены генетические вариации серотонинергической системы, которые играют неотъемлемую роль в патофизиологическом механизме у пациентов с депрессией и псориазом.

Нераспознанные депрессии ведут к злоупотреблению пациентами врачебной помощью, снижению удовлетворенностью косметологическими процедурами. Хотя наиболее ассоциированными с суицидальным риском кожными заболеваниями являются акне и псориаз [8], в эстетической косметологии аффективные заболевания также имеют значимые последствия для качества жизни пациентов и взаимопонимания между врачом и пациентом. По данным N. Oi (2013), нераспознанными остаются депрессия в 56% и тревога в 64% случаев при их наличии, причем подобное ухудшение диагностики особенно часто встречается у хронических дерматологических пациентов, но в то же время значительно определяет качество жизни и влияет на прогноз основного лечения [56]. Оказание косметологических услуг при этом имеет не только эстетический, но и краткосрочный психотерапевтический эффект [57].

В отечественном исследовании была установлена концепция нозогенных аффективных реакций на дерматологическое заболевание. Показано, что депрессии в ответ на кожные заболевания возникали приблизительно у 50% пациентов, тяжесть депрессий коррелировала с активностью воспалительного процесса и площадью поражения кожи с преобладанием сензитивных идей отношения и социофобических реакций в виде ипохондрии красоты [58].

Примеры метрических инструментов, применяемых в зарубежной практике в косметологии

В современной научно-практической медицинской литературе по вопросам оценки качества жизни в косметологической практике наиболее часто встречаются описания исследований с применением метрических шкал из общей медицинской практики, адаптированных к эстетической медицине. Среди них General Health Questionnaire, Health Measurement Questionnaire, Short-Form Health Survey, QoL — оценка общего качества жизни, Ways of Coping

Scale — шкала для оценки степени адаптации, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, разработанная для измерения текущего уровня депрессии, Questions on Life Satisfaction Questionnaire (FLZM), стандартизированный тест самооценки удовлетворенности и качества жизни и др. [59].

Представлены многочисленные результаты обследований пациентов эстетической медицины с применением опросников специфичных по дисморфофобии: Body Dysmorphic Symptoms Scale, BDDE-Self Report, Multi-Dimensional Body Self-Relations Questionnaire, Pre-Operative Patient Expectations Questionnaire и Post-Operative Patient Expectations Questionnaire, Multidimensional Body Self-Relations Questionnaire-Appearance Scales, Rosenberg Self-Esteem Scale [Higgins S., 2018].

Разработаны и описаны метрические шкалы для отдельных направлений эстетической медицины, например для ринопластики: Rhinoplasty Outcomes Evaluation, Glasgow Benefit Inventory, Facial Appearance Sorting Test. Для практикующих врачей-косметологов наиболее применимыми могут быть опросники, специфично разработанные для процедур по омоложению кожи: Facial Lines Treatment Satisfaction Questionnaire, Skin Rejuvenation Outcomes Evaluation, Facial Lines Outcomes Questionnaire, Wrinkle Severity Rating Scale, Global Aesthetic Improvement Scale. Однако они направлены на оценку удовлетворенности состоянием кожи и недостаточно оценивают связанные с ними изменения качества жизни и поведенческих проблем [59, 60].

Широко применяемыми эффективными, надежными и чувствительными инструментами, разработанными для самостоятельной оценки пациентом результатов хирургического и нехирургического эстетического лечения, считаются представленные ниже метрические шкалы.

Шкалы оценки качества жизни применительно к эстетической медицине и косметологии

1. Freiburg Questionnaire on Aesthetic Dermatology and cosmetic surgery (FQAD), шкала Фрайбурга. Специально разработанный метод оценки качества жизни для пластической хирургии и косметологии. FQAD состоит из двух частей: отношение к красоте и телу (FQAD I) и способ лечения (удовлетворение, эффекты на различные области жизни (FQAD II)). Для оценки универсального качества жизни разработана фрайбургская шкала оценки качества жизни, основная версия (core version, FLQA-c). FQAD состоит из двух частей. Первая (44 пункта) оценивает аспекты тела, социальных контактов и внешнее проявление. Представлены следующие шкалы: оценка тела (19 пунктов), уход за телом (8 пунктов), социальные контакты (11 пунктов), уверенность в себе (6 пунктов). Вторая часть (20 пунктов) оценивает результат лечения, эстетические процедуры и удовлетворение [61].
2. Derriford Appearance Scale (DAS 59). В Великобритании Harris и Carr в 2001 году предложили высоковалидный и надежный метод предварительного обследования, основанный на анализе опросника для выявления эмоциональных и поведенческих проблем пациентов пластической хирургии. Исследование было проведено на 1474 пациентах. Опросник Derriford Appearance Scale (DAS 59) состоит из 59 основных вопросов, касающихся общего состояния, социальных взаимоотношений, сексуального поведения, стыдливости и застенчивости, раздражительности, уверенности в себе и т.д. В 2005 году предложен сокращенный вариант DAS 24. Эта сокращенная версия ранее предложенного опросника включает 24 пункта и предлагается для реконструктивной пластической хирургии и омоложения лица [62].
3. RoFCAR (Royal Free Hospital, London and the Centre for Appearance Research). В 2014 году Rumsey, Paraskeva, Clarke на основании DAS 24 разработали удобный в применении опросник RoFCAR (Royal Free Hospital, London and the Centre for Appearance Research). Опросник «на одной странице» состоит из девяти ключевых вопросов, последний из которых предполагает написание развернутого ответа собственноручно пациентом. При подозрении на дисморфофобию пациентов просят ответить на дополнительные вопросы [63].
4. Primary Care Evaluation of Mental Disorders (Prime-MD). В Соединенных Штатах Thomas и соавт. в 2001 году применяли опросник Primary Care Evaluation of Mental Disorders (Prime-MD), который помогает выявить психиатрические нарушения у пациентов, обращающихся за медицинской помощью. Авторы выделяют 16 возможных психиатрических состояний, включая нарушения настроения, тревожные расстройства, нарушения пищевого поведения, соматоформные нарушения, алкогольную зависимость и др. При обследовании 75 пациентов клиники пластической хирургии у 9,3% были диагностированы психиатрические нарушения [64].
5. В Австралии Honigman и соавт. в 2011 году разработали PreFace-опросник для краткого психологического обследования пациентов эстетической хирургии и стоматологии. Он составлен на основании нескольких высоковалидных опросников: General Health Questionnaire-30, Hospital Anxiety и Depression Scale, Rosenberg Self-Esteem Scale, Dysmorphic Concerns Questionnaire и Multidimensional Body-Self Relations Questionnaire. В исследовании валидности этого опросника принимали участие 84 пациента, обратившихся за косметологическими процедурами по лицу и стоматологической помощью. Восемь первых пунктов оценивали предоперационный психологический статус пациентов, два заключительных относились к послеоперационному периоду [65].
6. FACE-Q — опросник, разработанный совместно учеными из США и Канады Klassen, Cano, Schwitzer в 2015 году. Представлен на английском языке и во французском переводе. Он включает более 40 шкал и контрольный перечень вопросов для оценки появлений неблагоприятных эффектов, связанного со здоровьем качества жизни (HRQL) и опыта медицинского обслуживания. Восемь шкал разработаны для оценки кожи,

губ, морщин (отдельно для каждой зоны на лице), два перечня контрольных вопросов — для оценки неблагоприятных эффектов для губ, кожи, морщин. Для них предложены четыре варианта ответа. Шкалы для кожи и губ измеряют удовлетворение пациента их состоянием. Шесть шкал, которые измеряют выраженность морщин (в целом, лоб, глабелла, периорбитальная область, губы и линии марионетки), и контрольные вопросы об отрицательном воздействии (кожа и губы), по которым оценивают, насколько обеспокоен пациент каким-то из этих пунктов. В целях проверки представлены три дополнительные шкалы: удовлетворенность с 10 пунктами оценки состояния лица, с 10 пунктами о влиянии на психологическое состояние, с 8 пунктами о влиянии на социальную жизнь [66].

В практике отечественных исследований широко применяются SKINDEX-29 и Dermatology Life Quality Index.

Опросник SKINDEX-29 («Скиндекс-29») состоит из 29 вопросов, имеет три раздела: симптомы, эмоции и функции. Опросник был использован в ряде российских исследований кожных болезней: розацеа, экземы, псориазы, акне [67, 68, 69, 70].

Dermatology Life Quality Index (DLQI) (дерматологический индекс качества жизни, ДИКЖ) состоит из 10 пунктов и включает оценочные показатели от 0 до 3 баллов [71]. Это один из наиболее известных опросников. Он использовался при изучении более чем 36 различных кожных заболеваний [72]. Русифицирован, подготовлен и апробирован на валидность российскими учеными-дерматологами Н. Г. Кочергиным и Е. П. Буровой. В отечественных исследованиях он применялся при псориазе [Круглова Л. С., 2015], атопическом дерматите [74], акне [75], витилиго [75], хронической крапивнице [77], розацеа [78] и др.

В существующих обзорах литературы, сравнивающих различные методы предварительной оценки психологического статуса пациентов, авторы так и не пришли к консенсусу, какие же симптомы обязательны для включения в скрининг. Многие методы оказываются сложноприменимыми в практике (высокозатратные, занимающие много времени, сложные в расчетах). Некоторые опросники недостаточно изучены (например, исследования статистически имеют проблемы выборки, репрезентативности) или неспецифичны для различных отраслей косметологии. Таким образом, представляется весьма перспективной разработка надежного и простого в использовании опросника для определения психологического статуса, а также алгоритма психологического обследования пациентов в косметологии, что позволит достигать большей удовлетворенности результатами процедур.

Список литературы

- Dalgaard F., Svensson Å, Gieler U., Tomas-Aragones L., Lien L., Poot F., Kupfer J. (2018). Dermatologists across Europe underestimate depression and anxiety: Results from 3635 dermatological consultations. *British Journal of Dermatology*. DOI: 10.1111/bjd.16250.
- Ambro B. & Wright R. (2010). Depression in the Cosmetic Surgery Patient. *Facial Plastic Surgery*, 26 (04), 333–338. DOI: 10.1055/s-0030-1262309.
- Paula P. R., Arruda F. C., Prado M. & Neves C. G. (2018). Prevalence of Depressive Symptoms in Patients Requesting Cosmetic Breast Surgery in Midwestern Brazil. *Plastic and Reconstructive Surgery — Global Open*, 6 (10). DOI: 10.1097/gox.0000000000001899.
- Романов Д. В., Самушия М. А. & Романова Ю. Ю. и др. (2018) Трихотилломания: современное состояние проблемы и аспекты клинической типологии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, № 1, 135–144.
- Романова Ю. Ю., Романов Д. В. & Львов А. Н. (2017). Психические расстройства при алопециях (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*, 1–2, 31–42.
- Парфенов Е. А., Плужников И. В. & Романов Д. В. (2016). Нейропсихологический анализ состояния тактильной сферы при дерматозойном бреде и ограниченной ипохондрии (пилотное исследование) *Психиатрия*, 3 (71), 66–66.
- Romanov D. V., Ivov A. N., Smulevich A. B. (2017) Hypochondriasis circumscripta and related artificial disorders in dermatology. Invited lecture 11 (II.11). *Acta dermato-venereologica*, 97 (7), 877.
- Gupta M. A., Pur D. R., Vujcic B. & Gupta A. K. (2017). Suicidal behaviors in the dermatology patient. *Clinics in Dermatology*, 35 (3), 302–311. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.01.006.
- Kahn J. P. (1969). Allergic Children: Their Psyche and Skin. *Postgraduate Medicine*, 45 (2), 149–152. DOI: 10.1080/00325481.1969.11697024.
- Тхостов А. Ш. (2002). Психология телесности. Москва: Смысл.
- Battagay R. (1992) [Tactile-symbiotic relationship as the earliest step of child development]. *Z Psychosom Med Psychoanal*, 38 (2), 115–28.
- Main M. & Stadtman J. (1981). Infant Response to Rejection of Physical Contact by the Mother. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 20 (2), 292–307. DOI: 10.1016/s0002-7138(09)60990-0.
- Weiss S. J. & Puntillo K. (2001). Predictors of cardiac patients psychophysiological responses to caregiving. *International Journal of Nursing Practice*, 7 (3), 177–187. DOI: 10.1046/j.1440-172x.2001.00271.x.
- Mann M. D. The nervous system in action (n.d.). Retrieved from michael-d-mann.net/The Nervous System In Action.html.
- Loron A. M., Ghaffari A. & Poursafargholi N. (2018). Personality Disorders among Individuals Seeking Cosmetic Botulinum Toxin Type A (BoNTA) Injection, a Cross-Sectional Study. *The Eurasian Journal of Medicine*, 50 (3), 164–167. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2018.17373.
- Ebrahimi A. A., Salehi M. & Taffi A. K. (2007). Obsessive-compulsive disorder in dermatology outpatients. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 11 (3), 218–221. DOI: 10.1080/13651500601127172.
- Ross N. A., Todd Q. & Saedi N. (2015). Patient Seeking Behaviors and Online Personas. *Dermatologic Surgery*, 41 (2), 269–276. DOI: 10.1097/dss.0000000000000267.
- Белоусов А. Е. (1998). Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия Санкт-Петербург: Гиппократ.
- Ермолаева А. В. (2002). Скрытая мотивация пациентов эстетической хирургии. *Эстетическая медицина*, 4 (1), 288–292.
- Сластенина В. В. (2007). Социально-психологические характеристики женщин, прибегающих к услугам эстетической хирургии. *Вестник Томского государственного университета*, (303), 205–208.
- Bolton M. A., Pruzinsky T., Cash T. F. & Persing J. A. (2003). Measuring Outcomes in Plastic Surgery: Body Image and Quality of Life in Abdominoplasty Patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 112 (2), 619–625. DOI: 10.1097/01.prs.0000070972.57000.08.
- Ebrahimi A. A., Salehi M. & Taffi A. K. (2007). Obsessive-compulsive disorder in dermatology outpatients. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 11 (3), 218–221. DOI: 10.1080/13651500601127172.
- Sarwer D. (2007). Cosmetic Breast Augmentation and Suicide. *American Journal of Psychiatry*, 164 (7), 1006. DOI: 10.1176/appi.ajp.164.7.1006.
- Kuhn H, Cunha PR, Matthews NH, Kroupouzou G. (2018). Body dysmorphic disorder in the cosmetic practice. *G Ital Dermatol Venereol*. Aug;153 (4): 506–515. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05972-2.
- Li J., Li Q., Zhou B., Gao Y., Ma J. & Li J. (2016). Predictive factors for cosmetic surgery: A hospital-based investigation. *SpringerPlus*, 5 (1). DOI: 10.1186/s40064-016-3188-z.
- He W., Zheng Q., Ji Y., Shen C., Zhu Q. & Wang W. (2017). Development of a Body Image Concern Scale using both exploratory and confirmatory factor analyses in Chinese university students. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 1419–1425. DOI: 10.2147/ndt.s138762.
- Moulton S. J., Gullyas C., Hogg F. J. & Power K. G. (2018). Psychosocial predictors of body image dissatisfaction in patients referred for NHS aesthetic surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 71 (2), 149–154. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.11.004.
- Nakamura M. & Koo J. (2017). Personality disorders and the “difficult” dermatology patient: Maximizing patient satisfaction. *Clinics in Dermatology*, 35 (3), 312–318. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.01.009.
- Scharschmidt D., Mirastschijski U., Preiss S., Brähler E., Fischer T. & Borkenhagen A. (2018). Body Image, Personality Traits, and Quality of Life in Botulinum Toxin A and Dermal Filler Patients. *Aesthetic Plastic Surgery*, 42 (4), 1119–1125. DOI: 10.1007/s00266-018-1165-3.
- Dehghani F., Dehghani F., Kafaei P. & Taghizadeh M. R. (2017). Alexithymia in different dermatologic patients. *Asian Journal of Psychiatry*, 25, 42–45. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.10.011.

31. França K., Roccia M. G., Castillo D., Alharbi M., Tchermev G., Chokoeva A., ... Fioranelli M. (2017). Body dysmorphic disorder: History and curiosities. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 167 (S1), 5–7. doi: 10.1007/s10354-017-0544-8.
32. Veale D. & Bewley A. (2015). Body dysmorphic disorder. *Bmj*, 350 (Jun18 9). DOI: 10.1136/bmj.h2278.
33. Dalgard F. J., Bewley A., Evers A. W., Gieler U., Lien L., Sampogna F., ... Kupfer J. (2018). Stigmatisation and body image impairment in dermatological patients: Protocol for an observational multicentre study in 16 European countries. *BMJ Open*, 8 (12). DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024877.
34. Altamura C., Paluello M. M., Mundo E., Medda S. & Mannu P. (2001). Clinical and subclinical body dysmorphic disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251 (3), 105–108. DOI: 10.1007/s004060170042.
35. Bouman T. K., Mulken S. & Lei B. V. (2017). Cosmetic Professionals' Awareness of Body Dysmorphic Disorder. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 139 (2), 336–342. DOI: 10.1097/jprs.0000000000002962.
36. Ribeiro R. V. (2017). Prevalence of Body Dysmorphic Disorder in Plastic Surgery and Dermatology Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Aesthetic Plastic Surgery*, 41 (4), 964–970. DOI: 10.1007/s00266-017-0869-0.
37. Veale D., Gledhill L. J., Christodoulou P. & Hodsoll J. (2016). Body dysmorphic disorder in different settings: A systematic review and estimated weighted prevalence. *Body Image*, 18, 168–186. DOI: 10.1016/j.bodyim.2016.07.003.
38. Дороженко И.Ю., Матюшенко Е.Н. & Олисова О.Ю. (2014). Дисморфобия у дерматологических больных с фациальной локализацией процесса. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 17 (1), 42–47.
39. Koblenzer C. S. (2017). Body dysmorphic disorder in the dermatology patient. *Clinics in Dermatology*, 35 (3), 298–301. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.01.002.
40. Brohede S., Wyon Y., Wingren G., Wijma B. & Wijma K. (2017). Body dysmorphic disorder in female Swedish dermatology patients. *International Journal of Dermatology*, 56 (12), 1387–1394. DOI: 10.1111/ijd.13739.
41. Vashi N. A. (2016). Obsession with perfection: Body dysmorphia. *Clinics in Dermatology*, 34 (6), 788–791. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.04.006.
42. Thanveer F. & Khunger N. (2016). Screening for body dysmorphic disorder in a dermatology outpatient setting at a tertiary care centre. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 9 (3), 188. DOI: 10.4103/0974-2077.191649.
43. Kacar S. D., Ozuguz P., Bagcioglu E., Coskun K. S., Polat S., Karaca S. & Ozbulut O. (2015). Frequency of body dysmorphic disorder among patients with complaints of hair loss. *International Journal of Dermatology*, 55 (4), 425–429. DOI: 10.1111/ijd.12758.
44. Didie E. R., Tortolani C. C., Pope C. G., Menard W., Fay C. & Phillips K. A. (2006). Childhood abuse and neglect in body dysmorphic disorder. *Child Abuse & Neglect*, 30 (10), 1105–1115. DOI: 10.1016/j.chiabu.2006.03.007.
45. Feusner J. D., Moody T., Hembacher E., Townsend J., Mckinley M., Moller H. & Bookheimer S. (2010). Abnormalities of Visual Processing and Frontostriatal Systems in Body Dysmorphic Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67 (2), 197. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.190.
46. Arienzo D., Leow A., Brown J. A., Zhan L., Gadelkarim J., Hovav S. & Feusner J. D. (2013). Abnormal Brain Network Organization in Body Dysmorphic Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 38 (6), 1130–1139. DOI: 10.1038/npp.2013.18.
47. Львов А.Н., Терентьева М.А. (2005). Невротические экскорации, коморбидные инволюционной истерии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 6, 40–44.
48. Burszajn H. J. (1990). Bodies under siege: Self-mutilation in culture and psychiatry. *General Hospital Psychiatry*, 12 (1), 63–64. DOI: 10.1016/0163-8343(90)90041-a.
49. Смулевич А.Б., Львов А.Н. & Иванов О.А. (2012). Патомимии. Психотатология аутоагрессии в дерматологической практике. Москва: Медицинское информированное агентство.
50. Смулевич А.Б. (2015). Депрессии при психических и соматических заболеваниях. Москва: Медицинское информационное агентство.
51. Moffaert M. V. (1992). *Psychodermatology: An Overview. Psychotherapy and Psychosomatics*, 58 (3–4), 125–136. DOI: 10.1159/000288621.
52. Koblenzer C. & Gupta R. (2013). Neurotic Excoriations and Dermatitis Artefacta. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 32 (2), 95–100. DOI: 10.12788/j.sder.0008.
53. Волея Б. А. (2009). Небредовая ипохондрия при соматических, психических заболеваниях и расстройствах личности (психосоматические соотношения, психопатология, терапия) автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва.
54. Dalgard F. J., Gieler U., Tomas-Aragones L., Lien L., Poo F., Jemec G. B., ... Kupfer J. (2015). The Psychological Burden of Skin Diseases: A Cross-Sectional Multicenter Study among Dermatological Out-Patients in 13 European Countries. *Journal of Investigative Dermatology*, 135 (4), 984–991. DOI: 10.1038/ijd.2014.530.
55. Sharma P., Sreejayan K., Ghosh S., & Behere R. (2013). Psychiatric evaluation in dermatology: An overview. *Indian Journal of Dermatology*, 58 (1), 39. DOI: 10.4103/0019-5154.105286.
56. Oi N. & Ohi K. (2013). The relationship between psychosocial problems including depression and behavioural trends among middle-aged menopausal women in a cohort study. *International Journal of Cosmetic Science*, 35 (6), 581–587. DOI: 10.1111/jics.12081.
57. Heisig M., & Reich A. (2018). Psychosocial aspects of rosacea with a focus on anxiety and depression. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 11, 103–107. DOI: 10.2147/ccid.s126850.
58. Дороженко И.Ю., Белоусова Т.А. & Терентьева М.А. (2006). Нозогенные реакции у больных дерматозами фациальной локализации *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 1, 41–45.
59. Беловол А.Н., Ткаченко С.Г. & Береговая А.А. (2012). Современные методики оценки качества жизни пациентов в медицинской косметологии. *Дерматология и венерология*, 3 (57), 5–15.
60. Carruthers A. & Carruthers J. (2010). A validated facial grading scale: The future of facial ageing measurement tools? *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 12 (5), 235–241. DOI: 10.3109/14764172.2010.514920.
61. Sommer B., Zschocke I., Bergfeld D., Sattler G. & Augustin M. (2003). Satisfaction of Patients After Treatment With Botulinum Toxin for Dynamic Facial Lines. *Dermatologic Surgery*, 29 (5), 456–460. DOI: 10.1097/00042728-200305000-00004.
62. Carr T., Moss T. & Harris D. (2005). The DAS24: A short form of the Deriford Appearance Scale DAS59 to measure individual responses to living with problems of appearance. *British Journal of Health Psychology*, 10 (2), 285–298. DOI: 10.1348/135910705x27613.
63. Brunton G., Paraskeva N., Caird J., Bird K. S., Kavanagh J., Kwan I., ... Thomas J. (2014). Psychosocial Predictors, Assessment, and Outcomes of Cosmetic Procedures: A Systematic Rapid Evidence Assessment. *Aesthetic Plastic Surgery*, 38 (5), 1030–1040. DOI: 10.1007/s00266-014-0369-4.
64. Spitzer R. L. (1995). Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders. Results from the PRIME-MD 1000 Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 274 (19), 1511–1517. DOI: 10.1001/jama.274.19.1511.
65. Honigman R. J., Jackson A. C. & Dowling N. A. (2011). The PreFACE. *Annals of Plastic Surgery*, 66 (1), 16–23. DOI: 10.1097/sap.0b013e3181d50e54.
66. Pusic A. L., Klassen A. F., Scott A. M. & Cano S. J. (2013). Development and Psychometric Evaluation of the FACE-Q Satisfaction with Appearance Scale. *Clinics in Plastic Surgery*, 40 (2), 249–260. DOI: 10.1016/j.cps.2012.12.001.
67. Давыдова А.В. & Бакулев А.А. (2015). Сравнение и интерпретация шкал дерматологического индекса качества жизни и SKINДЕКС-29 у пациентов с различными подтипами розацеа. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 11 (3), 401–405.
68. Новоселецкая А.И. (2010). Оценка показателей качества жизни как критерий эффективности лечения больных экземой. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2, 165–167.
69. Стукалова Н.Я. (2006). Измерение показателей качества жизни у больных с применением опросника SKINДЕКС-29. *Журнал Клиническая дерматология и венерология*, 4, 56–61.
70. Бурцева Г.Н., Сергеев А.Ю. & Свечникова Е.В. (2009). Самооценка тяжести заболевания, качества жизни и комплаентность у больных с акне. *Врач*, 8, 58–61.
71. Finlay A. & Khan G. (1994). *Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Dermatology*, 19 (3), 210–216. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
72. Lewis V. & Finlay A. Y. (2004). 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 9 (2), 169–180. DOI: 10.1111/j.1087-0024.2004.09113.x.
73. Круглова А.С., Понич Е.С. & Бабушкин А.М. (2015). Комбинированное применение устекинумаба и узкополосной фототерапии в лечении тяжелых форм псориаза. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 11 (3), 385–389.
74. Баткаева Н.В., Баткаев Э.А. & Гитинова М.М. (2018). Сравнительная оценка дерматологического индекса качества жизни у больных хроническими воспалительными дерматозами. *Российский медицинский журнал*, 8 (11), 68–71.
75. Арипова М.Л. & Хардикина С.А. (2015). Психосоциальное состояние пациентов с тяжелой степенью акне на фоне терапии изотретиноином. *Вестник дерматологии и венерологии*, 5, 122–127.
76. Дороженко И.Ю., Матюшенко Е.Н. & Олисова О.Ю. (2014). Дисморфобия у дерматологических больных с фациальной локализацией процесса. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 17 (1), 42–47.
77. Качергин Н.Г., Колхир П.В. & Косоухова О.А. (2016). Диагностические особенности хронической крапивницы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 5, 290–295.
78. Давыдова А.В. & Бакулев А.А. (2015). Сравнение и интерпретация шкал дерматологического индекса качества жизни и SKINДЕКС-29 у пациентов с различными подтипами розацеа. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 11 (3), 401–405.

Для цитирования. Шахнович А.А., Рагимова А.А., Самушья М.А., Ефремов А.А. Психический статус пациентов в косметологии как предиктор удовлетворенности эстетическими процедурами и психометрические шкалы для его оценки (обзор литературы) // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология»*.— 2019.— Т. 2.— 26 (401).— С. 5–11.



Аногенитальная локализация ограниченной склеродермии у пожилых женщин: сложности диагностики и особенности клинического течения

Е. С. Снарская, д.м.н., проф.
Ю. А. Семенчук, аспирант кафедры

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

Anogenital localization of localized scleroderma in older women: complexity of diagnosis and clinical features

E. S. Snarskaya, Yu. A. Semenchak
First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, гериатрическое население — это люди, достигшие возраста 60 лет. Биологическое старение сопровождается прогрессивным снижением функциональных и резервных возможностей всех структурных элементов кожи, является комплексным процессом и результатом влияния как немодифицируемых (хронологическое старение, этническая принадлежность и закономерные анатомические изменения), так и модифицируемых факторов (гипоэстрогения, воздействие ультрафиолетовых лучей, стресс и др.) Дерматозы, протекающие с поражением аногенитальной области у гериатрической группы пациенток, представляют большую проблему не только для диагностики и лечения, но и значительно ухудшают качество жизни пациентов. Обширные поражения аногенитальной зоны являются одним из характерных клинических признаков ограниченной склеродермии, в частности одного из ее клинических вариантов — склероатрофического лишена. (*Lichen sclerosis and atrophicus*). Склероатрофический лишень (СЛ) — это хронический аутоиммунный дерматоз, протекающий с преимущественным поражением тканей аногенитальной области, в 85–93% случаев у женщин и мужчин.

Ключевые слова: гериатрия, ограниченная склеродермия, склероатрофический лишень, аногенитальная локализация, склероатрофический лишень вульвы, крауроз вульвы.

Summary

According to the criteria of the world health organization, the geriatric population is people who have reached the age of 60 years. Biological aging is accompanied by a progressive decrease in the functional and reserve capabilities of all structural elements of the skin, is a complex process and the result of the influence of both non-modifiable (chronological aging, ethnicity and natural anatomical changes) and modifiable factors (hypoestrogenation, exposure to ultraviolet rays, stress, etc.) Dermatoses occurring with the defeat of the anogenital region in the geriatric group of patients are a big problem not only for diagnosis and treatment, but also significantly worsen the quality of life of patients. Extensive lesions of the anogenital zone are one of the characteristic clinical signs of limited scleroderma, in particular one of its clinical variants — scleroatrophic lichen. (*Lichen sclerosis and atrophicus*). Scleroatrophic lichen (SL) is a chronic autoimmune dermatosis, occurring with a predominant lesion of anogenital tissues, in 85–93% of cases in women and men.

Key words: geriatrics, limited scleroderma, lichen sclerosis Lychen, anogenital, lokalizacija, Lychen lichen sclerosis of the vulva, kraurosis of the vulva.

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, гериатрическое население — это люди, достигшие возраста 60 лет. В 2009 году население мира в возрасте 60 лет и старше составляло 680 миллионов человек, что составило 11% жителей планеты. Только с 2007 года оно увеличилось на 10,4 миллиона — в среднем на 30 тысяч человек в день [1]. Биологическое старение кожи, как и всех органов человека, обусловлено как генотипическими, так и фенотипическими особенностями организма. Наиболее заметные визуальные изменения претерпевает с возрастом кожный покров человека. Клинические проявления старения кожи включают в себя не только заметное увеличение числа и глубины морщин, но и повышенные сухости и чувствительности на фоне прогрессирующего снижения упругости и эластичности. Развивается атрофия всех слоев кожи (эпидермиса, дермы

и гиподермы), которая проявляется в уменьшении ее толщины и уплощении зоны эпидермально-дермального соединения. Гистологические изменения в коже включают беспорядочную десквамацию отдельных участков эпидермиса, уменьшение гидратации из-за потери интерстициального внеклеточного матрикса, нарушение продукции фибробластами гликозаминогликанов, дезинтеграцию коллагена и др. [2, 3]. Таким образом, биологическое старение сопровождается прогрессивным снижением функциональных и резервных возможностей всех структурных элементов кожи, является комплексным процессом и результатом влияния как немодифицируемых (хронологическое старение, этническая принадлежность и закономерные анатомические изменения), так и модифицируемых факторов (гипоэстрогения, воздействие ультрафиолетовых лучей, стресс и др.) [2, 4].

Дерматозы, протекающие с поражением аногенитальной области у гериатрической группы пациенток, представляют большую проблему не только для диагностики и лечения, но и значительно ухудшают качество жизни [1–4]. Обширные поражения аногенитальной зоны являются одним из характерных клинических признаков ограниченной склеродермии, в частности одного из ее клинических вариантов — склероатрофического лишена (*Lichen sclerosis and atrophicus*).

Склероатрофический лишень (СЛ) — это хронический аутоиммунный дерматоз, протекающий с преимущественным поражением тканей аногенитальной области в 85–93% случаев у женщин и мужчин [5, 6]. Распространенность заболевания колеблется от 0,1 до 1,7%, при этом СЛ у женщин встречается чаще, чем у мужчин, в соотношении 3:1 [7, 8]. Наблюдается бимодальное



Рисунок 1. Склероатрофический лихен с поражением больших половых губ.



Рисунок 2. Склероатрофический лихен с поражением больших, малых половых губ, зоны клитора с переходом на зону ануса.



Рисунок 3. Склероатрофический лихен с поражением перианальной области.

распределение по возрасту, средний возраст постановки диагноза составляет 7,6 года у девочек и 60 лет у женщин [9]. В силу анатомического строения патологические изменения вульвы могут долго оставаться незамеченными, так как наличие жалоб на мучительный зуд у пациентов ассоциируется чаще всего с грибковой инфекцией (молочницей), что затрудняет раннюю диагностику и лечение [4].

С возрастом кожа вульвы у женщин претерпевает значительные физиологические изменения: истончение эпидермиса, потеря эластичности, влаги, изменение уровня pH, в связи с такими изменениями тканей в деликатной зоне пациенты начинают ощущать жжение и зуд и предъявлять целый ряд жалоб. Симбиотическая флора вульвы представлена преимущественно стафилококками, анаэробными и аэробными стрептококками, грамотрицательными бактериями и дрожжевыми грибами. Флора влагалища постепенно приобретает слабо кислый pH (3,5–4,5), что в свою очередь изменяет флору влагалища и делает его более склонным к восприимчивости инфекции и приводит к патологической колонизации бактерий во влагалище [1, 2, 3]. Вульва играет важную физиологическую роль в половых реакциях (нейроактивация, полнокровие сосудов и др). Ткани вульвы чувствительны к воздействию гормонов и продуктов их метаболизма (эстрадиол и прогестерон действуют на специфические рецепторные области), что определяет изменения данного органа в различные возрастные периоды женщины. В период постменопаузы половые губы и вульва уплощаются из-за истончения подкожно-жировой клетчатки, кожа становится блестящей и атрофируется. В структуре тканей вульвы широко представлены кожные, железистые и меланоцитарные элемен-

ты. Это обуславливает своеобразие встречающихся заболеваний данного органа. Высокие риски развития озлокачествления (50%) делают эту проблему особо значимой и диктуют необходимость проведения тщательного дифференциального диагноза [5–9].

Поражение аногенитальной зоны СЛ может носить как локальный характер, так и распространяться на кожные покровы шеи, плечевого пояса, грудных желез, туловища, конечностей. Склероатрофический лихен нередко сочетается с другими клиническими формами ограниченной склеродермии: бляшечной, линейной, атрофодермией Пазини-Пьерини, генерализованной пятнистой *morphea* [10]. Экстрагенитальная локализация поражений наблюдается чаще у женщин, чем у мужчин, в 13% случаев [11].

Преимущественное поражение СЛ аногенитальной области характерно для пациентов женского пола в постменопаузальном периоде и встречается в 10 раз чаще, чем у мужчин этого же возраста [9, 11, 12]. Для женщин этого возраста являются типичными распространенные поражения зоны наружных половых органов: больших и малых половых губ (рис. 1), зоны клитора, задней спайки с переходом на зону ануса, часто высыпания образуют специфический контур, напоминая фигуру восьмерки (рис. 2). Малые половые губы поражаются у 87% женщин, промежность — у 85%, клитор — у 72%, перианальная область — у 50% (рис. 3) [9, 11, 12]. Для клинической картины аногенитальных поражений СЛ характерно наличие множества мелких белесоватых пятен (диаметром от 1 до 5 мм) на коже промежности, вульве и вокруг клитора, на больших и малых половых губах, предверии и стенках влагалища, вокруг наружного отверстия мочеиспускательного канала. Мелкие элементы сливаются

в бляшки и выглядят гипопигментированными, поверхность их напоминает папиросную бумагу. Окраска в местах поражения имеет белесоватый, с перламутровым или ливидным оттенком цвет. Элементы высыпаний могут быть рассеянными, но с течением времени сливаются в обширные участки атрофии [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Субъективные ощущения разнообразны: от ощущения покалывания, сухости, дискомфорта и ползающих мурашек, до интенсивного зуда, который провоцирует расчесы и травматизацию вульвы (часто во сне, неосознанно).

Прогрессирующий характер течения СЛ приводит к потере структуры вульвы и ее редукции, при этом возможно развитие тяжелых осложнений в виде стриктуры уретры, атрофии половых губ и слизистой влагалища, грубых косметических дефектов в аногенитальной зоне [12, 13, 14, 15, 16]. Ткани вульвы легко травмируются, отмечается нарушение архитектоники половых органов, появление диспанурии, апареунии [15]. Складки половых губ уплощаются и сглаживаются, клитор и малые половые губы определить практически не удастся, так же как и линию Гарта, из-за выраженного склероза тканей вход во влагалище сужается, уменьшаются размеры предверия влагалища и наружного отверстия мочеиспускательного канала (рис. 4). СА вульвы с хроническим гиперкератозом и эрозиями может осложниться плоскоклеточной карциномой [14].

В литературе описаны случаи трансформации СЛ аногенитальной локализации как у мужчин, так и у женщин в плоскоклеточный рак. В случаях длительного течения заболевания есть риск развития веррукозной карциномы вульвы, однако случаев развития меланомы, базально-клеточной карциномы или карциномы Меркеля в литературе не встретили [17].

Локализация склеродермии в аногенитальной зоне вызывает большие сложности в проведении дифференциального диагноза прежде всего с атрофической формой красного плоского лишая, витилиго, краурозом вульвы, контактным дерматитом.

Такая патология, как крауроз вульвы, чаще всего вызывает особенные сложности в проведении дифференциального диагноза с СЛ.

Крауроз вульвы — это патология, которая встречается у лиц различных возрастных групп и возникает вследствие неадекватной реакции поверхностных слоев многослойного плоского эпителия на различные внешние и внутренние факторы. Этиология и патогенез заболевания неизвестны, однако его развитие связывают с эндокринными нарушениями, возникающими в климактерическом периоде (гипофункция коры надпочечников, яичников, щитовидной железы) [18]. Имеются сообщения о частом выявлении у больных с краурозом вульвы аутоиммунных заболеваний, хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, инфекций, передающихся половым путем, в том числе и персистирующей вирусной инфекции (вирусы папилломы человека, вирусы герпеса и др.). В 10% случаев крауроз вульвы трансформируется в плоскоклеточный рак кожи [19, 20].

Клинически в начальном периоде крауроза вульвы большие и малые половые губы выглядят гиперемированными и отечными. Окраска очагов поражения бледно-желтая с наличием телеангиоэктазий, эскориаций. Затем кожа и слизистые покровы становятся сухими и шероховатыми, с белесо-серым оттенком, приобретают сморщенный вид, волос в этих участках нет, процесс может распространяться на перианальную область и промежность. Постепенно клитор и малые половые губы перестают определяться, большие половые губы приобретают вид уплощенных валиков; резко уменьшается (иногда до полной облитерации) просвет влагалища, мочеиспускательного канала [19].

Типичным клиническим проявлением крауроза вульвы является вульводиния, которая проявляется в упорном мучительном постоянном зуде, обостряющемся в ночное вре-



Рисунок 4. Склероатрофический лишай с тотальным поражением гениталий и частичной редукцией тканей, переходом на зону ануса.

мя, усиливающимся особенно после горячих ванн и физической нагрузки. Вульводиния у пациенток с краурозом может проводить к выраженной дисморфобии и социальной дезадаптации пациенток. Наличие этого симптома является дифференциально диагностическим признаком и отличает этот дерматоз от поражений типа склероатрофического лишая, при котором зуд не является типичным симптомом. Причиной зуда служат изменения в рецепторах вульвы, вызывающие нарушения в проведении нервных импульсов. Упорный зуд вульвы, продолжаясь в течение длительного времени, приводит к нарушению сна и работоспособности, истощению нервной системы с развитием психоэмоциональных и сосудистых расстройств. Пациенток с краурозом вульвы также беспокоит диспареуния — боли при половом акте, дизурия и нарушение акта дефекации [18, 19, 20, 21, 22].

Важно отметить, что специалисты смежных специальностей при выявлении поражений гениталий атрофического генеза у женщин, находящихся в пре- или постменструальном периоде, чаще всего диагностирует «крауроз вульвы», что приводит в дальнейшем к ошибочной тактике лечения и курации пациенток [22]. Так, при обследовании 1500 женщин в учреждениях амбулаторно-поликлинического звена гинекологического профиля диагноз крауроз вульвы был ошибочно выставлен в 50 случаях. При дальнейшем обследовании был установлен диагноз склероатрофического лишая аногенитальной зоны.

Таким образом, заболевания кожи и слизистых атрофического генеза аногенитальной локализации у пожилых женщин требуют проведения тщатель-

ного обследования и дифференциального диагноза с позиций междисциплинарного подхода.

Список литературы

1. Kingston A. The postmenopausal vulva. *Obstetrical Gynaecologist*. 2009; 11: 253–9.
2. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85: 87–94.
3. Cauci S, Driussi S, De Santo D et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 2147–52.
4. Макаров И. О., Чулкова Е. А., Шешукова Н. А., и др. Неопухолевые заболевания вульвы. *Акушерство гинекология репродукция*. 2012; 6 (2): 14–17.
5. Pragna AN. Vulvar lichen sclerosis et atrophicus. *J Midlife Health* 2017; 8 (2): 55–62.
6. Sherman V, McPherson T, Baldo M, et al. The high rate of familial lichen sclerosis suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1031–1034.
7. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 2005; 50: 477–80.
8. Fruchter R., Melnick L., Pomeranz M.K. et al. Lichenoid vulvar disease: a review. *Int J Womens Dermatol* 2017; 3 (1): 58–64. DOI: 10.1016/j.ijwd.2017.02.017.
9. Соколова А. А., Гребенюк В. Н., Доля О. В. Клинические особенности генитального склероатрофического лишая у мужчин и женщин. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016; 1: 54–59.
10. Careta M. F., Romiti R., Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol*. 2015; 90 (1): 62–73.
11. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term management of adult vulval lichen sclerosis. A prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (10): 1061–1067.
12. Kirtschig G. Lichen sclerosis — presentation, diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(19): 337–343. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0337.
13. Кряжева С. С., Ромашкина А. С. Поражение наружных половых органов при различных формах ограниченной склеродермии. *Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии*. 2009; 6: 49–50.
14. Schlosser BJ, Mirowski GW. Lichen sclerosis and lichen planus in women and girls. *Clin Obstet Gynecol* 2015; 58: 125–142. DOI: 10.1097/grf.0000000000000090.
15. Latini A., Cota C., Orsini D. et al. Male and female genital lichen sclerosis. Clinical and functional classification criteria. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018; 35 (5): 447–453.
16. Lee A., Fischer G. Diagnosis and treatment of vulvar lichen sclerosis: an update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19(5): 695–706. DOI: 10.1007/s40257-018-0364-7.
17. Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LJ, et al. Lichen sclerosis: Incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2016; 25 (8): 1224–30.
18. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища. Пер. с англ. М: Издательство Бином, 2009; 320–354.
19. Шарпапова Л. Е., Чехонацкий А. А., Райгородский Ю. М., и др. Оптимизация лечения крауроза и лейкоплакии вульвы. *Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2009; 11: 8: 329–330.
20. Хамитова И. Р. Дистрофические заболевания вульвы и их лечение. *Смоленский медицинский альманах*. 2018; 2: 160–161.
21. Calleja-Aguis J, Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecol Endocrinol*, 2012; 28: 273–277.
22. Соколова А., Идрисова А., Пятенко Е., и др. Современное ведение больных краурозом вульвы. *Врач*. 2018; (29): 27–29.



Хроническая спонтанная крапивница: новости о проблеме и лечении (обзор литературы)

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

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

Chronic spontaneous urticaria: news about problem and treatment (literature review)

L.S. Kruglova

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

Резюме

Несмотря на достижения в понимании механизмов развития хронической крапивницы, в большом проценте случаев отмечаются неудовлетворенные результаты лечения, отсутствует возможность контроля заболевания. В настоящее время терапия пациентов с хронической крапивницей носит этапный характер. В 2014 году в России зарегистрирован по расширенным показаниям препарат омализумаб, дающий возможность достижения контроля при рефрактерной форме хронической спонтанной (идиопатической) крапивницы. В статье представлены данные об эффективности и безопасности его применения. По результатам многочисленных исследований омализумаб продемонстрировал быстрый и выраженный эффект при лечении пациентов с хронической спонтанной крапивницей, не отвечающих на терапию блокаторами H1-гистаминовых рецепторов. Рассмотрены вопросы эффективной дозы, безопасности и переносимости терапии, сроков оценки эффективности, длительности курса и тактик ведения пациентов при частичном ответе или отсутствии ответа.

Ключевые слова: хроническая крапивница, хроническая спонтанная крапивница, патогенез, терапия, омализумаб.

Summary

Despite advances in understanding the mechanisms of development of chronic urticaria, in a large percentage of cases there are unsatisfied treatment results, there is no possibility of controlling the disease. Currently, the treatment of patients with chronic urticaria is of a staged nature. In 2014, omalizumab was registered in Russia for extended indications, which makes it possible to achieve control of the refractory form of chronic spontaneous urticaria. The article presents data on the effectiveness and safety of omalizumab. According to the results of numerous studies, omalizumab showed a quick and pronounced effect in the treatment of patients with chronic spontaneous urticaria who do not respond to therapy with H1-receptor blockers. The issues of effective dose, safety and tolerability of the therapy, timing of evaluating the effectiveness, duration of the course and tactics of managing patients with a partial response or lack of response were considered.

Key words: chronic urticaria, chronic spontaneous urticaria, pathogenesis, therapy, omalizumab.

Актуальность проблемы

На современном этапе крапивница рассматривается как мультифакторный дерматоз, основные клинические симптомы которого (эритема, уртикарные элементы) разрешаются в течение 24 часов, возможно развитие ангиоотека (АО) [1, 2]. Высыпания безболезненные, но часто сопровождаются зудом. В зависимости от длительности выделяют две формы крапивницы: острую (ОК; до 6 недель), которая преимущественно связана с действием экзогенных факторов и аллергенов, и хроническую (ХК; более 6 недель). ХК может быть симптомом соматического заболевания, проявлениями реакции на внешние факторы — физические триггеры — вибрацию, тепло, холод, ультрафиолет, давление (хроническая индуцированная крапивница, ХИНК) или внутренние — аутоантигены, или ее причина вообще не выявляется (хроническая спонтанная крапивница, ХСК). В свою очередь, ХСК может

проявляться несколькими клиническими фенотипами: в 50% случаев изолированными уртикарными высыпаниями, в 40% сочетанием уртикарных высыпаний и ангиоотека, в 10% только изолированным ангиоотеком [2, 3].

Эпидемиологические исследования показывают, что крапивница — одно из самых распространенных заболеваний кожи. Так, в популяции различные варианты крапивницы регистрируются у 15–25%, при этом четверть случаев приходится на хроническую крапивницу [1, 2, 4]. Подавляющее число пациентов с хронической крапивницей находится в возрасте от 20 до 40 лет, и преимущественно это женщины [1]. Однако крапивница может встречаться и в детском возрасте: почти 20% детей переносят ОК, причина крапивницы изменяется с возрастом: в возрасте до 6 месяцев основная причина — белок коровьего молока,

от 6 месяцев до 2 лет — лекарства и инфекции, при этом половина пациентов раннего возраста имеют атопию [5].

У пациентов с хронической крапивницей значительно страдает качество жизни [6], при этом оно у пациентов с ХСК сходно и даже хуже, чем при других заболеваниях, включая псориаз [7], атопический дерматит [7] и ИБС [8]. Часто отмечаются ухудшение качества сна из-за выраженного зуда, усталость и значительное снижение продуктивности на работе и в школе [3].

Постановка диагноза ХК и, в частности, ее подтипов, как правило, не вызывает затруднений. Рекомендованный алгоритм диагностики представлен на рисунке [9].

Для практических врачей основными вопросами, касающимися хронической крапивницы, являются выявление триггерного фактора и непосредственно терапевтические

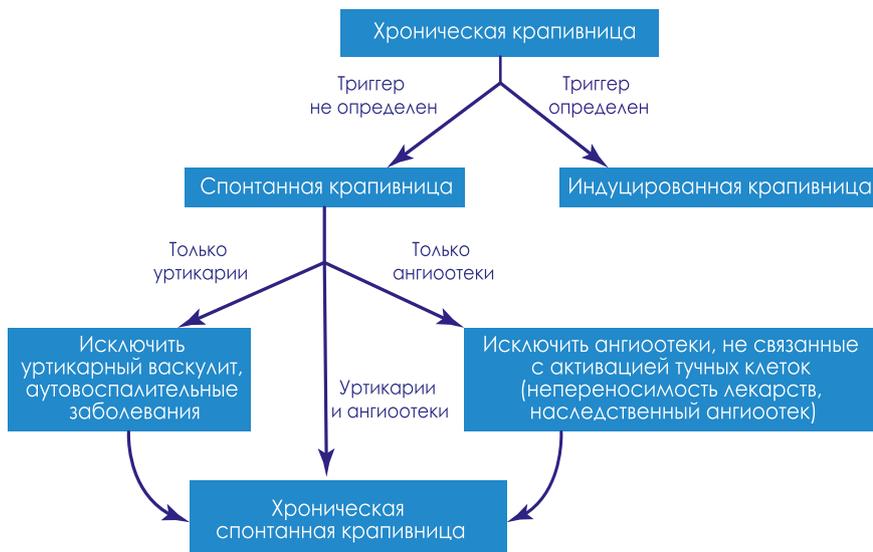


Рисунок. Диагностический алгоритм у пациентов с хронической крапивницей [9].

мероприятия. Первый вызывает определенные трудности, так как в основном основывается на сборе анамнеза, в отношении второго сложности связаны с необходимостью длительного, порой годами, приема симптоматических препаратов, а в ряде случаев неэффективностью традиционной терапии.

Объем диагностических мероприятий при крапивнице — вопрос дискуссионный, так как существует большое количество потенциальных триггерных факторов. Однако понимание механизмов развития ХК и основных возможных причин заболевания в значительной степени может облегчить диагностический поиск.

Патогенез и триггерные факторы крапивницы

Крапивница является заболеванием, вызванным тучными клетками (ТК). Гистамин и другие медиаторы, такие как активирующий тромбоцитарный фактор (PAF), а также цитокины, высвобождаемые из активированных тучных клеток кожи, приводят к активации сенсорных нервов, расширению сосудов и экстравазации плазмы, а также к инфильтрации кожи иммунокомпетентными клетками. Сигналы активации тучных клеток при крапивнице не определены и, вероятно, будут неоднородными и разнообразными. Гистологически для крапивницы характерны отек верхней и средней

дермы с дилатацией и повышенной проницаемостью посткапиллярных венул, а также лимфатических сосудов верхней дермы. При ангиоотеке подобные изменения происходят главным образом в нижней дерме и подкожной клетчатке. Пораженная кожа характеризуется повышенной адгезией эндотелиальных клеток, нейропептидов и факторов роста, а также смешанного воспалительного периваскулярного инфильтрата, состоящего из нейтрофилов с или без эозинофилов, базофилов, макрофагов и Т-клеток, но без некроза сосудистой стенки, который является отличительным признаком уртикарного васкулита.

Признанным основным механизмом развития острой крапивницы является активация тучных клеток кожи посредством связывания на их поверхности аллерген-специфических IgE-антител со специфическими аллергенами, что приводит к высвобождению различных медиаторов и прежде всего гистамина (тип I иммунологической реакции по классификации Gell и Coombs) [2]. Доказано, что в патогенез хронической крапивницы вовлечены аутоиммунные механизмы. Активация тучных клеток при ХСК может происходить по двум типам аутоиммунных реакций: типу I (аутоаллергия) и типу IIb [10]. При первом типе аутоиммунного механизма ХСК ауто-IgE-антитела связываются с высокоаффинными рецепторами тучных клеток (FcεRI) [11]. Дегрануляция

развивается после связывания аутоаллергена с IgE на поверхности тучных клеток. В качестве аутоаллергенов при ХСК выступают тиреоидная пероксидаза (ТПО) [12] и интерлейкин-24 [13]. По последним данным, пациенты с ХСК имеют IgE против более 200 аутоантигенов [13]. В случае IIb-типа аутоиммунного механизма ХСК реакция дегрануляции тучных клеток связана с взаимодействием ауто-IgG антител с высокоаффинными рецепторами к IgE [11].

В конце 2011 года Bossi *et al.* показали, что у ряда пациентов с ХК дегрануляция ТК не связана со стимуляцией высокоаффинных IgE-рецепторов и возникает по IgE- и IgG-несвязанным механизмам [14]. Имеются также работы, в которых подчеркивается возможная роль свертывающей системы крови в патофизиологии заболевания [15]. Так, при хронической крапивнице за счет выработки тканевого фактора, экспрессируемого эозинофилами, происходит активация системы свертывания крови, вырабатываются vasoактивные вещества, приводящие к увеличению сосудистой проницаемости.

Среди возможных причин развития ХК (они же составляют основной диагностический поиск) выделяют патологию желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, инфекционные и паразитарные болезни, очаги хронической инфекции, физические и химические стимулы, лекарственные препараты, пищевые продукты, псевдоаллергию (неаллергические реакции гиперчувствительности) к пище или лекарственным средствам, аутовоспалительные синдромы, уртикарный васкулит (табл. 1).

Хроническая крапивница определяется как спонтанная, если причина клинических проявлений не обнаруживается после тщательного анализа данных анамнеза, физикального осмотра и результатов лабораторных и других видов исследований. Считается, что на данный вид ХК приходится около 70% случаев [2]. В некоторых исследованиях у 40–60% пациентов с ХСК предполагалась аутоиммунная природа заболевания, подтвержденная введением аутологичной сыворотки и с помо-

Таблица 1

Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов со спонтанной (идиопатической) крапивницей [16]

| Тип | Подтип | Обязательное диагностическое обследование | Расширенное диагностическое обследование |
|------------|------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Спонтанная | Острая спонтанная | Не показано | Не показано |
| | Хроническая спонтанная | Клинический анализ крови, СОЭ и (или) СРБ | Тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Anisakis simplex</i>), паразитарной инвазии; атопии; анализ гормонов щитовидной железы и антител к структурам щитовидной железы; тесты для исключения физической крапивницы, с лекарствами, пищевые оральные; тест с аутологичной сывороткой; триптаза; кожная биопсия; D-димер; антинуклеарные антитела; C3-, C4-компоненты комплемента; белковые фракции |

щью тестов *in vitro*. В других случаях причина ХСК остается неясной, хотя у ряда таких больных на самом деле также может быть аутоиммунная крапивница, диагноз которой не подтверждается из-за ложноотрицательных результатов или недостаточной чувствительности тестов [17].

Течение ХСК непредсказуемое, продолжительность варьирует от 3 до 12 месяцев у большинства пациентов, в то время как у части пациентов процесс протекает более 5 лет [2]. В целом данные по ХСК свидетельствуют о том, что заболевание может длиться более года у значительной части пациентов [18]. Прогностические предикторы длительного течения ХСК включают в себя тяжесть заболевания, наличие ангиоотека, аутореактивность и сочетание ХСК с индуцируемой крапивницей [19].

Терапия больных хронической крапивницей

Терапия пациентов с хронической крапивницей носит этапный характер, причем переход на следующий этап диктуется неэффективностью предыдущего. Из-за хронического характера ХИНК и ХСК пациенты часто принимают лекарства в течение длительного времени (от нескольких недель до нескольких лет), поэтому лечение должно быть безопасным и сохранять приемлемый профиль эффективности с течением времени. Особые трудности в контроле над заболеванием вызывает хроническая спонтанная крапивница, так как без выявленного триггерного фактора ХК у большинства пациентов заболевание может персистировать годами.

В зарубежных и российских клинических рекомендациях (консенсус EAACI/GA²LEN/EDF/WAO, рекомендации РОДВК) препаратами первого выбора терапии ХК/ХСК являются одобренные дозы H1-антигистаминных препаратов (АГ) второго поколения благодаря их благоприятному профилю безопасности, и до четырех раз превышающие утвержденную дозу в качестве терапии второго ряда [1, 19]. Вопрос увеличения дозы H1-антигистаминного препарата решается, если симптомы сохраняются в течение более 2–4 недель (или ранее у пациентов с тяжелой степенью тяжести). Однако, по данным мета-анализа, около 60% пациентов с ХК имеет недостаточный ответ на терапию H1-АГ второго поколения в зарегистрированных дозах и практически 40% пациентов не отвечают на эскалацию дозы H1-антигистаминного препарата [20]. Следует помнить, что не для всех H1-АГ-препаратов возможно увеличение дозы: на сегодняшний день к препаратам, дозы которых можно увеличить, относятся следующие H1-АГ — фексофенадин, рупатадин, эбастин [21]. Однако стоит отметить, что увеличение дозы H1-АГ в четыре раза не зарегистрировано ни для одного препарата, что требует обоснования назначения врачебной комиссией. В соответствии с вышеуказанными рекомендациями на третьем этапе терапевтического алгоритма ХК находится препарат омализумаб (эффективный, хорошо переносимый и лицензированный для ХСК). В свою очередь, лечение циклоспорином может быть рассмотрено в качестве терапии четвертого этапа при неэффективности омализумаба. Циклоспорин показывает умеренную эффективность, плохой профиль безопасности, не лицензирован для терапии ХСК. Другие препараты,

такие как монтелукаст, дапсон, антагонисты H2-гистаминовых рецепторов и прочие, не зарегистрированы для терапии ХК, не включены в основной терапевтический алгоритм в связи с недостаточной доказательной базой и относятся к препаратам альтернативной терапии. В клинической практике также используются системные кортикостероиды коротким курсом (до 10 дней), однако их постоянное использование (даже краткосрочными курсами) должно быть ограничено из-за риска возникновения тяжелых краткосрочных и долгосрочных побочных эффектов, связанных с лечением. По данным ретроспективного когортного исследования, в котором было проанализировано более 12 тысяч карт пациентов с ХСК, было определено, что пациенты имели повышенный риск побочных эффектов, связанных с длительным приемом системных глюкокортикостероидов (сГКС) (КР 1,07 [95% ДИ: 1,05–1,08], что значительно увеличивало общие расходы системы здравоохранения в сравнении с пациентами, не получавшими сГКС [22].

Применение генно-инженерного препарата омализумаб в терапии хронической спонтанной крапивницы

Омализумаб, одобренный к применению в США и Европе [23, 24] и зарегистрированный в 2014 году в России по расширенным показаниям (хроническая идиопатическая крапивница), открыл новые горизонты в возможности контроля хронической крапивницы. Высокий уровень доказательности, возможность назначения препарата согласно инструкции явились результатом многочисленных исследований.

Таблица 2
Рекомендации по практическому применению омализумаба [R. Asero *et al.*, 2017]

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Продолжительность лечения | Для определения наличия или отсутствия ответа на лечение следует назначать по меньшей мере 6 доз по 300 мг ежемесячно |
| Лечение антигистаминными препаратами пациентов, получающих омализумаб | Продолжать терапию H1-антигистаминными препаратами в течение первых 4 недель лечения омализумабом, после чего H1-АГ-препараты могут быть отменены у пациентов с полным ответом либо может быть снижена доза до минимальной у пациентов с частичным ответом на омализумаб |
| Критерии рецидива заболевания после прекращения приема омализумаба | Рецидив заболевания определяется как возврат симптомов ХСК по UAS7 более 3 или по UAS7 более 16 баллов после 30 дней приема H1-антигистаминных препаратов в максимальных утвержденных дозировках |
| Терапия рецидива заболевания | Повторный курс омализумаба составляет 5 или 6 инъекций по 300 мг каждые 4 недели |
| Ведение пациентов с поздним ответом на омализумаб | Продлить лечение омализумабом до 6 месяцев у пациентов с частичным ответом, т.е. улучшение >50, но <90% по UAS7 |
| Ведение пациентов без ответа на омализумаб | Прекратить курс омализумаба у пациентов, которые не отвечают после 6 месяцев лечения, и рассмотреть вопрос о лечении циклоспорином |

Омализумаб — рекомбинантное гуманизированное анти-IgE-антитело, связывающее домен C3 тяжелой цепи IgE, которым IgE связывается с высокоаффинным рецептором FcεRI на тучных клетках, базофилах и дендритных клетках [20]. Это первое моноклональное антитело, рекомендованное для лечения IgE опосредованных заболеваний (бронхиальная астма, хроническая идиопатическая крапивница).

С момента регистрации омализумаб доказал высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с различными клиническими фенотипами хронической спонтанной крапивницы, резистентными к терапии H1-АГ-препаратами. Свидетельством этого являются многочисленные публикации различного уровня доказательности: клинический опыт практических врачей [25, 26], клинические [27–31] и многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования [32–35]. В мета-анализе Z. T. Zhao *et al.* (2016), объединившем данные семи рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 1312 пациентов с ХСК, оценивались эффективность и безопасность различных доз омализумаба. Омализумаб во всех исследованиях по эффективности превосходил плацебо, при этом демонстрировал профиль безопасности подобный плацебо. Также было установлено, что эффективность омализумаба зависит от дозы, и 300 мг является оптимальной из оцениваемых доз. Уровень полного ответа

был значительно выше у пациентов, получавших омализумаб (ОШ: 4,55; $p < 0,0001$) в дозе 300 мг каждые 4 недели [36].

Недавно опубликованный M. D. Tharp *et al.* (2019) мета-анализ результатов исследований повседневной клинической практики, в котором были обобщены данные 67 различных исследований по эффективности и безопасности омализумаба у пациентов с ХСК (с АО и без АО), показал, что эффективность и безопасность терапии ХСК омализумабом соответствует, а по ряду показателей превосходит результаты, полученные в рандомизированных клинических исследованиях. Так, терапия омализумабом ассоциировалась с полным (UAS7 = 0) и частичным ответом в среднем в 72,2 и 17,8% случаев соответственно [37]. Введение омализумаба приводило к значимому снижению показателя UAS7 у пациентов с ХСК в среднем на 25,6 балла [37].

Контроль над заболеванием напрямую влияет на качество жизни пациентов. По данным P. Staubach *et al.*, применение омализумаба в значительной степени способствует повышению качества жизни у пациентов ХСК, в частности страдающих сопутствующим ангиоотеком. Так, показатели AE-QoL (индекс качества жизни у пациентов с ангиотеками) и DLQI (дерматологический индекс качества жизни) на фоне приема препарата на протяжении 28 недель достоверно и клинически значимо снижались, эффект наблюдался уже

через 4 недели после первого введения омализумаба — разница с группой плацебо составила –17,6 ($p < 0,001$) и –7,2 балла ($p < 0,001$) соответственно [38]. Данные результаты подтверждают необходимость лечения омализумабом пациентов с ХСК страдающих ангиоотеком и резистентных к H1-антигистаминным препаратам в эскалационных дозах.

В клинической практике при использовании генно-инженерных препаратов, помимо эффективности, актуальными являются безопасность, неэффективность или потеря эффективности, оптимальная продолжительность курса терапии и возможные комбинации с другими видами терапии. В отношении омализумаба ряд практических вопросов были освещены и обсуждены в публикации R. Asero *et al.* (2017) [39]. По мнению авторов и с учетом данных опубликованных мета-анализов, омализумаб при ХСК должен назначаться длительностью не менее 6 месяцев, в начале курса следует продолжать прием H1-антигистаминных препаратов, в дальнейшем возможна отмена у пациентов с частичным или полным ответом на лечение омализумабом. Повторные курсы омализумаба могут быть необходимы у пациентов с рецидивом ХСК (табл. 2).

Данные о среднем времени, необходимом для достижения хорошо контролируемой крапивницы (UAS7 < 6), на фоне применения 300 мг омализумаба каждые 4 недели составляет 3–6 недель, а среднее вре-

мя для достижения полного контроля составляет 8–13 недель [40]. Следует отметить, что в данном исследовании среди пациентов, получавших омализумаб в дозе 300 мг, которые не достигли $UAS7 < 6$ на 12-й неделе, 58 % из них достигли $UAS7 = 6$ или менее между 13-й и 24-й неделями. Эти данные, наряду с опытом клинической практики, указывают на то, что пациенты, которым не удастся добиться быстрого ответа на омализумаб, могут ответить позже, и, следовательно, может потребоваться более длительное лечение для достижения клинически значимого ответа.

На сегодняшний день нет конкретных рекомендаций относительно оптимальной продолжительности лечения омализумабом, однако имеются данные эффективного длительного (более 6 месяцев) применения омализумаба [41–43], но клинический опыт длительных и (или) повторных курсов остается ограниченным. Исходя из данных по увеличению количества ответчиков на терапию омализумабом, целесообразным представляется курс 6 месяцев с возможной пролонгацией (при необходимости).

Вопросы комбинированной терапии омализумаба с H1-АГ-препаратами изучались в ряде исследований. Так, было показано, что на фоне терапии омализумабом снижается потребность в H1-АГ [44]. На практике целесообразно сохранить текущий антигистаминный препарат и его дозировку в течение первых 4 недель лечения омализумабом (до первого последующего визита) с уменьшением или прекращением при втором введении омализумаба на основе ответа на лечение (снижение $UAS7$). Пациентам со снижением $UAS7$ более чем на 90 % (полный ответ) антигистаминные препараты могут быть отменены или использованы периодически по мере необходимости; если снижение $UAS7$ составляет 50–90 % (частичный ответ), дозировка H1-АГ может быть снижена до самой низкой эффективной дозы; если снижение $UAS7$ составляет менее 50 % (ограниченный или нулевой ответ), текущая антигистаминная терапия сохраняется без изменений [39].

Заключение

Хроническая спонтанная крапивница является заболеванием кожи с распространенностью 0,5–5,0 % случая в общей популяции [45]. ХСК характеризуется рецидивирующим течением с клинической картиной зудящих кожных высыпаний в виде эритемы, уртикарий и (или) ангиоотека в течение более 6 недель без какого-либо известного внешнего триггера. У многих пациентов протекает более года, значительное количество пациентов страдают ХСК 5 и более лет. Из-за хронической природы ХСК пациенты часто получают препараты в течение длительных периодов (от недель до лет) — таким образом, лечение должно быть эффективным и безопасным при их длительном использовании. Клиническое руководство EAACI/GA²LEN/EDF/WAO последнего пересмотра рекомендует одобренные дозы H1-АГ-препаратов второго поколения в качестве терапии первой линии и повышение до четырехкратной утвержденной дозы в качестве терапии второй линии. Тем не менее значительная часть пациентов продолжают испытывать симптомы даже при приеме антигистаминных препаратов в высоких дозах, что требует использования более эффективных терапевтических подходов. В соответствии с актуальными международными и российскими клиническими рекомендациями препаратом выбора третьей линии является омализумаб (эффективный, с хорошим профилем безопасности, зарегистрированный для терапии ХСК) [1, 14]. Торпидным к лечению омализумабом пациентам показана терапия четвертой линии. Единственным препаратом этого этапа является циклоспорин. В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность данного терапевтического подхода, но лечение проводится не по показаниям — требуется постоянный мониторинг артериального давления, функции почек, уровня циклоспорина в крови для предупреждения возможных осложнений. При тяжелых обострениях ХК допустимо проведение короткого курса системных глюкокортикостероидов (до 10 дней) [1].

Омализумаб первоначально разрабатывался для лечения аллергических респираторных заболеваний, так как известно, что IgE является основным триггером их клинических симптомов. Впервые он был одобрен для лечения персистирующей бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у подростков или взрослых пациентов в США в 2003 году, для лечения тяжелой аллергической астмы в ЕС в 2005 году, в России в 2007 году по показанию: персистирующая атопическая бронхиальная астма среднетяжелого и тяжелого течения, которая недостаточно контролируется применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше [46]. Вскоре появились реальные данные, свидетельствующие об эффективности омализумаба у пациентов с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей, которые не ответили на традиционные методы лечения.

Омализумаб представляет собой гуманизированное рекомбинантное моноклональное анти-IgE-антитело, которое нацелено на свободный IgE. Поскольку аутоиммуноопосредованная ХСК встречается не у всех пациентов, механизм действия омализумаба остается неясным. Молекула омализумаба состоит из каркаса человеческого иммуноглобулина G (IgG) и мышинового фрагмента анти-IgE-антитела (MAE 11; < 5 %), который связывается со свободным IgE, независимо от его антигенной специфичности, в месте связывания FcεRI, тем самым предотвращая связывание свободного IgE с FcεRI на тучных клетках и базофилах. Ингибирование связывания IgE-FcεRI предотвращает активацию базофилов и тучных клеток, что в свою очередь предотвращает высвобождение медиаторов воспаления, включая гистамин и провоспалительные цитокины. В недавнем обзоре Kaplan *et al.* [30] описали несколько потенциальных механизмов действия омализумаба при ХСК, среди которых: снижение свободного IgE и экспрессии высокоафинных рецепторов к IgE; подавление активации тучных клеток; нормализация уровня базофилов крови и функции

рецепторов к IgE на базофилах; снижение активности ауто-IgG-антител к IgE и FcεRI; подавление активности аномального IgE; снижение активности ауто-IgE-антител против аутоаллергенов; снижение вовлечения системы свертывания.

Таким образом, назначение анти-IgE-терапии пациентам с ХСК патогенетически обоснованно. По данным исследований, в рутинной клинической практике около 90% пациентов с ХСК отвечают на терапию омализумабом, среди них 72,2% пациентов достигают полного контроля симптомов (UAS7 = 0), что соответствует цели терапии [36]. Немаловажным является и тот факт, что 86% пациентов достигают полного ответа (≥90% улучшения по UAS7) после первой инъекции омализумаба в дозе 300 мг раз в 4 недели подкожно [47].

На сегодняшний день омализумаб является единственным фармакологическим средством, одобренным для лечения пациентов с ХСК, резистентной к H1-антигистаминным препаратам второго поколения, который значительно улучшает качество жизни пациентов и позволяет контролировать заболевание [1, 36, 37, 38].

Список литературы

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul; 73 (7): 1393–1414.
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011, v. 66, p. 317–330.
- Bernstein J. A. et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.—2014.—Т. 133.—No. 5.—С. 1270–1277.
- Ruggeri RM, Imbese S, Saïta S, et al. Chronic idiopathic urticaria and Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 531–6.
- Legrain V., Taieb A, Sage T, et al. Epidemiology of urticaria in infants. *Allerg Immunol* 1993; 25 (8): 324–326.
- Asero R, Pinter E, Marra AM, et al. Current challenges and controversies in the management of chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11: 1073–82.
- Silvares MRC, Fortes MR, Miot HA. et al. CSU and Angioedema. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57: 577–82.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197–201.
- Bracken, Sonali, Soman Abraham, and Amanda S. MacLeod. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Immunology* 10 (2019): 627.
- Kolkhir P. Church MK, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.—2017.—Т. 139.—No. v6.—С. 1772–1781.
- Church M, Kolkhir P, Metz M, et al. The role and relevance of mast cells in urticaria // *Immunological reviews*.—2018.—Т. 282.—No. 1.—С. 232–247.
- Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011; 6: e14794.
- Schmetzer O. Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.—2018.—Т. 142.—No. 3.—С. 876–882.
- Bossi F., Frossi B., Radillo O. et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation // *Allergy*. 2011, Sep 12. Epub ahead of print.
- Cugno M., Marzano A. V., Asero R., et al. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications // *Intern. Emerg. Med.* 2009; 5 (2): 97–101.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. Position paper EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417–1426.
- Кохири П. В. Крапивница и ангиоотек. *Практическая медицина*. М, 2012. 363–65.
- Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, et al. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007; 34: 294–301.
- Клинические рекомендации по лечению больных крапивницей.—РОДБК.—2016.—31 с.
- Guillén-Aguinaga S. Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis // *British Journal of Dermatology*.—2016.—Т. 175.—No. 6.—С. 1153–1165.
- Makris M., Maurer M., Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013, v. 14, p. 2511–2519.
- Ledford D, Broder MS, Antonova E, et al. Corticosteroid-related toxicity in patients with chronic idiopathic urticaria-chronic spontaneous urticaria // *Allergy and asthma proceedings*.—OceanSide Publications, Inc. 2016.—Т. 37.—No. 6.—С. 458–465.
- US Food and Drug Administration. Xolair; 1 (omalizumab) for injection, for subcutaneous use. Available from: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/1103976s161lbl.pdf.
- European Medicines Agency. Xolair 75 mg powder and solvent for solution for injection. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
- Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 190–3.
- Vestergaard C, Deleuran M. Two cases of severe refractory chronic idiopathic urticaria treated with omalizumab. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 443–4.
- Magerl M, Staubach P, Altrichter S, et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 665–6.
- Silva PM, Costa AC, Mendes A, et al. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43: 168–73.
- Viswanathan RK, Moss MH, Mathur SK. Retrospective analysis of the efficacy of omalizumab in chronic refractory urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 446–52.
- Armengot-Carbo M, Velasco-Pastor M, Rodrigo-Nicolas B, et al. Omalizumab in chronic urticaria: a retrospective series of 15 cases. *Dermatol Ther* 2013; 26: 257–9.
- Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 569–73.
- Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567–73.
- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924–35.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101–9.
- Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 925.
- Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1742.e4–1750.e4.
- Tharp M, Bernstein JA, Kavati, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of 'Real-world' Evidence. *JAMA Dermatology*.—2019.—Vol. 155.—No. 1.—29–38p.
- Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, et al. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy*. 2017; 00: 1–9.
- Asero R, Canonica G, Cristaudoc A, et al. Critical appraisal of the unmet needs in the PINION treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab: an Italian perspective. *Wolters Kluwer Health* —2017.—Vol. 17.—No. 6.—453–459.
- Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 474–481.
- Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol* 2016; 175: 404–406.
- Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 126–129.
- Metz M, Ohanian T, Church MK, et al. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 288–290. 42–46.
- Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol* 2017; 27: 10–19.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (5): 1270–1277.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Ксолар®. grs.rosminzdrav.ru (дата обращения 18.09.19).
- Metz M. et al. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis // *Journal of dermatological science*.—2014.—Т. 73.—No. 1.—С. 57–62.

Для цитирования. Круглова Л. С. Хроническая спонтанная крапивница: новости о проблеме и лечении (обзор литературы) // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология»*.—2019.—Т. 2.—С. 15–20.



Апрель 2014
Зарегистрирован
по показанию ХИК* в России

КСОЛАР, ИЗМЕНЯЮЩИЙ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ¹

69% снижение тяжести зуда^{2**}

70% уменьшение числа волдырей^{2**}

76% улучшение показателя качества жизни^{2**}



 NOVARTIS

 Ксолар
омализумаб

Изображение не является изображением реального пациента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР®

РУ: ЛСР-000082. Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. **Примечание:** перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантного ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **Показания.** Лечение персистирующей atopической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Способ применения и дозы.** Atopическая БА. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели в виде подкожной инъекции. Хроническая идиопатическая крапивница: Рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 6 лет у пациентов с atopической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. **Особые указания.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, аутоиммунными заболеваниями или болезнями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гемолитических инвазий. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникнуть местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочное действие.** **Аллергическая БА.** Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакции в месте инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. Часто: головная боль, реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность. Нечасто: фарингит, головкружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия,

«приливы», кашель, аллергический бронхоспазм, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные инвазии, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистрационный период отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилактические и анафилактоидные реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после пк инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар®), сывороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию, алопецию, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросса), артралгия, миалгия, припухлость суставов. В клинических исследованиях у детей 6–12 лет были отмечены следующие НЯ: очень часто – головная боль, повышение температуры тела, часто – боль в верхнем отделе живота. **ХИК.** Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит. Очень часто: головная боль. Часто: назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница.

1. Tharp M. D. et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of "real-world" evidence // JAMA dermatology. – 2019. – Т. 155. – №. 1. – С. 29-36.

2. Casale T. B. et al. Similar efficacy with omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice. – 2015. – Т. 3. – №. 5. – С. 743-750. e1.

ООО «Новartis Фарма»
125315 Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.
Тел. +7 495 967 12 70, факс. +7 495 967 12 68
www.novartis.ru

* хроническая идиопатическая крапивница.

** Процент снижения от исходных показателей на 12 неделе (P<.0001), согласно опросникам ISS (оценка тяжести зуда), UAS7 (оценка активности крапивницы) и DLQI (дерматологический индекс качества жизни).

Эффективность УФВ-терапии с длиной волны 311 нм и такролимуса в лечении псориаза у детей

С. Н. Турбовская, к.м.н., рук. отд. детской дерматологии¹

Е. В. Матушевская, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии²

¹АО «Европейский медицинский центр», г. Москва

²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва

Effectiveness of UVB-therapy with 311 nm wave-length and tacrolimus in treatment of psoriasis in children

S. N. Turovskaya, E. V. Matushevskaya

European Medical Centre, Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; Moscow, Russia

Резюме

Актуальность. Особую актуальность в последние годы приобрела проблема псориаза в детском возрасте, при этом отмечается учащение случаев тяжелого псориаза, рефрактерного к традиционной медикаментозной терапии, что в совокупности с высокой заболеваемостью ставит вопросы оптимизации терапевтических мероприятий у данной категории пациентов в разряд социальных. Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность УФВ 311 нм — фототерапии и такролимуса у пациентов детского возраста с псориазом. Материал и методы. Под наблюдением находилось 26 пациентов в возрасте от 5 до 16 лет. Все пациенты получали фототерапию УФВ 311 нм. Эффективность оценивалась в соответствии с динамикой индексов PASI, BSA, ДИКЖ. Результаты. В результате курса УФВ-терапии 311 нм количество пациентов с PASI 100 составило 69%, с PASI — 90–23%, с PASI — 75–8%. Индекс BSA редуцировал на 81,5%, ДИКЖ улучшился на 65,3%. Переносимость УФВ 311 нм была оценена как очень хорошая. Побочные реакции в виде преходящей эритемы отмечались у 11,5% больных, ксероз — у 19,2%. Вывод. УФВ 311 нм является высокоэффективной и безопасной методикой терапии среднетяжелого псориаза у детей.

Ключевые слова: средневолновое узкополосное ультрафиолетовое излучение, псориаз, такролимус, среднетяжелое течение, детский возраст, PASI, BSA, ДИКЖ.

Summary

Relevance. Of particular relevance in recent years has become the problem of psoriasis in children, it is noted an increase in cases of severe psoriasis refractory to traditional drug therapy, which together with a high incidence raises the questions of optimization of therapeutic interventions in this category of patients in the category of social. The purpose of the study. To study the efficacy and safety of UVB-phototherapy 311 nm, tacrolimus from pediatric patients with psoriasis. Material and methods. Under supervision there were 26 patients from 5 to 16 years old. All patients received UVB 311 nm phototherapy. The effectiveness evaluated in accordance with the dynamics of the indexes PASI, BSA, Quality of Life. Results. As a result of the course of UVB-therapy with 311 nm wave-length the number of patients with PASI 100 was 69%, PASI 90 was 23%, PASI 75 was 8%. Index BSA were thus reduced to 81.5%, DIKE improved by 65.3%. The tolerance to UVB 311 nm was evaluated as very good. Adverse reactions such as transient erythema was observed in 11.5% of patients, xerosis in 19.2%. Conclusion. UVB 311 nm phototherapy is a highly effective and safe method of therapy of medium-severe psoriasis in children.

Key words: medium wave ultraviolet radiation, narrowband 311 nm phototherapy, tacrolimus psoriasis children's age, PASI, BSA, Quality of Life.

Актуальность проблемы

Псориаз относится к хроническим заболеваниям с преимущественным поражением кожи, связанным с нарушением процессов кератинизации, развитием воспалительных изменений в суставах и внутренних органах и является одним из наиболее распространенных дерматозов. Интерес к проблеме псориаза со стороны мировой медицинской общественности обусловлен не только высокой его распространенностью среди населения (до 5%), но и заметным ростом заболеваемости в последние десятилетия, особенно в промышленно развитых странах, учащением запущенных форм заболевания, приводящих к инвалидизации на почве развития псориатического полиартрита, эритродермии, пустулезного псориаза, появлением первых высыпаний в раннем детском возрасте [1, 2]. Особую актуальность в последние годы приобрела проблема псориаза в детском возрасте, при этом отмечается учащение случаев

тяжелого псориаза, рефрактерного к традиционной медикаментозной терапии, что в совокупности с высокой заболеваемостью (в структуре детской кожной патологии на псориаз приходится от 8 до 15% случаев, а среди госпитализированных детей — 30%) ставит вопросы оптимизации терапевтических мероприятий у данной категории пациентов в разряд социальных [3].

Псориаз — мультифакторное заболевание. В его развитии играют роль генетические и фенотипические факторы. Различают два типа псориаза. Псориаз I типа (наследственный) связан с системой HLA антигенов (HLA Cw6, HLA B 13, HLA B 17). Этим типом страдают 2/3 больных, дебют заболевания приходится на молодой возраст (12–25 лет). Псориаз II типа (не наследственный) не связан с системой HLA антигенов и возникает в более старшем возрасте [4]. Несомненно, ведущую роль в патогенезе псориаза играют изменения иммун-

ной системы, обусловленные либо генетически, либо приобретенные под влиянием внешних и внутренних факторов. Провоцирующими моментами могут являться травмы кожи, стресс, применение некоторых медикаментов, злоупотребление алкоголем, инфекционные заболевания (особенно вызванные стрептококком, вирусами) и др.

Нарушения иммунной системы выявляются как на клеточном, так и гуморальном уровне, и заключаются в изменениях содержания иммуноглобулинов основных классов, циркулирующих иммунных комплексов, пула лимфоцитов в периферической крови, В- и Т-популяций и субпопуляций лимфоцитов, клеток-киллеров, фагоцитарной активности сегментоядерных лейкоцитов. Считается, что первичные изменения при псориазе происходят как на уровне клеток дермального слоя, так и эпидермиса. Нарушения регуляции в клетках дермы вызывают избыточную пролиферацию в основном нормального эпидермиса. Гиперпролиферация кератиноцитов приводит к секреции цитокинов, которые поддерживают воспаление. В очагах поражения эпидермиса клетки, презентующие антиген, продуцируют интерлейкин-1. Вероятно, интерлейкин-1 идентичен фактору активации Т-лимфоцитов эпидермиса (ЕТАФ), который продуцируется кератиноцитами и активирует лимфоциты тимуса [5]. Интерлейкин-1 обуславливает хемотаксис Т-лимфоцитов и за счет стимулирования их миграции в эпидермис может отвечать за инфильтрацию эпидермиса этими клетками [6].

В последнее время отмечается тенденция к применению в терапии кожных болезней у детей узких спектров ультрафиолетового излучения, которые избирательно действуют на структуры кожи и обладают менее выраженными побочными эффектами [7]. Последние научные исследования показали, что излучение с длиной волны 311 нм дает максимальный терапевтический эффект при минимальной эритемности [8]. Есть основания полагать, что со временем узкополосная 311 нм — фототерапия полностью заменит другие виды фототерапии в лечении кожных болезней у детей, так как ее эффективность (скорость достижения ремиссии и длительность поддержания результата), а также минимум побочных реакций превосходят другие виды фототерапии [9].

Ультрафиолетовое излучение обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Важно отметить, что иммуномодулирующий эффект для различных спектров ультрафиолета практически идентичен. В основном ультрафиолетовое излучение оказывает противовоспалительное, антипролиферативное и иммуносупрессивное действие [10]. Фотоиммунологический эффект обусловлен глубиной проникновения УФ-лучей. УФБ-лучи воздействуют в основном на эпидермальные кератиноциты и клетки Лангерганса. Необходимо отметить, что узкополосная УФБ-терапия на длине волны 311 нм обладает избирательным воздействием на иммунитет кожи, при ее воздействии экспрессия CD1⁺-клеток уменьшается, HLA-DR⁺-отростчатых

клеток увеличивается при отсутствии дермо-эпидермальной инфильтрации CD11b макрофагами; в верхних слоях эпидермиса отмечается повышение связывания биотинилированной субстанции Р, в дерме повышается экспрессия ICAM-1 и индукция Е-селектина клетками эндотелия [11]. Полагают, что УФБ-излучение с длиной волны 311 нм обладает более выраженным, чем широкополосное УФБ-излучение, действием на системный иммунный ответ, что выражается в активности натуральных киллеров, лимфопролиферации и ответе цитокинов. Основным механизмом разрешения псориазных бляшек под воздействием узкополосного УФБ-излучения 311 нм является индукция им Т-клеточного апоптоза [12].

В доступной литературе имеются единичные сведения об эффективности и безопасности применения узкополосной средневолновой терапии у детей, в том числе раннего возраста, что определило цель данного исследования.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность УФВ 311 нм — фототерапии и топического препарата такролимуса 0,1 % у пациентов детского возраста с псориазом с учетом высоковалидных индексов дерматологического статуса PASI, BSA, ДИКЖ.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 26 пациентов в возрасте от 5 лет до 16 лет (медиана возраста составила $12,4 \pm 1,7$ года). Противопоказаниями для проведения узкополосной фототерапии у детей являлись: острые лихорадочные состояния; доброкачественные и злокачественные новообразования; активный туберкулез; непереносимость УФ-излучения; наличие у ребенка заболеваний, при которых ультрафиолетовое излучение может оказывать нежелательное действие (фотодерматозы, порфирия, системная красная волчанка, альбинизм, пигментная ксеродерма, синдром наследственного диспластического невуса, синдром Горлина, дерматомиозит, синдром Блюма, синдром Кокейна).

Критерии включения: достоверно установленный диагноз «вульгарный псориаз»; среднетяжелые и тяжелые формы псориаза (индекс PASI выше 10, BSA выше 10%); средний возраст больных от 6 до 18 лет; получение информированного согласия у родителей (опекунов).

Критерии невключения: возраст старше 18 лет, пустилезный псориаз и псориаз эритродермия, низкая комплаентность пациентов и наличие противопоказаний для проведения узкополосной средневолновой фототерапии.

Процедуры УФВ 311 нм — терапии проводились с помощью аппарата Waldman UV-7002 K (Waldman, Германия). Аппарат оснащен люминесцентными элементами F85/100W-TL01, излучающими узкополосные средневолновые лучи с максимумом эмиссии на длине

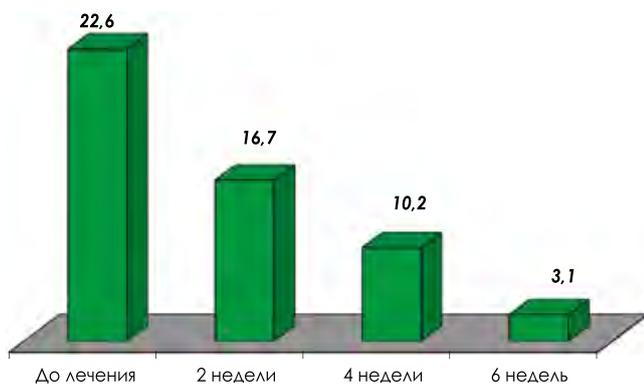


Рисунок 1. Значения индекса PASI (баллы) у наблюдаемых пациентов с псориазом в процессе лечения.



Рисунок 2. Значения индекса BSA (баллы) у наблюдаемых пациентов с псориазом в процессе лечения.

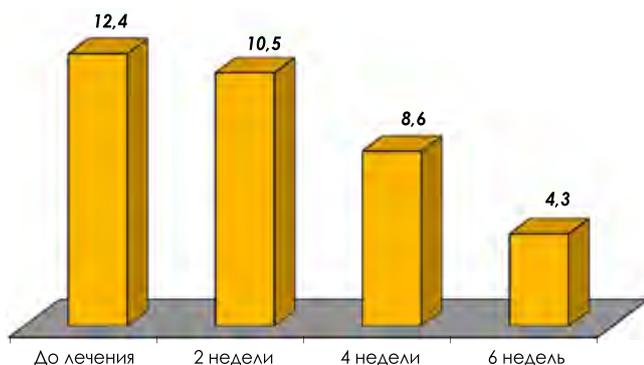


Рисунок 3. Значения индекса ДИКЖ (баллы) у наблюдаемых пациентов с псориазом в процессе лечения.

волны 311 нм. Минимальную дозу облучения определяли после установления типа кожи пациента, без определения МЭД. Использовалась классификация В. В. Владимирова (2008), более приемлемая для определения фототипа кожи в России. При I типе кожи начальная доза узкополосного средневолнового излучения составляла 0,1 Дж/см², при II — 0,2 Дж/см², при III — 0,3 Дж/см², при IV типе — 0,3 Дж/см². Нарастивание дозы излучения проводилось на 0,1 Дж/см² на каждую последующую процедуру. Процедуры назначали три раза в неделю. Мазь такролимуса 0,1 % применяли раз в день.

Эффективность терапии оценивалась с учетом динамики высоковалидных индексов дерматологического статуса: индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index), индекс площади

поражения BSA (Body Surface Area), модифицированный индекс качества жизни ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни). Безопасность оценивалась на основании клинического анализа крови, биохимического анализа крови.

Результаты исследования

Курс фототерапии в среднем составил $16,8 \pm 2,4$ процедуры. Суммарная доза облучения составила $18,7 \pm 1,6$ Дж/см² при максимальной дозе облучения $1,9 \pm 0,1$ Дж/см².

До терапии индекс PASI составил $22,6 \pm 2,4$ балла, что соответствует среднетяжелому течению. Через 2 недели отмечалась достоверно значимая динамика — снижение на 26,1 %, через 4 недели — 54,9 %, к концу курса фототерапии редукция составила 86,3 % (рис. 1).

Аналогичная динамика отмечалась и в отношении площади поражения, однако динамика показателя индекса BSA была менее значимой в первые недели терапии (рис. 2). К концу курса фототерапии индекс редуцировал на 81,5 %.

В соответствии с парадигмой современной медицины конечной целью терапевтических мероприятий при псориазе является достижение PASI 100 (клиническая ремиссия, редукция индекса на 100 %), однако в реальной клинической практике положительными результатами считаются PASI 90 (значительное улучшение, редукция индекса на 90 %) и PASI 75 (улучшение, редукция индекса на 75 %).

В результате курса УФВ 311 нм — терапии количество пациентов с PASI 100 составило 69 % (18 пациентов), с PASI 90 — 23 % (6 пациентов), с PASI 75 — 8 % (2 пациента).

Для оценки влияния заболевания и лечения на повседневную активность пациентов использовался модифицированный для детей и родителей индекс ДИКЖ. Анализ данных индекса показал, что до терапии у пациентов отмечались повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, нарушение сна, снижение трудоспособности, усталость, значительные проблемы в общении, то есть явления, свидетельствующие о снижении качества жизни. После курса фототерапии индекс ДИКЖ улучшился на 65,3 % (рис. 3).

Обсуждение

Узкополосная средневолновая терапия у пациентов со среднетяжелым течением является высокоэффективной методикой, при этом клиническая ремиссия была достигнута у 18 пациентов (PASI 100), значительное улучшение отмечалось у 6 (PASI 90), улучшение — у 2 пациентов (PASI 75).

Переносимость УФВ 311 нм была оценена как очень хорошая. Побочные реакции в виде преходящей эритемы отмечались у 11,5 % больных, ксероз — у 19,2 %. В связи с появлением эритемы делали перерыв в лечении на 1–2 дня. При возобновлении процедур дозу облучения уменьшали на 50 % от имеющейся и через 1–2 сеанса постепенно увеличивали на 0,1 Дж/см². Незначительное усиление сухости носило временный

характер, в этом случае пациентам рекомендовалось дополнительно наносить смягчающие и (или) гидратирующие кремы.

Выводы

Применение узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии и такролимуса в лечении детей больных вульгарным псориазом способствует выраженному регрессу клинических симптомов заболевания, что подтверждается редукцией индекса PASI на 86,3% и BSA на 81,5%.

Применение УФВ 311 нм значительно улучшает психоэмоциональное, физическое состояние и социальную адаптацию пациентов с распространенным псориазом, что подтверждается улучшением индекса качества жизни на 65,3%.

Применение узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии является высокобезопасным, о чем свидетельствуют отсутствие угнетения гемопоэза, нормальный уровень печеночных трансаминаз и креатинина в сыворотке крови, что в значительной степени повышает комплаентность пациентов к данному виду терапии.

Конфликт интересов авторов отсутствует.

Для цитирования. Турбовская С.Н., Матушевская Е.В. Эффективность УФВ-терапии с длиной волны 311 нм и такролимуса в лечении псориаза у детей // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — № 26 (401). — С. 22–25.

Список литературы

1. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазная болезнь. М: МДФ, 2014. 246 с.
2. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015, № 5. С. 42–51.
3. Мурашкин Н.Н., Амбарьян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И. Тяжелые формы псориаза в детском возрасте. Фарматека, 2016, № 11. 34–38.
4. Drew G. S. Psoriasis. Prim. Care. 2000. Vol. 23, N2. P. 385–406.
5. Понич Е.С., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. Фотодинамическая и системная биологическая терапия тяжелых форм псориаза. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015, № 6. С. 17–21.
6. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med. 2005; 352: 1899–912.
7. Турбовская С.Н., Понич Е.С., Круглова Л.С., Левшин Р.Н., Корчажкина Н.Б., Елфимов М.А., Филатова Е.В., Иванова И.И., Илларионов В.Е., Червинская А.В. Подходы к фототерапии у детей с хроническими дерматозами. Медицина труда и промышленная экология. 2016, № 2. С. 24–29.
8. Круглова Л.С., Понич Е.С. Дифференцированное применение фототерапии при псориазе. — Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2015, № 6. С. 41–47.
9. Goldberg JJ. Laser and light therapy. — М.: Reed Elsevier, 2010. — 187 p.
10. Johnson-Huang LM, Suarez-Farinas M, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG, Lowes MA. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. J Invest Dermatol. 2010; 130: 2654–63.
11. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 2007; 445: 866–73.
12. Турбовская С.Н., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. Узкополосная (311 нм) фототерапия хронических дерматозов у детей. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2016, № 3. С. 60–66.

DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-25-28

Опыт применения нового методологического подхода к фотодинамической терапии в косметологии

Н. В. Бочкова, врач-дерматовенеролог¹
Л. С. Холупова, ассистент кафедры²
Д. О. Юрченко, врач-ординатор²

¹ООО «Клиника актуальной косметологии», г. Рязань

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

Experience in applying new methodological approach to photodynamic therapy in cosmetology

N. V. Bochkova, L. S. Kholupova, D. O. Yurchenko

Clinic of Actual Cosmetology, Ryazan; Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Russia

Резюме

Возрастные изменения кожи носят сочетанный характер и связаны как с внутренними, так и с внешними факторами. Изучение механизмов старения способствует разработке и научному обоснованию применения различных способов коррекции инволютивных изменений. Особое место занимает разработка неинвазивных методов воздействия, а также их комбинации для достижения лучшего результата и повышения безопасности. Электропорация активно используется в косметологии для введения в эпидермис и в ряде случаев в дерму различных активных субстанций. Применение данного метода в сочетании с фотодинамической терапией позволяет добиться превосходных эстетических результатов и увеличивает комплаентность пациента.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, электропорация, хлорин E6, инволютивные изменения кожи.

Summary

Age-related changes in the skin are combined and are associated with both internal and external factors. The study of aging mechanisms contributes to the development and scientific justification of the application of various methods of correction of involutive changes. A special place is occupied by the development of non-invasive methods of exposure, as well as their combination to achieve the best result and increase safety. Electroporation is actively used in cosmetology for the introduction of various active substances into the epidermis and, in some cases, into the dermis. The use of this method in combination with photodynamic therapy allows to achieve excellent aesthetic results and increases patient compliance.

Key words: photodynamic therapy, electroporation, chlorinum E6, involutive skin changes.

Введение

Кожа классически имеет два различных типа изменений, наблюдаемых при старении и подразделяемых на внутреннее (хроностарение) и внешнее старение (фотостарение). Собственное старение происходит в результате естественных процессов, которые затрагивают все органы и системы организма. Внешнее старение обычно происходит из-за фотоповреждения, обычно вторичного к чрезмерному пребыванию на солнце, однако другие процессы, такие как гравитация и курение, играют роль в обоих видах старения кожи [1].

Ультрафиолетовое (УФ) облучение является причиной примерно 80 % случаев преждевременного старения (фотостарения) кожи. Активные формы кислорода, образующиеся под действием ультрафиолетового излучения, приводят к увеличению транскрипции матрицы металлопротеиназы через сложные сигнальные пути, к снижению экспрессии генов проколлагена I и проколлагена III и в итоге к уменьшению образования кожного матрикса. УФ-излучение, кроме того, приводит к накоплению деградированного коллагена в дерме, которое тормозит неоколлагенез [2].

Процессы старения сопровождаются формированием ксероза, в целом отмечается истончение эпидермиса за счет сглаживания микрорельефа, дерма кожи также истончается в дополнение к подкожной клетчатке. Дерма и эпидермальное соединение становятся плоскими, что является источником нарушения обмена питательных веществ. Общее истончение кожи приводит к более медленному заживлению ран и повышенной хрупкости. Нарушение клеточного эпидермального обмена приводит к менее эффективной десквамации кожи [3].

На сегодняшний день фотодинамическая терапия (ФДТ) — это современная и неинвазивная методика физиотерапии, используемая для лечения неонкологических заболеваний, а также предраковых состояний и рака различных типов и локализаций. Метод основан на местном или системном применении светочувствительного соединения — фотосенсибилизатора, который накапливается в патологиче-

ских тканях. Молекулярный механизм фотодинамической терапии основан на трех исходно нетоксичных компонентах — фотосенсибилизатор (ФС), свет соответствующей длины волны, растворенный в клетках кислород, при взаимодействии которых происходят различные биохимические эффекты в патологических тканях. [4]

Существует несколько групп фотосенсибилизаторов. К трем основным относятся хлорины, порфирины и фталоцианины. Молекулы фотосенсибилизатора поглощают свет соответствующей длины волны, инициируя процессы активации, приводящие к избирательному разрушению (повреждению, возбуждению) клеток. За последнее десятилетие были синтезированы новые группы фотосенсибилизаторов, что значительно расширило показания для ФДТ и прежде всего в дерматологии и косметологии [5].

Перспективными для применения в дерматологии и косметологии в качестве фотосенсибилизатора являются хлорины, имеющие гетероциклическое ароматическое кольцо, обеспечивающее большую ароматичность, нежели порфирины. Методом спектрофотометрии было показано, что липосомы, содержавшие триметиловый эфир хлорина E6, отличались более высокой интенсивностью поглощения в красной области спектра ($\lambda = 672$ нм), а длина волны, при которой наблюдался максимум поглощения липосом с эфиром хлорина E6, была больше, чем у хлорина E6-Na (для липосом — 668,8 нм, для хлорина E6-Na — 655 нм).

В современной дерматологии используется несколько источников света, основная характеристика которых — совпадение с пиком поглощения фотосенсибилизатора. Источниками могут быть лазеры, интенсивный импульсный свет (IPL), некогерентные полихроматические источники (газоразрядные лампы, светоизлучающие диоды) и естественный солнечный свет. При выборе источника облучения важно учитывать флюенс (Дж/см²) и мощность (мВт/см²), которые являются основными параметрами воздействия. Эффективная фотосенсибилизирующая доза для источника света с длиной волны 405 нм состав-

ляет 10 Дж/см² и увеличение в 10 раз или 100 Дж/см² для источника света 635 нм [6]. Поскольку для ФДТ необходим кислород, важно использовать соответствующую скорость флюенса (то есть интенсивность излучения), потому что высокая интенсивность излучения может потреблять молекулы кислорода слишком быстро, что приводит к снижению эффективности. По этой причине типичная ФДТ синим светом занимает около 15 минут, с красным светом — не менее 30 минут. Красные источники света способствуют формированию более длительной эритемы [7]. Эффективность, как правило, не зависит от источника света, однако необходимо соблюдать правило, чтобы длина волны совпадала с пиком поглощения ФС.

Методика введения ФС — важный фактор в эффективности ФДТ, поскольку электропорация позволяет проникать фотосенсибилизатору в более глубокие слои кожи и воздействовать на многочисленные хромофоры, способствуя восстановлению архитектуры эпидермально-дермальных слоев.

Электропорация (ЭП) — это метод обратимого или необратимого «распечатывания» клеточной мембраны, вызванного электрическими импульсами. Обратимый вариант ЭП эффективно применяется для повышения проницаемости клеточной мембраны для облегчения транспорта лекарств или обеспечения трансфекции генов. Под воздействием сильного электрического поля липиды в клеточной мембране изменяют свою структуру и подвергаются реорганизации. Временные гидрофильные поры образуются, создавая дополнительный путь для транспорта молекул через клеточную мембрану. Электроимпульсы изменяют электрический потенциал на клеточных мембранах, вызывая молекулярные изменения в строении липидов. Благодаря данному эффекту за счет повышения проницаемости эпидермиса и более глубоких слоев формируются микропоры (ионные каналы), через которые в слои дермы поступают активные вещества.

Перспективным в этом плане можно считать микротоковую терапию. В основе метода лежит использование слабых импульсных токов.

Таблица
Спектр экзогенной флюоресценции ФС на основе хлоринов в области эпидермиса, базальной мембраны и дермы в зависимости от метода введения ФС

| Топическое применение геля / электропорация | 5 минут | 10 минут | 20 минут | 30 минут |
|---------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Fn (отн. ед.), эпидермис | 3,7 ± 0,2 / 5,2 ± 0,7* | 6,7 ± 0,6 / 9,7 ± 1,2* | 7,8 ± 0,8 / 10,8 ± 1,2* | 7,9 ± 0,6 / 11,2 ± 1,4* |
| Fn (отн. ед.), базальная мембрана | 2,3 ± 0,1 / 3,3 ± 0,2* | 4,3 ± 0,3 / 7,4 ± 1,3* | 4,9 ± 0,5 / 8,5 ± 0,6* | 4,8 ± 0,8 / 8,6 ± 0,7* |
| Fn (отн. ед.), дерма | 0,6 ± 0,1 / 2,3 ± 0,1* | 1,4 ± 0,1 / 5,3 ± 0,5* | 1,4 ± 0,1 / 5,4 ± 0,5* | 1,6 ± 0,3 / 5,9 ± 0,3* |

Примечание: * $p < 0,05$; сравнение между группами.

В результате воздействия микротоков увеличивается синтез АТФ более чем на 500%, а транспорт аминокислот и других веществ — на 30–40%. Именно последнее обстоятельство определяет возможность использования микротоков для электропорации. Механизм действия в данном случае основывается на влиянии на электрические потенциалы мембран клеток. На неповрежденной клеточной мембране имеется разность потенциалов: с внешней стороны это отрицательный, с внутренней — положительный. Поддержание мембранного потенциала необходимо для нормальной работы ионных каналов, которые очень чувствительны к любому его изменению. При действии микротоков потенциал на мембране меняется, ионные каналы открываются, и в клетку по концентрационному градиенту начинают поступать ионы, в том числе Ca^{2+} . Кальций является регулятором многих ферментов, поэтому увеличение его внутриклеточной концентрации служит сигналом для запуска целого ряда процессов [8].

Материал и методы

На первом этапе работы проводилось изучение распределения ФС в коже после электропорации препарата и применения ФС-геля с помощью цифрового спектрально-флуоресцентного аппарата. Спектр возбуждения регистрировали в диапазоне 625–750 нм. Нами была использована методика, основанная на возбуждении экзогенной флюоресценции биологических тканей в красной области спектра [9]. В качестве контрольных точек были выбраны эпидермис, базальная мембрана, дерма. Временные точки соответствовали 5, 10, 20 и 30 минутам.

На втором этапе исследовали эффективность ФДТ с электропорацией фотосенсибилизатора при инволютивных изменениях. Процедуры электропорации посредством микротоковой терапии проводились с помощью аппарата Face System (ROS'S Estetica, Испания). Прибор имеет программное обеспечение, позволяющее индивидуально подбирать параметры воздействия. Характеристики физического фактора: импульсный электрический ток силой 10–600 мА, частотой 0,1–300,0 Гц (наличие частотной интерференции: основная частота и дополнительная) и напряжением 11–14 В. Введение ФС осуществлялось перчатками с техникой Vodder. После электропорации ФС без временного промежутка осуществлялось воздействие световым когерентным излучением в двух диапазонах — 400 ± 2 нм и 660 ± 2 нм — 20 минут. Процедуры проводились раз в неделю, на курс — пять процедур. В зависимости от возраста пациенты были распределены на две подгруппы: А — пациенты в возрасте 40–49 лет; В — пациенты 50–60 лет.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, флюоресценция кожи (эпидермис) до нанесения ФС-геля была очень низкой, при этом величина нормированной флюоресценции Fn была равна $1,0 \pm 0,3$ отн. ед. В базальной мембране и дерме флюоресценция не отмечалась. Было выявлено, что оптимальное время как при нанесении геля, так и при проведении электропорации отмечалось во временных точках 20 и 30 минут. В зависимости от метода введения фотосенсибилизатора во всех временных точках констатируется преимущество метода электропорации ($p < 0,05$; сравнение

между группами). Так, концентрация ФС (в конечной точке) в эпидермисе превосходила в 1,38, в базальной мембране — в 1,73 и в дерме — в 3,85 раза (см. табл.).

Таким образом, наиболее интенсивная экзогенная флюоресценция и соответственно наибольшее накопление ФС регистрировались после электропорации ФС во всех конечных точках, при этом накопление ФС было значительно выше в более глубоких слоях кожи.

Эффективность в соответствии со шкалой VAS незначительно отличалась в зависимости от возраста. VAS — ксероз в подгруппе А в конечной точке V0 составила 7,2 [Q1 = 7,0; Q3 = 7,5] балла ($p < 0,01$), в V1 — 1,1 [Q1 = 0,6; Q3 = 1,6] балла ($p < 0,01$), снижение составило 84,7%. VAS — ксероз в подгруппе В в конечной точке V0 составила 7,9 [Q1 = 7,5; Q3 = 8,2] балла ($p < 0,01$), в V1 — 1,3 [Q1 = 0,8; Q3 = 1,7] ($p < 0,01$), снижение составило 83,6%. VAS — тон кожи в подгруппе А в конечной точке V0 составила 5,5 [Q1 = 5,2; Q3 = 5,8] балла ($p < 0,02$), в V1 — 0,5 [Q1 = 0,4; Q3 = 0,6] ($p < 0,01$), снижение составило 90,9%. VAS — тон кожи в подгруппе В в конечной точке V0 составила 6,3 [Q1 = 6,0; Q3 = 6,6] балла ($p < 0,05$), в V1 — 0,6 [Q1 = 0,2; Q3 = 0,9] ($p < 0,02$), снижение составило 90,5%. VAS — пигментация в конечной точке V0 в подгруппе А составила 4,4 [Q1 = 4,1; Q3 = 4,7] балла ($p < 0,01$), в V1 — 0,9 [Q1 = 0,6; Q3 = 1,2] ($p < 0,02$), снижение составило 79,6%. VAS — пигментация в конечной точке V0 в подгруппе В составила 5,3 [Q1 = 5,1; Q3 = 5,5] балла ($p < 0,01$), в V1 — 1,4 [Q1 = 1,1; Q3 = 1,7] ($p < 0,01$), снижение составило 73,6%. VAS — тургор в подгруппе А в конечной точке V0 составила 5,5 [Q1 = 5,1; Q3 = 5,9] балла ($p < 0,01$),

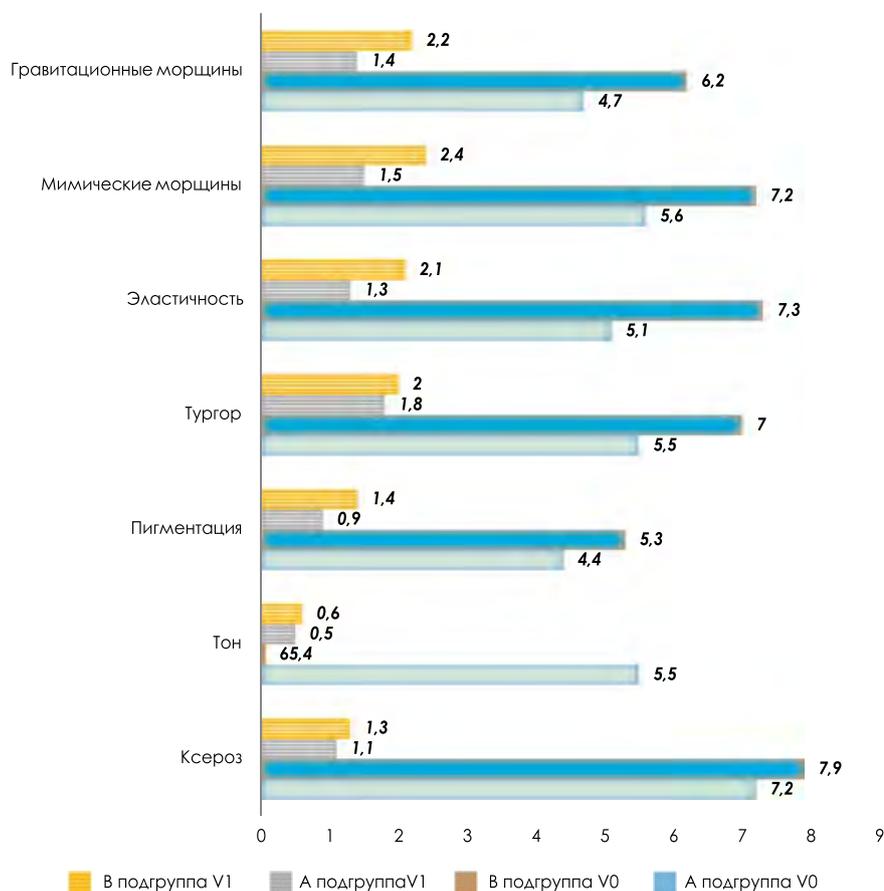


Рисунок. Динамика показателей шкалы VAS.

в V1 — 1,8 [Q1 = 1,5; Q3 = 2,1] ($p < 0,01$), снижение составило 67,3%. VAS — тургор в подгруппе 3 в конечной точке V0 составила 7,0 [Q1 = 6,8; Q3 = 7,2] балла ($p < 0,01$), в V1 — 2,0 [Q1 = 1,7; Q3 = 2,3]а ($p < 0,01$), снижение составило 71,4%. VAS — эластичность в подгруппе А в конечной точке V0 составила 5,1 [Q1 = 4,8; Q3 = 5,4] балла ($p < 0,05$), в V1 — 1,3 [Q1 = 1,1; Q3 = 1,5] ($p < 0,05$), снижение составило 74,5%. VAS — эластичность в подгруппе В в конечной точке V0 составила 7,3 [Q1 = 6,9; Q3 = 7,7] балла ($p < 0,01$), в V1 — 2,1 [Q1 = 1,6; Q3 = 2,6] ($p < 0,05$), снижение составило 71,2%. VAS — мимические морщины в конечной точке V0 в подгруппе А составила 5,6 [Q1 = 5,3; Q3 = 5,9] балла ($p < 0,01$), в V1 — 1,5 [Q1 = 1,1; Q3 = 1,9] ($p < 0,01$), снижение составило 73,2%. VAS — мимические морщины в конечной точке V0 в В подгруппе составила 7,2 [Q1 = 6,8; Q3 = 7,6] балла

($p < 0,01$), в V1 — 2,4 [Q1 = 2,0; Q3 = 2,8] ($p < 0,01$), снижение составило 66,7%. VAS — гравитационные морщины в подгруппе А в конечной точке V0 составила 4,7 [Q1 = 4,4; Q3 = 5,0] балла ($p < 0,01$), в V1 — 1,4 [Q1 = 1,2; Q3 = 1,6] ($p < 0,01$), снижение составило 70,2%. VAS — гравитационные морщины в подгруппе В в конечной точке V0 составила 6,2 [Q1 = 5,8; Q3 = 6,5] балла ($p < 0,01$), в V1 — 2,2 [Q1 = 2,0; Q3 = 2,4] ($p < 0,01$), снижение составило 64,5% (см. рис.).

Анализируя полученные данные, можно констатировать, что метод ФДТ с электропорацией ФС показал более высокую эффективность в отношении всех симптомов инволютивных изменений кожи.

Заключение

Результаты исследования показали, что хлорин Е6, введенный методом электропорации, накапливается

в тканях более эффективно по сравнению с наружным применением геля. После проведения электропорации во временной точке 20 мин. регистрировалась широкая полоса излучения с максимумом на длине волны от 660 до 670 нм, идентичная спектру экзогенной флюоресценции фотосенсибилизатора на основе хлоринов. Фотодинамическая терапия с электропорацией хлорина Е6 способствует улучшению эпидермально-дермальной структуры кожи, что сопровождается выравниванием микрорельефа и приводит к уменьшению выраженности мимических и гравитационных морщин. Использование электропорации в фотодинамической терапии показывает положительные результаты и является перспективным методом. Необходимы дальнейшие исследования данной технологии для создания комбинированных протоколов для использования в косметологии и дерматологии.

Список литературы

1. Gilhar A, Ullmann Y, Karry R, et al. Aging of human epidermis: reversal of aging changes correlates with reversal of keratinocyte fas expression and apoptosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59 (5): 411–5.
2. Kim M, Park H. J. Molecular Mechanisms of Skin Aging and Rejuvenation. In *Molecular Mechanisms of the Aging Process and Rejuvenation*; In Tech: Manila, Philippines, 2016.
3. Grove GL, Kligman AM. Age-associated changes in human epidermal cell renewal. *J Gerontol* 1983; 38: 137–42.
4. Allison R.R., Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. *Clin. Endosc.* 46 (2013) 24. doi.org/10.5946/ce.2013.46.1.24.
5. Странадко Е. Ф. Фотодинамическая диагностика при поверхностном раке мочевого пузыря // Актуальные вопросы урологии: материалы VI Белорусско-польского международного симпозиума, Витебск, 10–11 октября 2003 г. — С. 50–2.
6. Babilas P, Travnik R, Werner A, et al. Split-face study using two different light sources for topical PDT of actinic keratoses: non-inferiority of the LED system. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 25–32.
7. Rivard J, Ozog D. Henry Ford Hospital dermatology experience with Levulan Kerastick and blue light photodynamic therapy. *J Drugs Dermatol* 2006; 5 (6): 556–61.
8. Круглова Л. С. Физиотерапия кожных болезней. — Москва. — СВК-Полиграфф. — 2007. — 206 с.
9. Булгакова Н. Н., Соколов В. В., Чиссов В. И., Смирнов В. В. Альманах клинической медицины. — 2006. — Т. 12. — С. 10.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани в дерматологической и косметологической практике (клинический случай)

Е. В. Иконникова, к.м. н, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, косметолог²
А. Г. Стенько, д.м.н., член-корр. РАЕН, проф. кафедры¹, зав. отделением косметологии²
Л. С. Круглова, проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹

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

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

Undifferentiated connective tissue dysplasia in dermatological and cosmetological practice (clinical case)

E. V. Ikonnikova, A. G. Stenko, L.S. Kruglova

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

Резюме

Представлен случай клинического наблюдения пациента с дисплазией соединительной ткани. Данная патология, являясь следствием ряда генетических нарушений, включает в себя обширную группу различных состояний системного характера, большинство из которых имеют те или иные дерматологические патологии в качестве основного или сопутствующего симптома. Освещены вопросы этиологии, клиники и диагностики дисплазии соединительной ткани. Клиническое наблюдение этого случая представляет интерес для практикующих дерматологов и косметологов в связи с высокой обращаемостью данной категории пациентов за косметологической помощью.

Ключевые слова: **коллаген, дисплазия соединительной ткани, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, преждевременное старение, осложнения, лазер, филлеры.**

Summary

The article presents a case of clinical observation of a patient with connective tissue dysplasia. This pathology, as a result of various genetic disorders, includes an extensive group of different systemic conditions, most of which have certain dermatological pathologies as the main or concomitant symptom. We describe the questions of etiology, clinic and diagnosis of connective tissue dysplasia. This clinical case is interesting to practicing dermatologists and cosmetologists in connection with the high appeal of this category of patients for aesthetic help.

Key words: **collagen, connective tissue dysplasia, undifferentiated connective tissue dysplasia, premature aging, complications, laser, fillers.**

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — это генетически детерминированное состояние с прогрессивным течением, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов [1]. В основе формирования дисплазии соединительной ткани лежат наследуемые мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков и белково-углеводных комплексов, а также мутации генов ферментов и кофакторов к ним. Это приводит к неправильному формированию цепей коллагена, которые неспособны выдерживать должные механические нагрузки. Более того, патологические измене-

ния затрагивают также эластические фибриллы, гликопротеиды, протеогликаны и фибробласты [2].

Коллаген как ключевой элемент ДСТ

Коллаген — это белковый молекулярный комплекс, состоящий из аминокислот. Он обеспечивает структурную поддержку внеклеточного пространства и является основой соединительной ткани. Благодаря прочности и устойчивости к растяжению он обеспечивает функциональность и целостность кожи, сухожилий, костей и связок.

На сегодняшний день выделяется 28 различных типов коллагена, наиболее распространенными из которых являются типы I–IV, причем тип I составляет более 90% от общего количества коллагена в организме человека [2, 3].

Основной аминокислотной последовательностью коллагена является

глицин-пролин-Х или глицин-Х-гидроксипролин [4], где в качестве Х может быть любая из других 17 аминокислот, а каждая третья аминокислота — глицин.

Коллаген состоит из трех цепей. Цепи скручиваются, образуя тройную спираль. Поскольку глицин является самой маленькой из всех аминокислот, именно он позволяет цепи образовывать наиболее плотную конфигурацию, благодаря чему она становится высокоустойчива к нагрузкам.

Процесс синтеза коллагена происходит главным образом в фибробластах, являющихся специализированными клетками с основной функцией синтеза коллагена и стромы. Синтез коллагена способен происходить как внутриклеточно, так и внеклеточно. И хотя разные виды коллагена проходят различные посттрансляционные модификации, основные этапы для синтеза коллагена приводятся ниже.

Биосинтез коллагена включает в себя следующие стадии [5]:

- синтез мРНК (транскрипция генов, кодирующих коллагены, 34 гена) — участвуют десятки магний- и кальций-зависимых белков;
- синтез аминокислотной цепи пре-проколлагена в рибосоме из мРНК (трансляция) поддерживается магний- и кальций-зависимыми белками, магний-зависимыми тРНК и рибосомной РНК;
- транспорт цепи пре-проколлагена в эндоплазматический ретикулум посредством сигнального пептида на N-концевом участке аминокислотной цепи;
- удаление сигнального пептида в последовательности пре-проколлагена посредством фермента пептидазы сигнальных пептидов SPP (нет кофакторов);
- гидроксирование аминокислотных остатков пролина и лизина в пре-проколлагене с участием ферментов пролил-3-гидроксилазы, пролил-4-гидроксилазы и лизил-гидроксилазы -1, -2, -3. Все перечисленные ферменты требуют Fe^{2+} и аскорбат-анионов в качестве кофакторов, O_2 в качестве субстрата;
- гликозилирование моносахаридами аминокислотных остатков лизина в пре-проколлагене посредством проколлаген-галактозилтрансферазы, гидроксизил-галактозилтрансферазы и галактозил-гидроксизил-глюкозилтрансферазы. Данные ферменты содержат ионы марганца (и, возможно, ионы Ca^{2+}) в качестве кофакторов;
- сборку тройной спирали проколлагена из трех аминокислотных цепей пре-проколлагена;
- внесение необходимых конформационных изменений в проколлаген посредством изомеризации остатков цистеина и пролина ферментами протеиндисульфид изомеразы и пролил-цис-транс-изомеразы;
- упаковку проколлагена в транспортную везикулу, перенос во внеклеточный матрикс;
- вне клетки проколлаген-протеиназы модифицируют молекулу проколлагена с образованием тропоколлагена. Проколлаген-N-протеиназа и проколлаген-C-протеиназа

нуждаются в ионах Zn^{2+} в качестве кофактора;

- формирование коллагеновых фибрилл из тропоколлагена посредством лизилоксидазы, образующей ковалентные связи между отдельными сегментами тропоколлагена. Кофакторами лизилоксидазы являются ионы Cu^+ и тирозил-хинон.

Как и в случае с любым биохимическим синтезом, все множество этапов подвергается тщательной регулировке и контролю. Однако генетические мутации способны оказывать влияние на многие ступени формирования коллагена, значительно меняя его качество и функциональные особенности [6], приводя к ошибкам в сборке, посттрансляционной модификации или же к дефициту определенных веществ и витаминов, которые способны оказывать влияние на функцию ключевых ферментов. К примеру, несовершенный остеогенез является аутосомно-доминантной патологией коллагена I типа, синдром Элерса-Данлоса является следствием различных мутаций нескольких типов коллагена, дефицит витамина C приводит к изменению функции фермента гидроксилазы, для функционирования которой необходима аскорбиновая кислота в качестве кофактора.

В настоящее время активно изучаются различные факторы, способные оказывать влияние на биомеханические свойства кожи, включая типы, концентрацию шшивок и гликозаминогликанов [7, 8], диаметр фибрилл [9], ориентацию фибрилл [10], а также старение кожи [11]. С помощью использования молекулярно-динамического моделирования было предположено, что определенное количество и расположение некоторых коллагеновых шшивок могут влиять на механические свойства кожи [12]. Также известно, что присутствие зрелых шшивок приводит к образованию коллагеновых волокон с высокой прочностью на разрыв, а также, что на фибриллогенез активно влияет присутствие гликозаминогликанов [13].

Дисплазия соединительной ткани

ДСТ сопровождается расстройствами гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, которые

обуславливают наличие морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных систем [14].

Помимо генетической обусловленности, также изучается влияние внешних неблагоприятных факторов, нарушения гомеостаза ряда макро- и микроэлементов (в частности, гипомagneмии) [15].

Проблема классификации и диагностики ДСТ — одна из самых обсуждаемых в современной медицине, она находится на стыке множества специализаций, основными из которых являются генетика, ревматология, кардиология, акушерство и гинекология, дерматология, косметология, хирургия, ортопедия и травматология.

Общепринятой классификации ДСТ на сегодняшний день не существует. По данным большинства авторов, ДСТ подразделяются на дифференцированные (дДСТ) и недифференцированные (ндДСТ) [16, 17]. Однако часть специалистов предлагают классифицировать патологию соединительной ткани, основываясь на данных генетического анализа, а также признают целесообразность диагностики отдельных диспластических синдромов и фенотипов [17].

К дДСТ относят редко встречающиеся дисплазии с известным генным дефектом и определенным типом наследования, имеющие четкую клиническую картину (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез и др.). Эти заболевания относятся к наследственным коллагенопатиям [18]. Недифференцированную ДСТ диагностируют в тех случаях, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается ни в один из дифференцированных синдромов [19].

На сегодняшний день в большинстве случаев генный дефект при нДСТ остается неустановленным.

В отличие от дДСТ, проявления нДСТ не столь выражены и нередко остаются незамеченными как самим пациентом, так и при стандартном медицинском наблюдении [20]. Тем не менее имеющаяся универсальность дефекта соединительной ткани при нДСТ предполагает и определяет разнообразие висцеральных патологий, часть из которых может иметь тяжелые клинические последствия [21].

Таким образом, основной характеристикой нДСТ является широкий спектр клинических проявлений без определенной четкой клинической картины, что не позволило определить нДСТ как нозологическую единицу в МКБ-10.

В последнее время интерес дерматологов и косметологов к проблеме нДСТ возрастает все больше в связи с увеличением обращаемости и выявляемости пациентов с данной патологией.

В дерматологической и косметологической практике проблема нДСТ весьма актуальна, так как частота встречаемости отдельных проявлений данного синдрома среди пациентов может достигать от 8 до 80% [14].

Для упрощения и точности диагностики разработана классификация внешних и внутренних признаков (фенов) нДСТ (рис. 1). Внешние признаки подразделяются на костно-скелетные, кожные (к ним относится и так называемый косметологический синдром), суставные (рис. 2) и малые аномалии развития. К внутренним признакам относятся диспластические изменения со стороны нервной системы, зрительного анализатора, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, брюшной полости [22].

Предпринимается попытка оценить значимость выявляемых признаков в баллах или разделить признаки по значимости на большие и малые, главные и второстепенные и определить критерии степени тяжести нДСТ.

Выделение синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями, позволяет рассматривать ассоциированную хроническую патологию и ДСТ как единый этиопатогенетический процесс [14].

В основном нДСТ случайно диагностируется на этапе первичного осмотра на косметологическом приеме (пациенты преимущественно молодого возраста обращаются с типичной жалобой на «усталость» лица и преждевременное старение), а также вследствие анализа причин возникших осложнений после проведенного косметологического лечения или при осмотре смежных специалистов.

Взгляды на терапию как дДСТ, так и нДСТ, только формируются, но, по мнению ряда авторов [23], об-

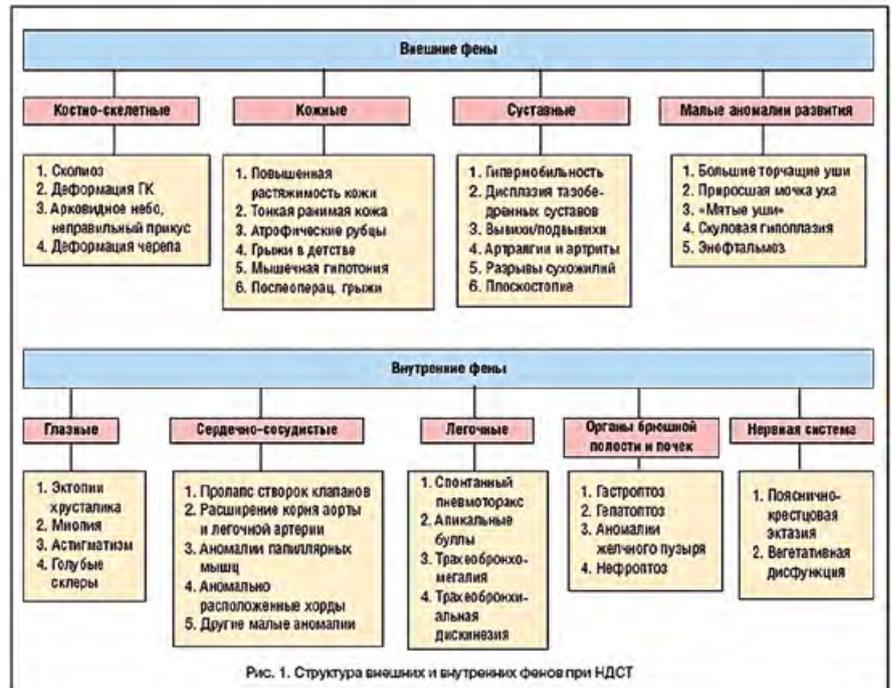


Рис. 1. Структура внешних и внутренних фенов при нДСТ

Рисунок 1. Структура внешних и внутренних фенов при нДСТ [22].

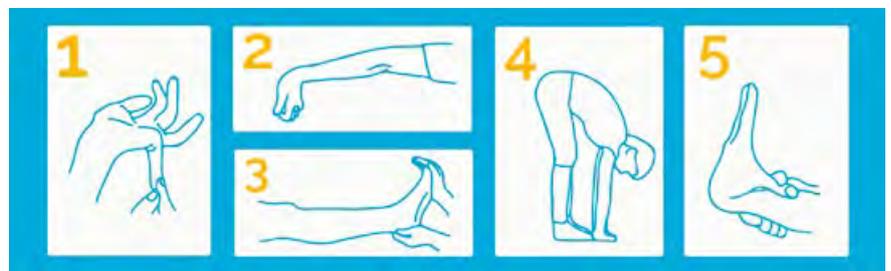


Рисунок 2. Гипермобильность суставов (шкала Бейтона) [24].

1 — пассивное сгибание пястно-фалангового сустава пятого пальца в обе стороны; 2 — переразгибание локтевого сустава свыше 10 градусов; 3 — переразгибание коленного сустава свыше 10 градусов; 4 — наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола; 5 — пассивное сгибание первого пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.

щие принципы и рекомендации следующие: соблюдение режима дня; лечебная физкультура; кинезитерапия; массаж; физиотерапия; психотерапия; санаторно-курортное лечение; ортопедическая коррекция; профессиональная ориентация; а также диетотерапия, содержащая продукты, обогащенные белком, витаминами и микроэлементами. В качестве лекарственной терапии предлагается патогенетическое лечение (стимуляция коллагенообразования, коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, нормализация минерального и витаминного обмена). Симптоматическая терапия ориентирована на купирование болевого синдрома, улучшение венозного кровотока, прием седативных препаратов.

Вышеперечисленное обуславливает необходимость высокого уровня знаний и осведомленности о дДСТ и нДСТ среди дерматологов и косметологов, а также взаимодействие со смежными специалистами.

Актуальность диагностики нДСТ на косметологическом приеме и его наглядная иллюстрация приводятся в следующем клиническом случае.

Клинический случай

На прием в отделение дерматологии и косметологии Института пластической хирургии и косметологии обратилась *пациентка Р.*, 30 лет, с жалобой на «усталое» лицо, вялость кожи, преждевременное старение. При объективном осмотре отмечается астеническое



Рисунок 3. Внешний вид пациента.



Рисунок 4. Пассивное сгибание пястно-фаланговых суставов.



Рисунок 5. Один из вариантов симптома большого пальца.

телосложение. Индекс массы тела — 16,2. Степень развития подкожно-жировой клетчатки слабая. Фототип III по классификации Фитцпатрика. Определяются повышенная растяжимость кожи, гравитационный птоз (превышающий средневозрастные нормы), избыток кожи верхнего века, инфраорбитальные грыжевые выпячивания, широкие атрофические посттравматические рубцы на коже туловища (вид папиросной бумаги), увеличенный размер ушной раковины, гипермобильность суставов (рис. 3–6). При сборе анамнеза выяснилось наличие периодически возникающей аритмии сердца, дискинезии кишечника по гипотоническому типу, нефроптоза.

Для улучшения качественных характеристик кожи лица и профилактики длительной пастозности пациенту был назначен курс инъекционной коллагенотерапии (препарат на основе бычьего коллагена 7%): три процедуры с интервалом 3–4 недели, техника инъекций микропапульная; для стимуляции синтеза коллагена, укрепления и подтяжки кожи — микрофокусированная ультразвуковая терапия: одна процедура, насадки 1,5 3,0 и 4,5 мм, энергия 0,30–0,90 Дж; для объемного моделирования лица векторное введение филлеров на основе гиалуроновой кислоты (ГК) средней степени плотности канюльной техникой в целях предупреждения визуализации, смещения препарата, минимизации вероятности повреждения сосудистой стенки и возникновения гематом (канюля 22/25 G, объем препарата 1 мл); для улучшения рельефа и сокращения площади кожного лоскута рекомендован фракционный



Рисунок 6. Переразгибание локтевого сустава.

фототермолиз CO₂-лазером в период пониженной инсоляции для предупреждения развития посттравматической гиперпигментации: курс из трех процедур с интервалом не менее полтора месяца.

Обсуждение

При проведении анализа обращения в наше отделение дерматологии и косметологии по поводу осложнений, возникающих после косметологической терапии, была выявлена особая группа риска — пациенты с НДСТ. Данная категория пациентов склонна к возникновению длительной пастозности лица и формированию выраженных периорбитальных отеков после проведения процедуры биоревитализации (внутрикожные инъекции нестабилизированной ГК), длительному контурированию филлеров ГК в местах

имплантации (преимущественно при болюсном введении и [или] при одномоментном введении более 1 мл филлера в область одной анатомической зоны, а также при инъекции препаратов, обладающих высокой степенью плотности), формированию атрофических рубцов после химических пилингов и фракционного фототермолиза. Этому могут способствовать ряд конституциональных особенностей, таких как рыхлость подкожно-жировой клетчатки лица и ее поддерживающего связочного аппарата, недостаточность лицевой венозной и лимфатической систем, замедленный обмен белков соединительной ткани и сниженный регенераторный потенциал кожных покровов.

Заключение

Отсутствие общепринятой классификации ДСТ, размытые диагностические критерии нДСТ, минимальное количество клинических исследований наряду с высокой обращаемостью данной категории пациентов к врачам-косметологам и дерматологам, которые в большинстве случаев первыми диагностируют данную патологию, определяют важность проблемы и необходимость ее дальнейшего изучения. Тщательная оценка риска планируемого косметологического лечения и индивидуальный опыт по-прежнему определяют терапевтический выбор врача.

Список литературы

1. Нецаева Г.И., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Типография БЛАНКОМ, 2007; 188.
2. Subramanian S, Viswanathan VK. Osteogenesis Imperfecta. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2019; 3.
3. Nagaoka I, Tsuruta A, Yoshimura M. Chondropro-

- fective action of glucosamine, a chitosan monomer, on the joint health of athletes. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 132: 795–800. doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.234.
4. Szulc P. Bone turnover: Biology and assessment tools. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 32 (5): 725–738. doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.003.
 5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К. Гилельс А.В., Демидов В.И. Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия. *Российский медицинский журнал.* 2016; 15: 1009–1017.
 6. Jobling R, D'Souza, Baker N, Lara-Corrales I, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Savarirayan R, Ala-Kokko L, Kannu P. The collagenopathies: review of clinical phenotypes and molecular correlations. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16 (1): 394. doi.org/10.1007/s11926-013-0394-3.
 7. Depalle B, Qin Z, Shefelbine SJ, Buehler MJ. Influence of cross-link structure, density and mechanical properties in the mesoscale deformation mechanisms of collagen fibrils. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2015; 52: 1–13. doi.org/10.1016/j.jmbm.2014.07.008.
 8. Kwansa AL, De Vita R, Freeman JW. Mechanical recruitment of N-and C-crosslinks in collagen type I. *Matrix Biol.* 2014; 34: 161–169. doi.org/10.1016/j.matbio.2013.10.012.
 9. Wells HC, Edmonds RL, Kirby N, Hawley A, Mudie ST, Haverkamp RG. Collagen fibril diameter and leather strength. *J. Agric. Food Chem.* 2013; 61: 11524–11531. doi.org/10.1021/jf4041854.
 10. Żak M, Kuroпка P, Kobielarz M, Dudek A, Kaleta-Kuratiewicz K, Szotek S. Determination of the mechanical properties of the skin of pig foetuses with respect to its structure. *Acta Bioeng. Biomech.* 2011; 13: 37–43.
 11. Naylor EC, Watson RE, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas.* 2011; 69: 249–256. doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.04.011.
 12. Sizeland KH, Basil-Jones MM, Edmonds RL, Cooper SM, Kirby N, Hawley A, Haverkamp RG. Collagen orientation and leather strength for selected mammals. *J. Agric. Food Chem.* 2013; 61: 887–892. doi.org/10.1021/jf3043067.
 13. Scott JE. Proteoglycan-fibrillar collagen interactions. *Biochem. J.* 1988; 252: 313–323.
 14. Бен Салах М., Репина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2016; 24 (4): 164–172.
 15. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Друк И.В., Морозов С.Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Лечащий врач.* 2008; (2): 2–7.
 16. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ, 2009; 714.
 17. Смольнова Т.Ю., Адамьян Л.В. Динамика фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани в различные возрастные периоды. Актуальность проблемы в акушерстве и гинекологии. *Акушерство и гинекология.* 2013; 4: 74–79.
 18. Российские национальные рекомендации. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. М., 2009; 66.
 19. Земцовский Э.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Без права на диагноз! *Врачебные ведомости.* 2010; 3 (53): 76–80.
 20. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014; 16 (11): 725–726.
 21. Castori M, Morlino S, Ghibellini G, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2015; 169 (1): 84–96. doi.org/10.1002/ajmg.c.31426.
 22. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дисэлементоза у детей и подростков. *Российский медицинский журнал.* 2012; 24: 12–15.
 23. Демидов Р.О., Лапшина С.А., Якупова С.П., Мухина Р.Г. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению. *Практическая медицина.* 2015; 4 (89) 2: 37–40.
 24. Zhang W, Windsor K, Jones R, Taunton DO. Hypermobile type Ehlers-Danlos syndrome associated with hypogammaglobulinemia and fibromyalgia: A case-based review on new classification, diagnosis, and multidisciplinary management. *Clin Case Rep.* 2019; 7(4): 680–685. doi.org/10.1002/ccr3.2070.

Для цитирования. Иконникова Е.В., Стенько А.Г., Круглова Л.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани в дерматологической и косметологической практике (клинический случай) // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология».* — 2019. — Т. 2. — № 26 (401). — С. 29–33.

Общероссийский ревматологический конгресс: социальная значимость и эстетическое начало

26–27 сентября в Москве прошел первый крупный междисциплинарный конгресс с международным участием «Дерматологические проблемы в ревматологии», посвященный обсуждению проблем этиологии, патогенеза, диагностики и лечения широкого круга иммуновоспалительных заболеваний, протекающих с поражением кожи. В общероссийском конгрессе, организованном Ассоциацией ревматологов России, приняли участие более 300 врачей из различных регионов Российской Федерации, стран СНГ, Израиля, Сербии.

Оддельное внимание на конгрессе было уделено проблематике псориатического артрита (ПсА), которым страдают примерно 30–40% пациентов с псориазом [1]. ПсА является одним из наиболее тяжелых последствий псориаза: средняя продолжительность жизни таких больных на 5–7 лет короче, а риск смерти на 60% выше, чем в популяции [2].

В рамках мероприятия компания «Новартис Фарма» провела симпозиум о новых подходах к терапии псориатической болезни с участием ведущих российских специалистов в области ревматологии и дерматологии, а также организовала выставку инсталляций «Твоя рука в моей руке» в поддержку страдающих псориатическим артритом.

«Псориатический артрит — серьезное хроническое иммуновоспалительное заболевание, при котором поражаются различные структуры костно-суставного аппарата — суставы, точки прикрепления сухожилий к костям (энтезы) и позвоночник. Оно сопровождается развитием тяжелых симптомов воспаления: болью, скованностью движений и необратимыми повреждениями суставов и позвоночника, что напрямую влияет на состояние пациента — как физическое, так и психологическое, снижает его работоспособность и участие во всех сферах жизни [3, 4]. Работая над совершенствованием подходов к ранней диагностике и терапии, важно не забывать о необходимости актуализации данной проблемы врачам и пациентского сообщества, а также среди широкой общественности. Благодаря таким проектам, как

выставка «Твоя рука в моей руке», добиться этого становится проще», — отметила заведующая лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой Татьяна Коротаева.

«Твоя рука в моей руке» — партнерская инициатива Всероссийского союза пациентов и компании «Новартис Фарма». Выставка была проведена под руководством члена Московского союза художников, директора Московского академического лицея Дмитрия Губанова, скульптором выступил Василий Вершинин. На ней представлены девять инсталляций с изображением кистей рук, пораженных псориатическим артритом. Восемь скульптур по мере их расположения отражают заболевание на разных стадиях: опухшие суставы, скованные движения, изогнутые пальцы, сильно искривленные кисти. Кульминацией экспозиции является центральная инсталляция из двух переплетенных рук, одна из которых поражена псориатическим артритом, а вторая, здоровая, — символическая рука помощи близких, врача, общества. Подобным образом воплощена основная идея выставки о необходимости поддержки пациентов с данным заболеванием.

«Привлечь внимание общества к проблеме людей, страдающих псориатическим артритом, средствами изобразительного искусства — один из наиболее действенных способов. Он напрямую воздействует на эмоциональную сферу человека, производя этим наибольший эффект: образ, соз-



данный художником, запечатлется в сердце, минуя холодный рассудок. «Твоя рука в моей руке» — проект, стоящий перед художником задачи, решение которых способно раскрыть всю силу искусства в первоначальном его понимании. Так, в этой выставке социальная значимость и эстетическое начало объединены и служат для достижения общей цели — сострадания», — прокомментировал событие Дмитрий Губанов.

Список литературы

1. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Ann Rheum Dis.* 2017; 0: 1–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210579.
2. Arumugam R et al. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012; 89: 32–35.
3. Helliwell PS, Rudeman E. Natural history, prognosis, and Socio-economic aspects of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2015; 4: 581–591. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.07.004.
4. Sebbag E, Felten R, Sazeg F, Sibilia J, et al. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann Rheum Dis.* 2019; 0: 1–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215142.

Опыт применения цертолизумаба пэгола у больных с тяжелым течением псориаза

Н. С. Руднева, к.м.н., гл. врач¹, гл. внештатный специалист — дерматовенеролог, косметолог Минздрава Тульской области, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, курса дерматовенерологии²

Т. Г. Садунашвили, врач-дерматовенеролог¹

Я. Ю. Чумакова, врач-дерматовенеролог¹

Э. В. Натарева, зам. главного врача по лечебной работе¹

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

²Медицинский институт ФГБОУ «Тульский государственный университет», г. Тула

Certolizumab pegol for treatment of severe plaque psoriasis: local experience

N.S. Rudneva, T.G. Sadunashvili, Ya. Yu. Chumakova, E.V. Natarova

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

Резюме

В работе представлены результаты проспективного наблюдения группы из 28 пациентов, страдающих тяжелой формой вульгарного псориаза и псориатическим артритом в прогрессирующей стадии с отсутствием ответа на предшествующую системную терапию, получавших цертолизумаба пэгола на базе ГУЗ «ТОККВД» в 2017–2019 годах. Цертолизумаба пэгола продемонстрировал высокую и стойкую эффективность в отношении псориатического поражения кожи и симптомов псориатического артрита. Профиль безопасности цертолизумаба пэгола соответствовал препаратам этого класса.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, цертолизумаба пэгола, PASI.

Summary

The article represents the results of a prospective analysis of 28 patients with severe plaque psoriasis and advanced psoriatic arthritis with insufficient response to previous systemic therapy, treated with certolizumab pegol at the Tula Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary in years 2017–2019. Certolizumab pegol demonstrated high and sustained efficacy in improving skin disease and manifestations of psoriatic arthritis. Safety profile of certolizumab pegol was consistent with the therapeutic class.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, certolizumab pegol, PASI.

Псориаз — актуальная проблема не только дерматовенерологии, но и общеклинической практики. Это тяжелое хроническое прогрессирующее заболевание, приводящее к нарушению жизнедеятельности, социальной дезадаптации и способствующее развитию неинфекционных заболеваний, снижающих продолжительность жизни.

Доминирующую роль в развитии псориаза играют генетические факторы, обуславливающие нарушение их дифференцировки, возникновение иммунных реакций в дерме, синовиальных оболочках и дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами, с частыми патологическими изменениями со стороны опорно-двигательного аппарата [1].

По данным статистического отчета «Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля», за период 2009–2017 годов отмечается рост заболеваемости псориазом и псориатическим артритом на территории Российской

Федерации с омоложением заболевания. В 2009 году распространенность псориаза среди всего населения РФ составляла 211,3 случая на 100 тыс. человек, в 2017 году этот показатель был равен 236,4 на 100 тыс., что на 11,9% выше уровня 2009 года. Тенденция роста заболеваемости прослеживается во всех федеральных округах. Заболеваемость псориазом детей 0–14 лет выросла с 2009 по 2017 год на 6,1% (в 2009 году — 70,2 на 100 тыс. человек, а в 2017-м — 74,5 на 100 тыс.). На 22,3% увеличилось число пациентов на территории РФ, страдающих псориатическим артритом, в 2009–2016 годах: в 2009 году распространенность псориатического артрита составляла 11,2 случая на 100 тыс. человек, а в 2017-м — 13,5 на 100 тыс. [2–4].

Патогенез псориаза характеризуется каскадом иммунологических реакций: продукцией интерлейкинов-12 и -23 дендритными клетками, активацией Т-лимфоцитов с дальней-

шей дифференцировкой по типам Th1 и Th17, секрецией провоспалительных цитокинов (интерлейкина-17, фактора некроза опухоли α), в результате чего развивается воспаление с последующей гиперпролиферацией кератиноцитов, неоваскуляризацией очагов, куда осуществляется приток Т-клеток, нейтрофилов и, как следствие, формированием бляшек и (или) псориатическим поражением суставов [5, 6].

Наличие высыпаний, особенно на открытых участках тела, существенно снижает качество жизни больных; значительные затруднения возникают в социальной сфере; психотип пациентов характеризуется низкой самооценкой, затрудняющей коммуникации. Встречаются различные психологические расстройства, нередко депрессии [7, 8].

Низкое качество жизни пациентов, особенно страдающих тяжелыми формами псориаза, психосоциальная дезадаптация, высокий риск инвалидизации в сочетании с высокими показате-

лями распространенности и заболеваемости, недостаточная эффективность стандартных схем терапии определяют важность поиска высокоэффективных и безопасных методов лечения.

У 10–30% пациентов, страдающих псориазом, регистрируется псориазическая артропатия [9–11], кроме того, в 15–45% случаев встречается псориазическая дистрофия ногтей [12, 13], являющаяся маркером и предиктором тяжелого течения псориаза и увеличивающая вероятность поражения суставов до 70–80% [14].

В последнее время исследователи указывают на другие серьезные сопутствующие заболевания или состояния, среди которых наиболее важное значение имеют метаболический синдром, сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение, гиперлипидемия, болезнь Крона, лимфома, кардиопатология, рак. Пациенты с тяжелыми формами псориаза нередко подвержены повышенному риску развития кардиоваскулярной патологии, у них чаще развиваются инфаркт миокарда, гипертония. Международные исследования не только подтверждают наличие этих сопутствующих заболеваний, но также отмечают сниженную продолжительность жизни у пациентов, страдающих псориазом, представленным в варианте тяжелого течения, в сравнении с людьми, не имеющими данного дерматоза [15–27].

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в этой области, что связано с внедрением генно-инженерных технологий и появлением биологических препаратов, а также применением стандартизированных подходов для решения терапевтических задач, которые основаны на определении конечных результатов и объективных показателей, оцениваемых через определенный интервал [28, 29].

В настоящее время федеральные клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) по ведению больных псориазом соответствуют руководствам, действующим в других странах [30, 31].

Клиническими рекомендациями предусмотрены протоколы лечения пациентов с псориазом и (или) псориазическим артритом в зависимости

от тяжести и распространенности заболевания. При легких формах показана топическая терапия. Для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза используются фототерапия, системные лекарственные препараты (ретиноиды, метотрексат, циклоспорин). Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) применяют при неэффективности другой терапии или в случаях тяжелого течения.

Биологические препараты — новейший класс лекарственных средств, механизм действия которых характеризуется селективным блокированием функции одного или нескольких медиаторов воспаления. Применение ГИБП на данный момент является самым перспективным методом терапии псориаза и псориазического артрита.

Биологическая терапия для лечения псориаза характеризуется высокой эффективностью, удобным режимом дозирования препаратов и отсутствием необходимости частого лабораторного контроля (что обязательно при применении цитостатиков). Кроме того, действие этой категории препаратов имеет патогенетически таргетный характер, как следствие, они лишены многих потенциальных рисков органного и системного токсического воздействия [32].

Действующие международные и российские клинические рекомендации по лечению больных псориазом позволяют говорить о том, что современные ГИБП полностью соответствуют терапевтической стратегии Treat to target («Лечение до достижения цели») [33]. В России для лечения больных псориазом и псориазическим артритом успешно применяется ряд биологических агентов, относящихся к ингибиторам фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ингибиторам интерлейкина-17 и интерлейкинов -12 и -23. ФНО- α представляет собой провоспалительный цитокин, расположенный в основании каскада воспалительных реакций, определяющих развитие многих иммуноопосредованных заболеваний: ревматоидного артрита, аксиального спондилоартрита, псориазического артрита, воспалительных заболеваний кишечника и псориаза. Из всех ГИБП ингибиторы ФНО- α обладают самым широким спектром действия, эффективно справляясь с псориазическим поражением кожи и ногтей,

периферическим и аксиальным спондилоартритом, дактилитом, энтезитом, увеитом и воспалительными заболеваниями кишечника [34]. В качестве ингибиторов ФНО- α для лечения псориаза и псориазического артрита применяют моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб) и рекомбинантный фрагмент рецептора ФНО- α , соединенный с Fc-фрагментом иммуноглобулина G (этанерцепт). Цертолизумаба пэгол (ЦЗП) представляет собой ГИБП с уникальной структурой молекулы — это антигенсвязывающий (Fab') фрагмент моноклонального антитела к ФНО- α , не содержащий Fc-фрагмент и ковалентно связанный с высокомолекулярным полиэтиленгликолем [35]. Благодаря отсутствию Fc-фрагмента и пэгилрованию ЦЗП быстро проникает в воспаленные ткани и накапливается в очаге воспаления [36]. Дополнительным преимуществом ЦЗП является очень низкий уровень трансплацентарного переноса, что дает возможность продолжения терапии на протяжении беременности при наличии клинической необходимости [37].

Нами проведен анализ собственных данных по применению цертолизумаба пэгала для лечения пациентов с тяжелыми формами бляшечного псориаза и сочетания бляшечного псориаза с псориазическим артритом в прогрессирующей стадии с резистентностью к предшествующей базисной терапии.

Материалы и методы

В клиническом наблюдении цертолизумаба пэгала получали 28 пациентов, из них 19 человек в сочетании с псориазическим артритом, у которых ранее был неудовлетворительный ответ на базисную терапию (100% пациентов получали ранее метотрексат, 48,0% — фототерапию, а также циклоспорин — 3,5%, системные глюкокортикостероиды — 7,1% и тофацитиниб — 14,3%). Из числа наблюдаемых пациентов 58,00% больных ранее получали другие ГИБП (адалимумаб — 18,75%, голимумаб — 50,00%, этанерцепт — 18,75% и устекинумаб — 12,50%), а 42,00% пациентов не получали ранее другие ГИБП (рис. 1).



Рисунок 1. Терапия пациентов до назначения цертолизумаба пэгола.

64% составляли мужчины, 36% — женщины. Средний возраст — 46 ± 20 лет. Средняя длительность заболевания — 23 ± 19 лет. PASI на момент

исследования был равным в среднем 41 ± 23 . Все пациенты перед началом терапии были обследованы у фтизиатра для исключения туберкулезного

Таблица 1
Демографические характеристики пациентов
и активность заболевания в исходный период

| Демографические характеристики и параметры активности заболевания | Значение |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|
| Возраст, лет (ср. \pm SD) | 46 ± 20 |
| Мужчины, n (%) | 18 (64%) |
| Вес, кг (ср. \pm SD) | 94 ± 36 |
| ИМТ, кг/м ² (ср. \pm SD) | $29,3 \pm 9,5$ |
| Продолжительность заболевания бляшечным псориазом, лет (ср. \pm SD) | 23 ± 19 |
| PASI (ср. \pm SD) | 41 ± 23 |
| Псориатическое поражение ногтей, n (%) | 5 (17,8%) |
| Общая оценка врача, n (%) | |
| Среднетяжелая форма | 3 (10,7%) |
| Тяжелая форма | 25 (89,3%) |
| Системная терапия, n (%) | |
| Метотрексат, n (%) | 28 (100%) |
| Фототерапия, n (%) | 13 (46%) |
| Циклоспорин, n (%) | 1 (3,5%) |
| Системные ГКС, n (%) | 2 (7,1%) |
| Тофацитиниб, n (%) | 4 (14,3%) |
| Псориатический артрит, n (%) | 19 (68%) |
| СРБ, мг/л (медиана; мин.— макс.) | 25,5 (5–46) |
| СОЭ (медиана; мин.— макс.) | 55 (29–81) |
| Количество припухших суставов (0–66) | 6 ± 3 |
| Количество болезненных суставов (0–68) | $12,5 \pm 9,5$ |
| Энтезит, n (%) | 1 (3,5%) |
| Дактилит, n (%) | 1 (3,5%) |
| Предшествующая ГИБТ, n (%) | 16 (58%) |
| Адалимумаб, n (%) | 3 (18,7%) |
| Голимумаб, n (%) | 8 (50%) |
| Этанерцепт, n (%) | 3 (18,7%) |
| Устекинумаб, n (%) | 2 (12,5%) |

Примечание: SD (standard deviation) — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; PASI (psoriasis area and severity index) — индекс распространенности и тяжести псориаза; ГКС — глюкокортикостероиды; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

процесса. Также пациентам проводились рутинные лабораторные обследования и клинический осмотр смежных специалистов с последующей оценкой состояния внутренних органов. У 97% больных был выявлен метаболический синдром, а также отмечалась сопутствующая патология: ожирение, артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, нарушение толерантности к углеводам, гиперлипидемия и мочекаменная болезнь.

Все пациенты получали раствор ЦЗП согласно инструкции по медицинскому применению препарата Симзия® для лечения псориатического артрита: индукционная доза (по 400 мг в форме двух подкожных инъекций по 200 мг в 1-й день лечения и далее на 2-й и на 4-й неделе лечения) и поддерживающая доза (200 мг раз в 2 недели или 400 мг раз в 4 недели после достижения ответа на терапию). Назначение цертолизумаба пэгола пациентам с диагнозом «псориаз» было проведено на основании решения врачебной комиссии ГУЗ «ТОККВД». После индукционной дозы 24 пациента получали 400 мг ЦЗП раз в 4 недели, а 4 человека, достигшие ответа на терапию, были переведены на 200 мг ЦЗП раз в 4 недели.

Эффективность проводимого лечения в отношении псориатического поражения кожи оценивали следующим образом: клиническая ремиссия (снижение PASI на 90% и более [PASI90]); значительное

улучшение (снижение PASI на 75–90% [PASI75]); улучшение (снижение PASI на 50–75% [PASI50]); отсутствие эффекта (снижение PASI менее чем на 50%). Оценку эффективности проводили раз в 4 недели перед введением очередной дозы ЦЗП.

Результаты

На 4-й неделе PASI50 достигли 39% пациентов. На 12-й неделе PASI50 достигли 86%, PASI75 — 21%. На 32-й неделе PASI50 достигли 86%, PASI75 — 61%, PASI90 — 14%. На 48-й неделе PASI50 достигли 86%, PASI75 — 75%, PASI90 — 25% (рис. 2). Эффективность лечения у пациентов, получавших 400 мг ЦЗП и 200 мг ЦЗП раз в 4 недели, была схожей.

«Выживаемость» терапии распределялась следующим образом: 13 пациентов получают препарат до настоящего времени, 7 пациентов достигли ремиссии и отменили препарат (длительность ремиссии в среднем 10,5 месяца). В дальнейшем при обострении кожного процесса (PASI > 10) пациенты получали стандартную системную терапию (метотрексат, циклоспорин) с достижением быстрого ответа и 50%-ным снижением PASI в течение около 10 дней, что может свидетельствовать о модуляции иммунного ответа после применения цертолизумаба пэгола.

Во время терапии цертолизумаба пэголом наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит и инфекции верхних отделов

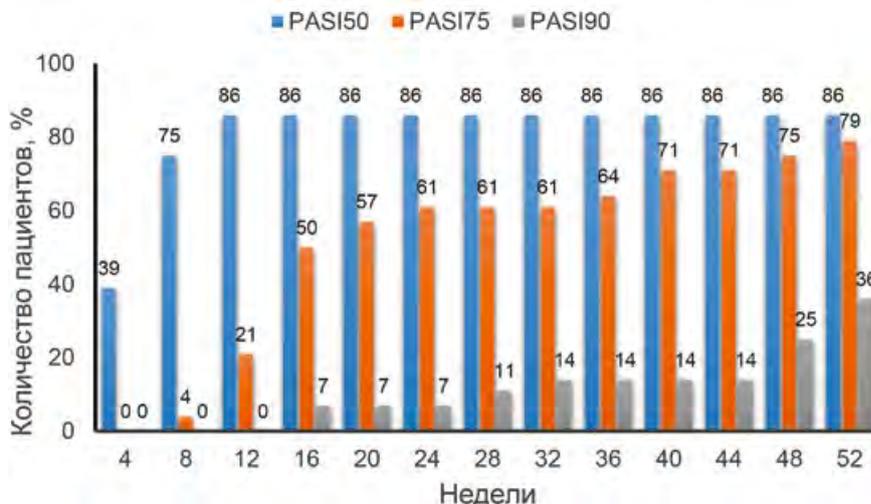


Рисунок 2. Достижение PASI50, PASI75 и PASI90 на фоне терапии цертолизумаба пэголом.

дыхательных путей, которые не требовали прекращения приема препарата. Наблюдаемый профиль переносимости соответствовал заявленному в инструкции по медицинскому применению ЦЗП, а также профилю переносимости препаратов этого класса (ингибиторов ФНО-α) [42].

Обсуждение

Представленные результаты применения ЦЗП коррелируют с опубликованными данными исследований [42], однако достижение PASI75 замедлено. В первую очередь это может быть связано с различием в степени тяжести псориатического поражения кожи в исходный период. В исследованиях SIMPASI 1 и SIMPASI 2 принимали участие пациенты с показателем PASI от 12,0

до 26,4 [42], в то время как в нашей когорте минимальное значение PASI составляло 18, а максимальное — 64 балла, что указывает на более тяжелое псориатическое поражение. Кроме того, более чем у половины наших пациентов предшествующая терапия другими ГИБП была прекращена из-за первичной или вторичной неэффективности, что также свидетельствует о тяжести заболевания. Более поздний ответ на терапию также мог быть обусловлен различием в режиме дозирования ЦЗП. В исследованиях псориаза SIMPASI 1 и SIMPASI 2 использовали два варианта поддерживающей дозы: 200 или 400 мг раз в 2 недели. Наши пациенты получали 400 мг ЦЗП раз в 4 недели в соответствии с рекомендованной в инструкции



Рисунок 3. Приверженность терапии цертолизумаба пэголом.



Рисунок 4. Уменьшение псориатического поражения кожи при терапии цертолизумаба пэголом. Пациент 1 (бляшечный псориаз и псориатический артрит, PASI = 23,4) до (а) и через 4 недели после начала терапии ЦЗП (через 2 недели после введения двух доз ЦЗП 400 мг) (б). Пациент 2 (бляшечный псориаз и псориатический артрит, PASI = 18) до (в) и через 4 недели после начала терапии ЦЗП (через 2 недели после введения двух доз ЦЗП 400 мг) (г). Пациент 3 (бляшечный псориаз и псориатический артрит, PASI = 32) до (д) и через 8 недель после начала терапии ЦЗП (через 2 недели после введения индукционной дозы ЦЗП) (е).

Разрешения на демонстрацию изображений от пациентов получены.

схемой для лечения псориатического артрита, так как на момент начала терапии показание «бляшечный псориаз» еще не было зарегистрировано в России.

Почти 2/3 наших пациентов страдали также псориатическим артритом. В отношении симптомов артрита мы также наблюдали положительную динамику уже после первой инъекции ЦЗП.

Выводы

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что цертолизумаба пэгол является высокоэффективным препаратом, характеризующимся хорошей переносимостью, удобством применения, возможностью дальнейшей модуляции иммунных процессов, высокой приверженностью пациентов лечению.

Список литературы

1. Бакулев А.Л., Фитилева Т.В., Новодережкина Е.А., Гиллотю И., Тиан Х., Ховэ Т., Петри Г. Псориаз: клиничко-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Результаты опроса пациентов и врачей, проведенного в медицинских организациях в России. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2018. — 94, № 3. — С. 67–76.
2. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2011–2017 гг. (статистические материалы). Москва.
3. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2003–2009 гг. (статистические материалы). Москва.
4. Знаменская ЛФ, Мелехина ЛЕ, Богданова ЕВ и др. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2012. — 5. — С. 20–29.
5. Nestle F. et al. Psoriasis. // N Engl J Med. — 2009. — 361, 5. — P. 496–509.
6. Mudigonda P. et al. Interleukin-23 and interleukin-17: importance in pathogenesis and therapy of psoriasis. // Dermatol Online J. — 2012. — 18, 10. — P. 1.
7. Pujola R. et al. Mental health self-assessment in patients with moderate to severe psoriasis: an observational, multicenter study of 1164 patients in Spain (the VACAP Study). // Actas Dermosifiliogr. — 2013. — 104, 10. — P. 897–903.
8. Bouguéon K & Misery L. Depression and psoriasis. // Ann Dermatol Venereol. — 2008. — 135, Suppl 4. — S254–258.
9. Бадюкин В.В. Псориатический артрит: клиника, диагностика, лечение: автореф. дисс.д.м. н. М., 2003. 32 с.
10. Madland T. et al. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. // J Rheumatol. — 2005. — 32. — P. 1918–1922.
11. Zachariae H. et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. // Acta Derm Venereol. — 2002. — 82. — P. 108–113.
12. Рукавишников В.М. Микозы стоп. М., 1999. 317 с.
13. Резникова М. и др. Микотическая инфекция у больных псориазом. // Клинич. дерм. и венер. — 2009. — 3. — С. 22–24.
14. Radtke M. et al. Nail psoriasis as a severity indicator: results from the PsoReal study. // Patient Relat Outcome Meas. — 2011. — 2. — P. 1–6.
15. Мордовцев В. и др. Ассоциация псориаза с гиперлиппротеидемией, мозговым инсультом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и сахарным диабетом. // Вестн. дерматол. — 1982. — 9. — 4–8.
16. Янышева А.В. Метаболические нарушения при псориатическом артрите. // Сибирский мед. журн. — 2009. — 2. — 25–28.
17. DCCT Research Group Reliability and validity of a diabetes quality of life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). // Diabetes Care. — 1998. — 11. — P. 725–732.
18. Michelson H. et al. Multiple chronic health problems are negatively associated with health related quality of life (HRQOL) irrespective of age. // Qual Life Res. — 2000. — 9. — P. 1093–1104.

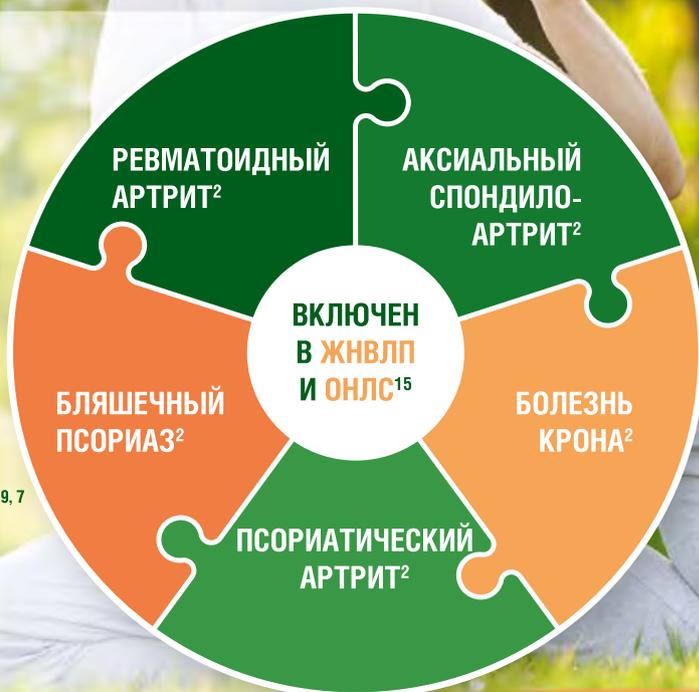


ЕДИНСТВЕННЫЙ ПЭГИЛИРОВАННЫЙ ИНГИБИТОР ФНО- α БЕЗ Fc-ФРАГМЕНТА¹

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®, Фламмегис®, Инфликсимаб® 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Симзия® от 17.12.2018 гг. пп.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. Rudvalaitis 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/MzyVOMmm2FoDAP7AWAAVLLpjoLoiShib.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 АС при недостаточном ответе на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или при их непереносимости у взрослых. 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 анакинры, 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 курящих/бывших в связи с повышенным риском злокачественных новообразований. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с XCH I-II функционального класса по классификации NYHA. **Побочное действие:** наиболее частые (часто $\geq 1/100$, $< 1/10$) нежелательные явления (НЯ): бактериальные (включая абсцесс) и вирусные инфекции, эозинофилия, знониопения, 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-Фертингунт ГмбХ и Ко., 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 с изменениями от 22 марта 2019 года и 28 мая 2019 года. **Регистрационный номер:** ЛП-000008



За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «ЮСБ Фарма»
123100, Москва, 1-ый Красногвардейский проезд, стр. 15
Тел.: 8 495 644-3322, факс: 8 495 644-3329
E-mail: medinfo.rus@ucb.com, www.ucbrussia.ru
RU-P-CZ – 1900014

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

19. Starfield B. et al. Comorbidity: Implications for the Importance of Primary Care in Case Management. // *Ann Fam Med.*—2003.—1, 1.—P. 8–14.
20. Sommer D. et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. // *Arch Dermatol Res.*—2006.—298, 7.—P. 321–328.
21. van Weel C. & Schellevis F. G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. // *Lancet.*—2006.—367.—P. 550–551.
22. Shapiro J. et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a casecontrol study. // *J Am Acad Dermatol.*—2007.—56, 4.—P. 629–634.
23. Gottlieb A. et al. Psoriasis comorbidities. // *J Dermatolog Treat.*—2008.—19, 1.—5–21.
24. Guenther L. & Gulliver W. Psoriasis comorbidities. // *J Cutan Med Surg.*—2009.—13, 2.—P. 77–87.
25. Aurangabadkar S. Comorbidities in psoriasis. // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*—2013.—79, 7.—P. 10–17.
26. Yeung H. et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. // *JAMA Dermatol.*—2013.—149, 10.—P. 1173–1179.
27. Cardiovascular psoriasis comorbidities, treatment with atorvastatin // *J. American Academy Dermatology.*—2014.—70, 1.—P. 165–175.
28. Reich K. & Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. // *J Dtsch Dermatol Ges.*—2007.—5, 7.—P. 566–574.
29. Mrowietz U. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. // *Arch Dermatol Res.*—2011.—303, 1.—P. 1–10.
30. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом РОДВиК 2016; <http://cr.rosminzdrav.ru/> Дата посещения сайта 07.08.2019.
31. Menter A. et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. // *J Am Acad Derm.*—2019.—80, 4.—P. 1029–1072.
32. Намазова-Баранова Л. и др. Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть II): вопросы биологической терапии. // *Вестник дерматологии и венерологии.*—2017.—6.—С. 100–107.
33. Бакулев А. А. Стратегия («лечение до достижения цели») при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. // *Вестник дерматологии и венерологии.*—2016.—5.—С. 32–38.
34. Willrich et al. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. // *Translational Research.*—2015.—165, 2.—270–282.
35. Nesbitt et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. // *Infl Bowel Dis.*—2007.—13, 11.—P. 1323–1332.
36. Carron P. et al. Scintigraphic Detection of TNFα with a Radiolabeled Anti-TNFα in Patients with Active Peripheral Spondyloarthritis and Rheumatoid Arthritis. // *Arthritis and Rheumatism.*—2016.—65, 10.—e000265.
37. Mariette et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. // *Ann Rheum Dis.*—2018.—77, 2.—P. 228–233.
38. Чикин В. В., Л. Ф. Знаменская, А. А. Минева. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом. // *Вестник дерматологии и венерологии.*—2014.—5.—С. 86–90.
39. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. EDF in cooperation with EADV and IPC. <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelinesmiscellaneous> Дата последнего посещения сайта 07.08.2019.
40. Nast A. et al. S3 — Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. Update. // *J Dtsch Dermatol Ges.*—2012.—10, Suppl. 2.—S1–95.
41. Menter A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. // *J Am Acad Dermatol.*—2011.—65.—P. 137–174.
42. Gottlieb AB et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). // *J Am Acad Dermatol.*—2018.—79, 2.—P. 302–314.
43. Mease P. et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAP-ID-PsA). // *Ann Rheum Dis.*—2014.—73.—P. 48–55.

Для цитирования. Руднева Н. С., Садунашвили Т. Г., Чумакова Я. Ю., Натарова Э. В. Опыт применения цертолизумаба пэгола у больных с тяжелым течением псориаза // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология».*—2019.—Т. 2.—26 (401)—С. 34–40.



DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-40-43

Оценка клинической эффективности лечения противовирусным препаратом пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта

Ю. Н. Перламутров, д.м.н., проф., зав. кафедрой
В. А. Старшина, аспирант
К. Б. Ольховская, к.м.н., доцент

Кафедра кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Evaluation of clinical efficacy of antiviral treatment of patients with lichen planus of oral mucosa

Yu. N. Perlamutrov, V. A. Starshinina, K. B. Olkhovskaya

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

При лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и с выявленной папилломовирусной инфекцией особое значение имеет назначение иммуномодулирующего препарата с противовирусной активностью. Цель исследования. Оценка клинической эффективности применения противовирусного и иммуномодулирующего препарата инозин пранобекс в комплексной терапии КПЛ СОПР. Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 49 пациентов с эрозивно-язвенной формой (из них 37 женщин [75,5%] и 12 мужчин [24,4%]) в возрасте от 43 до 68 лет, средний возраст $57,43 \pm 2,53$ года. Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 9 ($5,58 \pm 1,26$) лет. Результаты. Инозин пранобекс, применяемый в группе Ib, показал высокую эффективность в лечении пациентов: количество больных с высокой вирусной нагрузкой снизилось до нуля, а процент больных с клинически значимым количеством ВПЧ сократился в два раза. Эрадикация папилломовируса зафиксирована в результате проведения противовирусной терапии у 11 (73,33%) больных, в то время как в группе Ia таких результатов достигнуто не было. Выводы. По результатам данного исследования установлено, что для больных КПЛ на СОПР с выявленной

Summary

In the treatment of patients with lichen planus of the oral mucosa and identified papillomavirus infection, the appointment of an immunomodulatory drug with antiviral activity is of particular importance. Aim. To evaluate the clinical efficacy of antiviral and immunomodulatory drug inosine pranobex in the treatment of lichen planus of oral mucosa. Materials and methods. 49 patients with erosive-ulcerative form (37 women (75.5%) and 12 men (24.4%) aged 43 to 68 years, mean age 57.43 ± 2.53 years were under observation. The disease duration ranged from 6 months to 9 (5.58 ± 1.26) years. Results. Inosine pranobex, used in group Ib, showed high efficiency in the treatment of patients: the number of patients with high viral load decreased to zero, and the percentage of patients with clinically significant HPV decreased by half. Eradication of papillomavirus was recorded as a result of antiviral therapy in 11 (73.33%) patients, while in group Ia such results were not achieved. Summary. According to the results of this study, it was found that for patients with lichen

ПВИ назначение противовирусного препарата является необходимым. Данное лечение характеризуется высокой эффективностью и позволяет почти на 25% увеличить скорость эпителизации патологических элементов, достигая клинической ремиссии и быстрее купировать болевой симптом, улучшая этим качество жизни пациентов.

Ключевые слова: красный плоский лишай, слизистая полости рта, инозин пранобекс.

planus of oral mucosa with detected PVI, the appointment of an antiviral drug is necessary. This treatment is characterized by high efficiency and allows to increase the rate of epithelialization of pathological elements by almost 25%, to achieve clinical remission and to stop the pain symptom faster, thereby improving the quality of life of patients.

Key words: red lichen planus, oral mucosa, inosine pranobex.

Введение

Красный плоский лишай (КПЛ) — полиэтиологическое воспалительно-деструктивное заболевание, в патологический процесс которого часто вовлекается слизистая оболочка полости рта (СОПР) [1].

За годы изучения этиологии и патогенеза КПЛ на СОПР были достигнуты определенные успехи. Выявлены триггерные факторы заболевания, установлена связь КПЛ с некоторыми профессиональными вредностями, воздействием лекарственных веществ и пломбирочных материалов; отражены аспекты сочетания КПЛ СОПР с другими дерматозами и возможность трансформации отдельных форм заболевания в злокачественные опухоли [2, 3].

В последнее десятилетие появились новые разработки по лечению данного дерматоза, но, несмотря на это, КПЛ характеризуется рецидивирующим течением и торпидностью к проводимой традиционной терапии [4]. Возможно, это объясняется существенными изменениями реактивности организма на персистенцию папилломавирусной инфекции (ПВИ) [5, 6].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — широко распространенный инфекционный агент, основным местом существования и размножения которого является базальный слой эпителия. Известно более 150 типов ВПЧ, принадлежащих к семейству *Papillomaviridae*. Определенные виды данного вируса относят к высокому риску малигнизации, именно они являются причиной около 40% случаев заболевания раком СОПР [7, 8].

Результаты лечения КПЛ напрямую зависят от возможности устранения этиологического фактора и воздействия на механизмы заболевания [9]. На сегодняшний день в терапию дерматоза включают применение лекарственных препаратов, направленных на подавление иммунного ответа, аллергических реакций, про-

тивовоспалительные средства, седативные, цитостатические препараты, системные и наружные глюкокортикоиды, ретиноиды [10, 11, 12]. При лечении больных с КПЛ СОПР и выявленной ПВИ особое значение имеет назначение иммуномодулирующего препарата с противовирусной активностью.

Инозин пранобекс активизирует естественных киллеров и цитотоксические Т-лимфоциты, усиливает хемотаксис макрофагов, моноцитов и нейтрофилов, а также увеличивает продукцию интерферонов -альфа и -гамма, которые проявляют противовирусное действие [13, 14]. Данный препарат у больных КПЛ СОПР и ПВИ в составе комплексной терапии позволяет повысить ее эффективность и снизить риск злокачественной трансформации эпителия на СОПР.

Цель исследования: оценка клинической эффективности применения противовирусного и иммуномодулирующего препарата инозин пранобекс в комплексной терапии КПЛ СОПР.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 49 пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР (из них 37 женщин [75,5%] и 12 мужчин [24,4%]) в возрасте от 43 до 68 лет, средний возраст $57,43 \pm 2,53$ года. Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 9 ($5,58 \pm 1,26$) лет.

Пациентам было проведено комплексное обследование по общепринятой методике, включающее определение и систематизацию основных жалоб, анамнеза жизни и заболевания, внешнего и локального осмотра. Анализировалось системное здоровье по результатам обследования участкового терапевта, эндокринолога, гастроэнтеролога, стоматолога и других специалистов.

Площадь очагов поражения КПЛ определялась с помощью палетки — полиэтиленовой пленки с 5-миллиметровыми делениями, которая накладывалась на эрозивно-язвенные поражения СОПР.

ВПЧ в соскобах определялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени (Real-Time). Амплификация и детекция были проведены на приборе Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австралия). Для количественного определения ВПЧ использовались рекомбинантные плазмидные положительные контроли (M. Favre Institut Pasteur, Unite Postulante Genetique, Papillomavirus et Cancer Humain, Франция; E.-M. De Villiers, Abteilung tumorvirus-Charakterisierung Referenzzentrum fur Humanpathogene Papillomviren, Германия).

Расчет нормализованной вирусной нагрузки (ВН) производился по формуле $VN = \lg$ ([количество ДНК ВПЧ / количество ДНК человека] $\times 10^5$). Количество вируса менее 3 lg копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток считалось клинически малозначимым, ассоциированным с минимальным риском развития дисплазии, возможной спонтанной элиминацией вируса; 3–5 lg копий ДНК на 10^5 клеток — клинически значимое количество вируса; 5 и более lg копий ДНК на 10^5 клеток — повышенное количество вируса [15].

По результатам ПЦР диагностики персистенция ВПЧ на СОПР была выявлена у 30 (61,22%) больных КПЛ СОПР (I группа). У 19 (39,58%) больных (II группа) было констатировано отсутствие ВПЧ.

Группа пациентов с выделенной ПВИ была разделена на две равные подгруппы: Ia и Ib. Пациенты группы Ia, так же, как и пациенты без диагностированного ВПЧ (сфор-

Таблица 1
Уровень вирусной нагрузки у больных I группы до и после лечения

| Вирусная нагрузка, Lg (ВПЧ / 10 ⁵ клеток) | До лечения | | После лечения | |
|------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Группа Ia, абс. (отн.) | Группа Ib, абс. (отн.) | Группа Ia, абс. (отн.) | Группа Ib, абс. (отн.) |
| Менее 3,0 | 3 (20,00%) | 1 (6,66%) | 4 (26,66%) | 11 (73,33%) |
| 3,05,0 | 7 (46,66%) | 8 (53,33%) | 7 (46,66%) | 4 (26,66%) |
| Более 5,0 | 5 (33,33%) | 6 (40%) | 4 (26,66%) | 0 (0,00%) |

Таблица 2
Показатель уровня боли в динамике у пациентов с КПЛ СОПР при комплексном лечении

| Показатель ВАШ | Группа Ia | Группа Ib | Группа II |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|
| До лечения | 8,98 ± 0,13 | 9,34 ± 0,13 | 7,76 ± 0,44 |
| 10-й день терапии | 7,8 ± 0,22 | 6,12 ± 0,75 | 5,32 ± 0,89 |
| 20-й день терапии | 5,13 ± 0,05 | 3,14 ± 0,11 | 4,27 ± 0,14 |
| 30-й день терапии | 2,03 ± 0,73 | 0 | 0 |

мировавшие II группу), получали традиционную терапию, в которую входило: общее (преднизолон четыре таблетки в сутки, 1 месяц, с последующей постепенной отменой); клемастин (две таблетки в сутки, 14 дней); никотиновая кислота (по 3 таблетки в сутки, 2 месяца) и местное лечение (нанесение на очаги поражения мази флуоцинолона ацетонида два раза в сутки, 2 месяца, а также использование обезболивающего и ранозаживляющего геля холина салицилата с цеталконием хлорида 2–3 раза в сутки, 1 месяц).

Больным из группы Ib был дополнительно включен к традиционной терапии препарат инозин пранобекс шесть таблеток в сутки 30 дней.

Эффективность комплексной терапии оценивали на 10-й, 20-й и 30-й день от начала лечения. Период наблюдения позволял оценить динамику контролируемого воспалительного процесса на СОПР. На этапах лечения определялась интенсивность местной воспалительной реакции по следующим клиническим признакам:

- наличие субъективных ощущений и оценка уровня боли с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) (Visual Analogue Scale. E. C. Huskisson, 1974);
- оценка размера дефекта СОПР;
- скорость эпителизации.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Достоверность различий между группами определялась с использованием параметрического (критерий Стьюдента) метода и метода χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты исследования

При сравнительном анализе данных обследования больных I и II групп были определены клинические особенности течения КПЛ на СОПР. Показательно, что в группе с выявленной ПВИ у 21 (70%) больного определялось тяжелое непрерывно рецидивирующее течение заболевания с обширными и глубокими эрозивно-язвенными дефектами слизистой. У этих пациентов были выраженные отеко-болевогой, сенсорно-парестетический (с преобладанием жгучих, покалывающих ощущений) и ксеростомический симптомы. В группе II такие обследованные составили 42,10% (8 человек).

Наряду с качественной ПЦР изучали количественную составляющую ВПЧ (lg количества копий ДНК вируса в 10⁵ клеток). Полученные данные представлены в табл. 1. Этот анализ позволил спрогнозировать характер течения ПВИ (наличие транзиторной инфекции, высокий

риск развития дисплазии), а также оценить эффективность терапии.

До лечения у 1 больного (6,66%) из группы Ib и 3 (20,00%) из Ia была диагностирована низкая вирусная нагрузка, не превышающая пороговый уровень с вероятностью самостоятельной элиминации ВПЧ. Большинство пациентов обеих подгрупп имели клинически значимое инфицирование, часть из них попадала в порог прогрессии с повышенной нагрузкой, отражающий наличие дисплазии или высокий риск ее развития.

Инозин пранобекс, применяемый в группе Ib, показал высокую эффективность в лечении пациентов с ПВИ: количество больных с высокой вирусной нагрузкой снизилось до нуля, а процент больных с клинически значимым количеством ВПЧ сократился в два раза. Эрадикация ПВИ зафиксирована в результате проведения противовирусной терапии у 11 (73,33%) больных, в то время как в группе Ia таких результатов достигнуто не было.

После завершения комплексного лечения у пациентов всех групп определялась положительная динамика клинических симптомов КПЛ. Оценивая показатели уровня боли с помощью метода ВАШ, были получены результаты, представленные в табл. 2.

При сравнительном анализе установлено, что пациенты трех групп с эрозивно-язвенными поражениями КПЛ на СОПР до лечения предъявляли активные жалобы на болевые ощущения, особенно при приеме горячей или пряной пищи. По мере наступления терапевтического эффекта показатели боли снижались у всех обследованных, но с различной скоростью. Так, в группе с невыявленной ПВИ (группа II) и в группе КПЛ СОПР + ПВИ (группа Ib) с применением противовирусного препарата показатели боли снизились за первые 10 дней в 1,5 раза, в то время как в группе Ia в 1,1 раза. Несмотря на то что скорость снижения неприятных ощущений на СОПР в группах Ia и II была приблизительно равной, нулевого уровня достигли пациенты без выявленной ВПЧ, принимающие традиционную терапию. Интересно,

Таблица 3

Оценка эрозивно-язвенных дефектов на СОПР у больных КПЛ

| Группа больных | Размер эрозивно-язвенных дефектов на СОПР, мм | | | |
|----------------|-----------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | До лечения | 10-й день терапии | 20-й день терапии | 30-й день терапии |
| Группа Ia | 33,12 ± 0,11 | 28,33 ± 0,74 | 21,12 ± 0,33 | 8,69 ± 0,21 |
| Группа Ib | 34,09 ± 0,21 | 24,75 ± 0,13 | 18,63 ± 0,52 | 1,20 ± 0,09 |
| Группа II | 26,45 ± 0,13 | 19,22 ± 0,89 | 9,13 ± 0,34 | 0 |

что к 30-му дню также было зарегистрировано полное купирование болевого синдрома и у больных группы Ib.

Оценивая размер патологического процесса на СОПР до и в процессе лечения (табл. 3), констатировано, что в группе Ia эрозии заживали на 22,38% медленней, чем в группе Ib и на 30,71%, чем во II группе. Так, в группе Ia на 10-е сутки терапии размер дефекта СОПР сократился на 14,47%, в то время как в Ib — до 27,40% и во II — до 27,34% от исходной величины. На 20-е сутки отмечалась дальнейшая тенденция уменьшения площади очага поражения: в группе Ia — на 36,28%, в Ib — на 45,36% и во II — на 65,49% от первоначального размера. К моменту завершения лечения у большинства пациентов групп Ib и II наблюдалась полная эпителизация язвенных очагов, в то время как в группе Ia таких результатов достигнуть не удалось.

Несмотря на положительную динамику в группах, сроки эпителизации дефектов СОПР были разными. Во II группе эрозивно-язвенные поражения значительно сокращались к 20-му дню терапии и полностью разрешались на 30-е сутки у всех пациентов. Восстановление целостности СОПР в группе без выявленной ПВИ у 15 (78,94%) пациентов определялось на 14,13 ± 0,17 сутки, у 4 (21,05%) пациентов на 18,36 ± 0,31 сутки. В группе Ib полная эпителизация очагов наблюдалась у 12 (80%) больных на 23,66 ± 0,13 день, у 3 (20%) пациентов остались незначительные эрозивные поражения. Самая низкая скорость эпителизации регистрировалась в группе Ia, по окончании терапии у 9 (60%) пациентов полного восстановления СОПР достичь так и не удалось.

После проведенного комплексного лечения пациентов наблюдалась положительная динамика: клиническая ремиссия определялась у 6 (40%) больных группы Ia, у 12 (80%) больных группы Ib и у 19 (100%) из II группы. В группах

с диагностированным ВПЧ значительное улучшение отмечено в подгруппе с применением противовирусного препарата, где у 7 (46,66%) обследуемых эрозивно-язвенная форма трансформировалась в типичную.

Заключение

По результатам данного исследования установлено, что для больных КПЛ на СОПР с выявленной ПВИ назначение противовирусного препарата является необходимым. Данное лечение характеризуется высокой эффективностью и позволяет почти на 25% увеличить скорость эпителизации патологических элементов, достигать клинической ремиссии и быстрее купировать болевой симптом, улучшая этим качество жизни пациентов.

Список литературы

- Olson M. A., Rogers R. S., Bruce A. J. Oral lichen planus // *Clin Dermatol.* 2016 Jul-Aug; 34 (4): 495–504. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.023. Epub 2016 Mar 2.
- Rai N. P., Kumar P., Mustafa S. M. Anil Relation Between Periodontal Status and Pre-Cancerous Condition (Oral Lichen Planus): A Pilot Study. *S7Epub* 2017 Sep 8; *Adv Clin Exp Med.* 2016 Jul-Aug; 25 (4): 763–6. DOI: 10.17219/acepm/59014.
- Перламуртов Ю. Н., Корсунская И. М., Терещенко А. В. Влияние комплексного лечения с использованием иммуносупрессивной терапии на цитокинный статус сыворотки крови больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и губ. // *Вестник последипломного медицинского образования.* — 2011. — № 2. — С. 24–26.
- Муйдинова Б. А., Усмонов Б. А., Каримкулов Н. А. Эффективность лечения осложненных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // *Вопросы науки и образования.* 2018. № 21 (33).
- Liu T., Zhang H., Yang X., Li X., Shi Y., Niu W., Liu T. Study on expression of p16 and human papillomavirus 16 and 18 (E6) in OLP and its malignant transformation. *Pathol Res Pract.* 2018 Feb; 214 (2): 296–302. DOI: 10.1016/j.prp.2017.09.014. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29254790.

- Cao J, Jin JQ, Deng DJ, Liu HW. Determination of human papillomavirus in oral leukoplakia, oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016 Feb 18; 48 (1): 84–8. Chinese. PubMed PMID: 26885914.
- Климов Е. А., Соболев В. В., Соловьев А. М., Перламуртов Ю. Н., Корсунская И. М. Белки и микроРНК, участвующие в папилломавирусной инфекции // *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* 2018. № 1.
- Chen X, Zhao Y. Human papillomavirus infection in oral potentially malignant disorders and cancer. *Arch Oral Biol.* 2017 Nov; 83: 334–339. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.08.011. Epub 2017 Aug 26. Review. PubMed PMID: 28886585.
- Перламуртов Ю. Н., Старшинина В. А. Особенности течения различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта при папилломавирусной инфекции. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016; 15 (5): 77–82.
- Firsova I. V., Makedonova Iu. A., Mikhalchenko D. V., Paroiskii S. V., Sirak S. V. Clinical and experimental study of the regenerative features of oral mucosa under autohemotherapy // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* — 2015. — Т. 6, № 6. — С. 1711–1716.
- Македонова Ю. А., Фирсова И. В., Мокрова Е. А., Федотова Ю. М., Тригосос Н. Н. Сравнительный анализ показателей микроциркуляции при лечении воспалительно-деструктивных заболеваний полости рта // *Здоровье и образование в XXI веке.* 2016. № 2.
- Поройский С. В., Македонова Ю. А., Фирсова И. В., Тригосос Н. Н. Сравнительная характеристика клинической эффективности применения комбинированного метода лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // *Вестник ВоаГМУ.* 2018. № 1 (65).
- Гаспарян С. А., Овчинникова О. С. Оптимизация противовирусной терапии инозин пранобексом начальных поражений ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Акушерство и гинекология.* 2015. № 9. С. 94–97.
- Beran J, Šalapová E, Špažděl M; Isoprinosis Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect Dis.* 2016 Nov 7; 16 (1): 648. DOI: 10.1186/s12879-016-1965-5.
- Корнева А. В., Снарская Е. С., Нодельман Е. К. Молекулярная генотипическая детекция ДНК вирусов папилломы человека рода P β в диагностике их ассоциаций с некоторыми эпителиальными неоплазиями кожи у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных пациентов в режиме real-time // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016. № 5.

Для цитирования. Перламуртов Ю. Н., Старшинина В. А., Ольховская К. Б. Оценка клинической эффективности лечения противовирусным препаратом пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология».* — 2019. — Т. 2. — 26 (401). — С. 40–43.

Ранняя диагностика псориатического артрита и возможности контроля над заболеванием (обзор литературы)

Л. С. Круглова, проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹
А. Н. Львов, д.м.н., проф., рук. отдела клинической дерматовенерологии и косметологии²

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

²ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

Early diagnosis of psoriatic arthritis and possibility of its control (literature review)

L.S. Kruglova, A.N. Lvov

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology; Moscow, Russia

Резюме

Статья носит обзорный характер и содержит современные данные о факторах риска развития псориатического артрита у пациентов с псориазом. Приведены данные о диагностике, клинической картине ПсА и целесообразности раннего назначения генно-инженерных препаратов с целью повышения эффективности и улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова: ИЛ-17, сигнальный путь, псориаз, псориатический артрит, секукинумаб, раннее назначение генно-инженерных препаратов.

Summary

The article is of an overview nature and contains current data on risk factors for the development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. The data on the diagnosis, clinical picture of PsA and the feasibility of the early appointment of biologics medicines in order to increase efficiency and improve the prognosis of the disease are given.

Key words: IL-17, signaling pathway, psoriasis, psoriatic arthritis, secukinumab, early prescription of biologic therapy.

Введение

Псориаз является хроническим иммуноопосредованным генетически детерминированным воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся нарушением пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. Современные данные об иммунопатогенезе патогенеза, связь с коморбидной патологией позволяют рассматривать псориаз с позиции системности воспалительного процесса, при этом однонаправленные иммунопатогенетические пути отмечаются при поражении опорно-двигательного аппарата — псориатическом артрите (ПсА). В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости ПсА, увеличивается число случаев его тяжелого течения, что приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов, потере трудоспособности и ранней инвалидизации. Распространенность ПсА варьирует в широком диапазоне — от 6 до 42%. Такой разброс зачастую связывают с отсутствием общепринятых диагностических критериев, что влечет

за собой недостаточную диагностику данного заболевания, особенно в практике врача-дерматовенеролога [1]. Учитывая определенные трудности диагностики, особенно на ранней стадии, можно предположить, что истинная распространенность ПсА значительно выше. ПсА может развиваться в любом возрасте, мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. У большинства пациентов (70%) псориаз развивается раньше поражения суставов, у 20% — одновременно с ним, и у 15–20% ПсА опережает первые клинические проявления псориаза [2].

Возникающее понимание связи между псориазом тяжелого течения, ПсА и риском развития коморбидной патологии свидетельствует о наличии системного воспалительного процесса. В целом как у пациентов с псориазом, так и у пациентов с ПсА наблюдается сходный спектр коморбидных заболеваний, которые способствуют снижению качества и продолжительности жизни паци-

ентов [3]. Среди них сердечно-сосудистые заболевания, диабет и метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и остеопороз наряду с депрессией и фибромиалгией играют важную роль. Распространенность каждого из этих проявлений может значительно различаться между двумя заболеваниями: например, риск возникновения ВЗК и сердечно-сосудистых заболеваний повышается у пациентов с ПсА по сравнению с псориазом [4].

Кроме того, результаты многочисленных исследований говорят о том, что псориаз и ПсА имеют общие точки приложения терапии [6]. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , интерлейкины (ИЛ) ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и хемокины, играющие критическую роль в развитии аутоиммунного ответа, в избытке экспрессируются в коже у больных псориазом, также участвуют в хроническом воспалении и повреждении синовиальной оболочки суставов [7].

Воспалительный цитокин ИЛ-23, состоящий из двух субъединиц р19 и р40, в основном продуцируется воспалительными дендритными клетками (DC) в воспаленной коже, а также макрофагами и кератиноцитами. ИЛ-23 индуцирует синтез Т-хелперных (Тх) 17 клеток. Лимфоциты Тх17 характеризуются экспрессией фактора транскрипции, относящегося к рецептору- γ (ROR- γ t), продуцирующего цитокин ИЛ-17. Было показано, что именно ось ИЛ-23 / ИЛ-17 является ключевой в иммунопатогенезе и наилучшей терапевтической мишенью как для псориаза, так и ПсА, что продемонстрировано клинической эффективностью используемых в настоящее время генно-инженерных препаратов — блокаторов данных сигнальных путей.

Клинические проявления ПсА

ПсА является клинически гетерогенным заболеванием. Среди клинических форм ПсА выделяют периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит.

Периферический артрит является самой распространенной формой ПсА, при которой в 70–84 % случаев кожные проявления псориаза предшествуют развитию ПсА [8]. В патологический процесс могут быть вовлечены как отдельные суставы, так и их группы. Корреляция между выраженностью псориатического поражения кожи и тяжестью артрита обычно отсутствует. Однако псориатическое поражение ногтей и волосистой части головы считаются предикторами развития ПсА. Клинически периферический артрит проявляется болью, припухлостью, а также ограничением подвижности суставов [9].

Дактилит является типичным признаком ПсА, который характеризуется острым или хроническим воспалением пальцев верхних и нижних конечностей и наблюдается приблизительно у 40 % больных, особенно на ранней стадии заболевания [10, 11]. Дактилит возникает

в результате воспаления сухожилий сгибателей и (или) разгибателей пальцев, а также отека мягких тканей и может сопровождаться артритом межфаланговых суставов. Приблизительно у 50 % пациентов диагностируется поражение более чем одного пальца. Данная форма ПсА проявляется болью, равномерной припухлостью всего пальца с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов, выраженной болезненностью при сгибании, а также формируются характерная для ПсА сосискообразная деформация пальца и осевой артрит (одновременное поражение трех суставов одного пальца) [9].

Энтезит, встречающийся более чем у 50 % пациентов, отмечается на ранней стадии воспалительных изменений, диагностируемых при ПсА [12]. Данная форма проявляется болью, иногда сильной, затрудняющей движения, а также припухлостью в точках энтезисов (местах прикрепления сухожилий к костям). Энтезит чаще поражает нижние конечности, а место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости является типичной локализацией [9].

Псориатический спондилит проявляется в виде поражения позвоночника, которое часто наблюдается в сочетании с периферическим артритом, но также может протекать бессимптомно. Изолированный псориатический спондилит встречается довольно редко (до 5 % случаев). Поражение позвоночника может наблюдаться при любой форме ПсА, по разным оценкам, у 25–70 % больных [13]. Среди клинических симптомов псориатического спондилита выделяют боль в разных отделах позвоночника, в основном в шейном и поясничном, скованность, особенно при фиксированных позах и в утреннее время, болезненность при пальпации остистых отростков тел позвонков, снижение экскурсии грудной клетки, что зачастую у части больных проявляется в виде боли в грудной клетке при дыхании.

Факторы риска развития псориатического артрита

Среди клинических маркеров для выявления предрасположенности к развитию ПсА, изученных до сих пор, важная роль отводится псориатическому поражению ногтевых пластин. Псориатическая ониходистрофия проявляется в виде изменений цвета, конфигурации, толщины и консистенции ногтя. Поражение ногтей зачастую довольно болезненно и может приводить к снижению функциональных возможностей и качества жизни пациентов. К клиническим проявлениям псориатического поражения ногтей при ПсА относят симптом «наперстка», явления онихолизиса, симптом «масляного пятна», подногтевые геморрагии. Распространенность ониходистрофий среди пациентов с ПсА составляет от 41 до 93 %. Как отмечают большинство исследователей, поражение ногтей чаще встречается именно у пациентов с ПсА, чем у пациентов только с псориазом [14].

К факторам риска ПсА можно отнести отягощенный семейный анамнез (наличие ПсА у родственников первой линии родства), генетические факторы (включая варианты как в регионе МНС, так и в регионах, не относящихся к МНС) и клинические формы псориаза, например псориаз волосистой части головы, ладонно-подошвенный, инверсный [15].

Среди биомаркеров можно отметить более высокие уровни провоспалительного хемокина CXCL10 (CXCL10), который экспрессируется в пораженной коже и коррелирует с осью ИЛ-17 [16]. Также пациенты с ПсА демонстрируют более высокую концентрацию растворимых молекул, таких как остеопротегерин, С-реактивный белок (СРБ) и матриксные металлопротеиназы [17].

Ранняя диагностика псориатического артрита

«Золотым стандартом» диагностики ПсА, в том числе и на ранних стадиях, считают критерии CASPAR [18], которые позволяют установить диагноз ПсА даже при отсутствии псориаза [19].

Таблица 1
Критерии псориатического артрита CASPAR

| Критерии | Баллы |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Псориаз (кожи или головы) | 2 |
| • Выявленный псориаз при осмотре | |
| • Псориаз в анамнезе | |
| • Семейный псориатический анамнез (1-я и 2-я линии родственников) | |
| 2. Псориатическая дистрофия ногтей (например, онихолизис, точечные вдавления, гиперкератоз) при осмотре | 1 |
| 3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме метода латекс-теста) или АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) | 1 |
| 4. Дактилиты (припухлость всего пальца в момент осмотра) | |
| • Выявленные дактилиты во время осмотра | 1 |
| • Дактилит в анамнезе | 1 |
| 5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп | 1 |

Примечание: соответствие критериям CASPAR — наличие у пациента воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) с 3 баллами и более из любых пяти категорий.

Однако зачастую диагностика ПсА может вызывать трудности у специалистов, не имеющих достаточной практики в оценке ревматологических симптомов, таких как дерматовенерологи. Согласно результатам недавнего исследования, 29% пациентов с псориазом, осмотренных дерматологами, имеют не диагностированный вовремя ПсА [21]. Таким образом, международными специалистами было разработано несколько скрининговых опросников, с помощью которых уже при первичном осмотре пациента с псориазом можно заподозрить наличие воспалительного заболевания суставов и направить на консультацию к ревматологу [22, 23]. Среди них PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Rool), PASE (Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation), ToPAS (Toronto Psoriatic Arthritis Screening). По результатам сравнительного исследования данных скрининговых опросников, среди пациентов с псориазом чувствительность PEST, PASE и ToPAS примерно одинакова (74,5; 76,6 и 76,6% соответственно), что говорит о целесообразности их использования для скрининга ПсА в рамках дерматологического приема [22]

Наиболее удобным для применения в рутинной практике мы считаем тест PEST, который заполняется самими пациентами на основании анамнестических данных. Значение 3 и более балла позволяет предположить наличие у больного ПсА (см. рис.) [24].

Эффективность блокатора сигнального пути ИЛ-17 и возможности профилактики псориатического артрита

На сегодняшний день данные о том, что раннее назначение генно-инженерных препаратов (ГИБП) обосновано с позиции профилактики не только прогрессирования процесса при ПсА, но и с точки зрения возможной профилактики развития ПсА, находят все больше сторонников и среди ученых, и среди практикующих врачей. Пациенты с псориазом и факторами

1. Была ли у вас когда-то припухлость сустава (суставов), как показано на фотографиях?
Да. Нет.



4. Отмечали ли вы когда-нибудь боль в области пятки?
Да. Нет.

2. Говорил ли вам когда-нибудь врач, что у вас есть артрит?
Да. Нет.

5. Были ли у вас когда-нибудь без видимых причин равномерно припухшие и болезненные пальцы рук или ног, как показано на фотографии?
Да. Нет.

3. Отмечали ли вы когда-либо на ногтях пальцев рук и ног какие-нибудь изменения (в виде точечных углублений либо неровности), как показано на фотографиях?
Да. Нет.



6. На рисунке отметьте суставы, которые вызывали у вас дискомфорт (скованность, припухлость или болезненность).



Рисунок. Вопросы теста PEST.

Пациенты, отвечающие трем из пяти критериев, соответствуют диагнозу ПсА. В целом критерии CASPAR имеют специфичность 98,7% и чувствительность 91,4%. Следует отметить, что на сегодняшний день для различных клинических форм ПсА ни один из критери-

ев сам по себе не является четким предиктором, тем не менее наличие дистрофии ногтей, псориаз волосяной части головы и инверсный псориаз, а также тяжесть поражения кожи создают значительно более высокий риск развития ПсА [20].

риска ПсА должны рассматриваться как основные кандидаты на раннее назначение ГИБП по нескольким причинам. Во-первых, псориаз является легкоидентифицируемым маркером ПсА. Во-вторых, задержка между началом кожного процесса и началом заболевания суставов, а это несколько лет, у многих пациентов предоставляет терапевтическую возможность изменить прогрессирование и устойчивость основных патофизиологических механизмов. В-третьих, поскольку пациенты с тяжелыми формами псориаза нуждаются в системной терапии, может быть реализована профилактическая стратегия ПсА. Важно отметить, что задержка, ослабление и (или) предотвращение развития ПсА представляют собой весьма амбициозное начинание с прецедентами в других областях. Так, терапевтические стратегии при ревматоидном артрите и системной красной волчанке уже включают концепцию лечения заболевания на доклинических стадиях, чтобы отсрочить или даже предотвратить возникновение заболевания и уменьшить степень тяжести [25].

Имеются данные о том, что задержка в диагностике ПсА всего на 6 месяцев связана с гораздо более низким ответом на лечение [26], тогда как раннее назначение иммуносупрессивной терапии улучшает клинические и рентгенологические результаты, поддерживая концепцию целесообразности раннего назначения ГИБП [27], и тот факт, что псориаз предшествует артриту в среднем на 7 лет, предоставляет уникальную возможность для раннего вмешательства (и, возможно, даже профилактики) у лиц с повышенным риском прогрессирования ПсА [28]. Принимая во внимание то, что у 30–40 % пациентов с псориазом развивается ПсА, данная стратегия имеет все обоснования для реализации в клинической практике [29].

Уже предприняты попытки актуализации клинических рекомендаций с целью регламентирования вопросов раннего назначения ГИБП. Так, согласно рекомендациям экспертов

Таблица 2
Клинические ситуации, в которых следует рассматривать вопрос о раннем назначении ГИБП

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тяжелый псориаз (PASI > 20; BSA > 20%) |
| Фенотипы псориаза: бляшечный псориаз (в том числе псориаз волосистой части головы, ладонно-подошвенный), инверсный псориаз, псориаз ониходистрофия |
| Умеренно выраженный активный ПсА в сочетании с тяжелым псориазом гладкой кожи |
| Наличие дактилитов / энтезитов и недостаточный ответ на лечение НПВП |
| Ассоциация псориаза со значимыми коморбидными заболеваниями, например ожирением (выбор ГИБП зависит от механизма действия самого ГИБП и нозологии) |
| Субклиническое воспаление опорно-двигательного аппарата |

GRAPPA, заключения экспертного совета российских ученых ГИБП могут быть использованы в качестве фармакотерапии первой линии при таких проявлениях, как периферический артрит (до лечения — метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, также при рефрактерности к ним), осевой (аксиальный) псориазический артрит, энтезит, дактилит, тяжелый бляшечный и инверсный псориаз (при неэффективности и побочных эффектах системных базисных препаратов и до их назначения) и псориазическая ониходистрофия [30, 31] (табл. 2).

Важным является выбор ГИБП для раннего назначения. Целесообразность раннего назначения ГИБП подтверждена рядом исследований. Так, в исследованиях FUTURE-2 и -5 было оценено влияние секукинумаба (300 и 150 мг), ингибитора интерлейкина-17А, на клинические признаки и рентгенологическое прогрессирование у пациентов с активным ПсА. Выявлено, что ответ ACR 20 достигается уже на 1-й неделе и сохраняется в течение 2 лет у 80 % бионаивных, у 74 % в общей популяции пациентов и у 61 % пациентов после неудачи терапии ингибиторами ФНОα. Ответ на терапию секукинумабом остается стабиль-

ным в течение как минимум 5 лет терапии. Более того, секукинумаб способствует полному разрешению энтезитов и дактилитов у 80 % пациентов в течение 2 лет терапии и в течение года терапии в анализе пациентов с псориазом ногтевых пластин. Отдаленные же результаты исследований секукинумаба FUTURE через 2 года и 5 лет терапии показали, что у 90 % пациентов не наблюдается рентгенологических признаков прогрессирования артритов, а также имеется достижение ACR 50 и PASI 100 у 50 % пациентов в течение 2 лет терапии на секукинумабе 300 мг [32–34]. Еще более важно, что терапия секукинумабом способствует торможению структурного прогрессирования более чем у 80 % пациентов уже на 24-й неделе терапии [32].

Важно подчеркнуть, что эффективность всех зарегистрированных для терапии ПсА ГИБП относительно спондилита экстраполирована из клинических исследований по терапии пациентов с анкилозирующим спондилитом, за исключением секукинумаба, у которого проведено отдельное исследование. Только секукинумаб имеет уникальные данные эффективности при псориазическом спондилите — достижение индекса ASDAS 20 у более чем 60 % пациентов уже на 12-й неделе терапии [35].

Заключение

Стратегия терапии, включающая раннюю диагностику и направленная на определенные мишени иммунопатогенеза, является ключевой для улучшения прогноза при псориазе и ПсА. Сигнальный путь ИЛ-23 / ИЛ-17 играет, несомненно, важную роль в развитии как кожных, так и суставных клинических проявлений. Введение биологических препаратов в терапевтический спектр при псориазе и ПсА привело к заметному повышению эффективности лечения и улучшению прогноза. В соответствии с общепризнанной ролью клеток Th17 в развитии псориаза и ПсА в последние годы появилось большое количество пре-

паратив (устекинумаб, секукинумаб, бродалумаб, иксикизумаб, гуселкумаб, ризанкизумаб, бриакинумаб и тилдракизумаб), механизм действия которых нацелен на данные сигнальные пути. Блокаторы ИЛ-17 являются наиболее привлекательными кандидатами для стратегии раннего назначения ГИБП. При этом следует отметить, что эффекты раннего вмешательства могут различаться для разных проявлений ПсА. Лечение осевого и периферического скелета, очевидно, потребует различных терапевтических стратегий при вмешательстве в доклинической фазе. Например, ингибиторы ИЛ-17А или ФНО эффективны при лечении кожного, периферического и осевого воспалений [36, 37], однако ингибирование ИЛ-23 не обладает подобной эффективностью при лечении спондилоартрита [38].

Список литературы

- Coates L. C., Kavanaugh A., Mease P. J., et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May; 68 (5): 1060–71.
- Olivieri I., Padula A., D'Angelo S., et al. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol Suppl.* 2009; 83: 28–9.
- Carneiro C., Chaves M., Verardino G., et al. Evaluation of atigueandits correlation with quality of life index, anxiety symptoms, depression and activity of disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2017, 10, 155–163.
- Haddad A., Zisman D. Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis. *Rambam Maimonides Med. J.* 2017, 8, e0004.
- Augustin M., Vietri J., Tian H., Gilloteau I. Incremental burden of cardiovascular comorbidity and psoriatic arthritis among adults with moderate-to-severe psoriasis in five European countries. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017, 31, 1316–1323.
- Boutef M. A., Nerviani A., Gallo Afflitto G., Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2): 530.
- Di Cesare A., Di Meglio P., Nestle F. O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009 Jun; 129 (6): 1339–50.
- Acosta Felquer M., FitzGerald O. Peripheral joint involvement in psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Sep–Oct; 33 (5 Suppl 93): S26–30.
- Коротаева Т. В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (6): 650–659.
- Gladman D. D., Ziouza O., Thavaneswaran A., Chandran V. J. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *Rheumatol.* 2013 Aug; 40 (8): 1357–9.
- Sakkas L. I., Alexiou I., Simopoulou T., Vlychou M. Entesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec; 43 (3): 325–34.
- McGonagle D. G., Helliwell P., Veale D. Entesitis in psoriatic disease. *Dermatology.* 2012; 225 (2): 100–9.
- Celis R., Cuervo A., Ramirez J., Cañete JD. Psoriatic Synovitis: Singularity and Potential Clinical Implications. *Front Med (Lausanne).* 2019; 6: 14. Published 2019 Feb 11.
- Ash Z., Tinazzi I., Gallego C., et al. Psoriatic patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails. *Ann Rheum Dis.* 2012 Apr; 71 (4): 553–556.
- Wilson F. C. et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.*— 2009.— 61, 233–239.
- Nedoszytko B., Sokołowska-Wojdyto M., Ruckemann-Dziurdzin'ska K., Roszkiewicz J., Nowicki R. J. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: Atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. *Adv. Dermatol. Allergol.* 2014, 2, 84–91.
- Gladman D. D. Recent advances in understanding and managing psoriatic arthritis. *F1000 Research* 2016, 5, 2670.
- Taylor W., Gladman D., Helliwell P., et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthr. Rheum.* 2006; 54 (8): 2665–73.
- Coates L., Helliwell P. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthr. Care Res.* 2010; 62 (7): 965–9.
- Rouzaud M., Sevrain M., Villani A. P., et al. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014, 28, 17–26.
- Haroon M., Kirby B., FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 736–740.
- Coates LC., Aslam T., Al Balushi F., et al. Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol.* 2013; 168: 802–807.
- Mease PJ., Gladman DD., Helliwell P., et al. Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71: 649–655.
- Чамурлиева М. Н., Логинова Е. Ю., Коротаева Т. В., Баткаев Э. А. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (6): 636–642.
- Deane K. D., El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.*— 2014.— 10, 212–228.
- Haroon, M., Gallagher, P. & FitzGerald, O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 1045–1050 (2015).
- Gladman, D. D. Early psoriatic arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 38, 373–386 (2012).
- Ritchlin C. T., Colbert R. A. & Gladman D. D. Psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 376, 957–970 (2017).
- Villani A. P. et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 73, 242–248 (2015).
- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Arthritis and rheumatology.*— 2016.— Vol. 68.— 1060–1071.
- Абдулганиева Д. И., Бакулев А. Л., Белоусова Е. А., Знаменская Л. Ф., Коротаева Т. В., Круглова Л. С., Кохан М. М., Лиля А. М., Хайрутдинов В. Р., Халиф И. Л., 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, псориатический артрит, болезнь Крона).— Альманах клинической медицины. 2018.— 46 (5).— С. 426–445.
- Mease P, van der Heijde D., Landewé R. et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 890–897.
- McInnes I et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Nov 1; 56 (11): 1993–2003. DOI: 10.1093/rheumatology/kex301.
- Mease P et al. Secukinumab, a Human Anti-Interleukin-17A Monoclonal Antibody, Improves Active Psoriatic Arthritis and Inhibits Radiographic Progression: Efficacy and Safety Data from a Phase 3 Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study 2014. *Lancet.* 2015 Sep 19; 386 (9999): 1137–46.
- Baraliakos X, Coates LC, Gossec L, et al. Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to nsaid: primary analysis of the MAXIMISE trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019; 78: 195–196. dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.2932.
- Gordon K. B. et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.*— 2016.— 375, 345–356.
- Van der Heijde, D. et al. Ixekizumab, an interleukin 17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST- V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet.*— 2018.— 392, 2441–2451.
- Baeten, D. et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann. Rheum. Dis.*— 2018.— 77, 1295–1302.

Для цитирования. Круглова Л. С., Львов А. Н. Ранняя диагностика псориатического артрита и возможности контроля над заболеванием (обзор литературы) // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология».— 2019.— Т. 2.— 26 (401).— С. 44–48.



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^{1, 2-6}**



Это Козэнтикс

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ О ЛЕЧЕНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС[®]

Секукинумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл; РУ № ЛП-003780

Примечание для врача

Перед началом применения ознакомиться 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 предыдущую терапию базисными препаратами.
- Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Способ применения и дозы

Лечение псориаза легкой, средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендованная доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно 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 предыдущую терапию базисными препаратами: рекомендованная доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно 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 ФНОα (фактор некроза опухоли α) или для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести рекомендованная доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

даты еженедельно 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 анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендованная доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

Противопоказания

Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата.

Клинические значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез).

Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Беременность и период грудного вскармливания.

Особые указания и меры предосторожности

• **Инфекции:** следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано.

• **Больше Крона:** следует тщательно наблюдать пациентов с обострением болезни Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс.

• **Реакция гиперчувствительности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реак-

ций, применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

• **Поскольку** съёмный колпачок предварительно запечатанного шприца с устройством для пассивной защиты и иглы/предварительно запечатанного шприца в автоматизированном устройстве содержит натуральные каучуковые латексы, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса.

• **Вакцинация:** не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс.

• **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Побочное действие

Очень часто (в 10%): инфекции верхних дыхательных путей; **часто (от 1 до 10%):** герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, ринит, диарея, крапивница; **частота неизвестна:** кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек; **редко (от 0,1 до 1%):** кандидозная инфекция полости рта, грибковое поражение кожи стоп, нарывы отит, нейтропения, конъюнктивит.

Полный список неблагоприятных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению.

Взаимодействие

Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами.

В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и низкодозовым бустратом (интерферон СУР-34).
НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Иллюстрация не является изображением 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 44,3% пациентов достигают PASI 100[†] к 16-й неделе терапии¹. Международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование CLEAR¹, n = 334, p < 0,0001, NRI.

¹ У 84% пациентов с псориазом легкой и средней степени тяжести, достигавшим прогрессивных структурных изменений суставов в течение как минимум 2 лет терапии¹. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, международное, многоцентровое исследование CLEAR¹, n = 606, full analysis set. 63,2% пациентов достигают улучшения по NAPS1 на 32-й неделе терапии при псориазе ногтей¹. NAPS1 – индекс тяжести псориаза ногтей. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование TRANSFIGURE¹, n = 66, p < 0,0001. У 68,5% пациентов наблюдается улучшение по рPASI при ладонно-подушечном псориазе через 80 недель терапии¹. рPASI – индекс площади поражения и степени тяжести ладонно-подушечного псориаза. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, мультицентровое исследование GESTURE¹, n = 69, p < 0,0001, NRI. У 52,9% пациентов наблюдается достижение PSSI 90 при псориазе волосистой части головы к 12-й неделе терапии¹. PSSI 90 – улучшение индекса тяжести псориаза головы PSSI на 90%. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование¹, n = 51, p < 0,0001, NRI.

1. Thaçi, 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. Bissonez Ret et 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 Follow-Up From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. Arthritis Care Res. 2017 Mar 3; 34(3): 347–355. DOI: 10.1002/acr.23111. 4. Reich K, Sullivan J, Arendberger P, et al. FR0460 Secukinumab Shows Significant Efficacy in Nail Psoriasis: Week 32 Results from The Transfigure Study. Annals of the Rheumatic Diseases 2016; 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.

Дерматоскопия в диагностике инфекционных и паразитарных заболеваний кожи

Ю. Ю. Сергеев, врач-дерматовенеролог¹
В. Ю. Сергеев, к. м. н., доцент, врач-дерматовенеролог²

¹ООО «Научно-исследовательский центр „Клиника дерматологии“», г. Москва

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

Dermatoscopy in diagnosis of infectious and parasitic skin diseases

Yu. Yu. Sergeev, V. Yu. Sergeev

Research Centre 'Clinic of Dermatology' Co., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia; Moscow, Russia

Резюме

Одним из направлений дерматоскопической диагностики заболеваний кожи является энтодерматоскопия, описывающая специфические признаки инфекционных и паразитарных дерматозов. В статье приводятся описание и иллюстрации дерматоскопической картины наиболее распространенных форм грибковой инфекции, в том числе микоза волосистой части головы, опоясывающего герпеса, туберкулеза, лейшманиоза и тунгиоза. Дерматоскопическое исследование предлагается использовать как дополнительный критерий оценки эффективности проводимой терапии, позволяющий точнее контролировать восстановление структуры кожи и ее придатков в процессе лечения.

Ключевые слова: дерматоскопия, энтодерматоскопия, дерматоскопический контроль излеченности.

Summary

Entodermoscopy is one of the trends in dermatoscopic diagnosis of skin diseases, which describes specific signs of infectious and parasitic dermatoses. Current article presents a description and illustrations of the most common forms of fungal infection, including tinea capitis, herpes zoster, tuberculosis, leishmaniasis and tungiasis. Dermatoscopic examination is proposed to be used as an additional tool for evaluating the effectiveness of the therapy, allowing to control the restoration of the skin structure and its appendages in the treatment process more precisely.

Key words: dermatoscopy, entodermoscopy, dermatoscopic control of cure.

Одним из направлений дерматоскопической диагностики заболеваний кожи является описание специфических проявлений заболеваний инфекционной и паразитарной этиологии, получившее название «энтодерматоскопии». Данный метод начал активно развиваться в конце XX века, когда отечественные и зарубежные исследователи стали применять ручные дерматоскопы и видеодерматоскопы в диагностике грибковых и паразитарных дерматозов [1–3]. На сегодняшний день отечественными авторами подробно описана дерматоскопическая картина чесотки, педикулеза, гельминтоза *Larva migrans*, онихомикоза, псевдомонадной онихии,

контагиозного моллюска, вирусных бородавок, ладонно-подошвенного сифилида, мелкоочечного кератолита [3–9]. В настоящей статье мы приводим собственные и литературные данные о дерматоскопической картине дерматозов, ранее не описанной в отечественной литературе.

Дерматоскопические проявления микоза волосистой части головы характеризуются обломанными на различном уровне и деформированными стержнями волос (см. табл.). Наиболее часто встречается изменение стержня волоса по типу «запятой» или «штопора» (рис. 1) [10]. Изменение волос по типу «запятой» описано при трихофитии и микро-

спории, поэтому по результатам осмотра невозможно однозначно судить о возбудителе заболевания [11, 12]. Однако только при поражении волоса грибами, вызывающими экзотрикс-инфекцию, стержень волоса может иметь прерывистый характер (по типу «азбуки Морзе») [13, 14]. К дополнительным признакам можно отнести изменение стержня волос по типу «зигзага», «черной точки», наличие эритемы, шелушения, фолликулярных пустул и муфт, окружающих стержень волоса [10, 12].

Дерматоскопическая картина микоза гладкой кожи напоминают описанные выше изменения. Особое внимание уделяется состоянию во-

Таблица
Варианты изменения стержней волос при микозе волосистой части головы

| | |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| По типу «запятой» | Короткие, однородные по толщине и окрашиванию стержни волос, формирующие ближе к кончику выраженный изгиб |
| По типу «штопора» | Более длинные, по сравнению с волосами по типу запятой, стержни волос, формирующие многочисленные изгибы и (или) повороты вокруг своей оси |
| По типу «зигзага» | Длинные стержни волос, формирующие выраженные изгибы под различными углами (чаще тупыми). Возможны неоднородная толщина и окрашивание волоса |
| По типу «азбуки Морзе» | Различные по длине стержни волос, содержащие многочисленные поперечные полоски белого цвета |
| По типу «черной точки» | Обломанные стержни волос на уровне кожи головы |

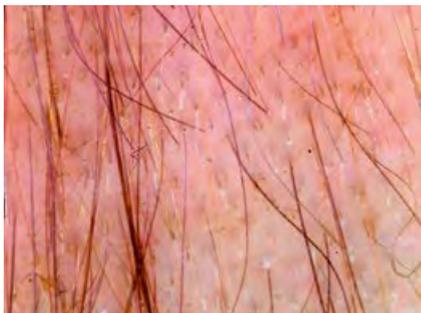


Рисунок 1. Микоз волосистой части головы. Отмечается наличие коротких, обломанных на различной высоте стержней волос и изгибающихся по типу «запятой» и «штопора».



Рисунок 2. *Tinea nigra*. Отмечается наличие многочисленных линий светло-коричневого цвета, формирующих сетчатый рисунок. Отдельные структуры располагаются в пределах чешуек.



Рисунок 3. Отрубевидный лишай, активные проявления. Диффузная пигментация светло-коричневого цвета, подчеркнутый сосудистый рисунок и незначительное шелушение.

лосяных фолликулов и стержней волос. В случае наличия фолликулярных микропустул или структур коричневого цвета, окруженных венчиком белесовато-желтого цвета, клиницист может предположить поражение пушковых волос и настоять на необходимости системной противогрибковой терапии [15]. Характер изменений стержней волос в очаге может повторять таковой при *Tinea capitis*. Дополнительно описано появление прозрачных, дистрофичных волос [16].

Основным дерматоскопическим проявлением микоза кистей и стоп является избыточное шелушение с расположением чешуек в складках кожи [17]. В зависимости от клинической формы заболевания возможно обнаружение везикул и эрозий. *Tinea nigra* проявляется многочисленными линиями светло-коричневого цвета, формирующими сетчатую структуру (рис. 2) [18]. Примечательно, что при сборе материала для КОН-микроскопии дерматоскопические проявления заболевания частично регрессируют.

Дерматоскопическая картина отрубевидного лишая сильно зависит от стадии заболевания. Так, в типичных высыпаниях определяется избыточное шелушение, располагающееся на диффузном эритематозном или светло-коричневом фоне (рис. 3) [19]. Фоновое окрашивание может быть представлено отдельными пигментированными линиями, напоминающими сетчатый рисунок или полигональные структуры [20]. Чешуйки также, как и при других грибковых заболеваниях, располагаются преи-



Рисунок 4. Себорейный дерматит. При дерматоскопическом осмотре определяется выраженная воспалительная реакция, умеренное шелушение. Линейный характер телеангиоэктазий, желтый цвет чешуек позволяют отличить себорейный дерматит от псориаза волосистой части головы.



Рисунок 5. Начальные проявления опоясывающего герпеса. Отмечается наличие диффузной эритемы, формирование мелких везикул желтого цвета. Сосудистый компонент слабо выражен.

мущественно в складках кожи. В ряде случаев для более четкого определения шелушения требуется поскоблить высыпания скальпелем или предметным стеклом. Поствоспалительные пятна характеризуются участками белого цвета с резкими границами (рис. 8), незначительным шелушением [19]. Интересной особенностью, замеченной нами, является возможное определение в пределах

активных и разрешившихся очагов отрубевидного лишая усиленного сосудистого рисунка. Телеангиоэктазии располагаются в непосредственной близости и (или) в складках кожи и представлены линейными или точечными сосудами.

При себорейном дерматите волосистой части головы, в отличие от других инфекционных заболеваний, не наблюдается изменений со стороны стержней волос [21]. Основным проявлением заболевания считается избыточное шелушение, причем чешуйки имеют желтый оттенок [1]. В большинстве случаев в пределах высыпаний определяется фоновая эритема различной степени выраженности: от молочно-розового цвета до насыщенного красного (рис. 4), определяемого совместно с многочисленными телеангиоэктазиями. Сосудистый рисунок представлен тонкими древовидными сосудами или полиморфными сосудами [22]. В случае субъективных ощущений, в пределах высыпаний могут определяться точечные и линейные эскориации, геморрагические корочки.

Проявления опоясывающего герпеса зависят от стадии заболевания. Так, при наличии только гиперемии и незначительного отека пораженной кожи дерматоскопическая картина характеризуется диффузной эритемой, немногочисленными сосудами в виде шпильки. Возможно обнаружение единичных микровезикул, аналогичных по внешним проявлениям серозным коллоидам при экзематозном процессе (рис. 5). По мере формирования везикул отмечается выраженное усиление сосудистого



Рисунок 6. Дерматоскопическая картина типичного опоясывающего герпеса проявляется многочисленными сосудами в виде клубочков и шпилек, везикулами с мутным содержимым и наличием серозно-геморрагических корок.

рисунок, проявляющееся равномерным распределением по очагу сосудов в виде клубочков и шпилек, обнаруживаются серозно-геморрагические корки и незначительное шелушение (рис. 6). Герпетические везикулы имеют более светлый оттенок желтого цвета по сравнению с серозными корочками.

Дерматоскопические проявления туберкулеза кожи характеризуются наличием в пределах высыпаний диффузного фонового окрашивания желтого цвета, в пределах которого могут определяться тонкие телеангиоэктазии, милиум-подобные кисты и линии белого цвета [23]. Описанные изменения могут определяться не только при туберкулезе кожи, но и при других дерматозах, сопровождающихся гранулематозным воспалением (саркоидоз кожи, кольцевидная гранулема и др.) [24].

Дерматоскопическая картина лейшманиоза кожи характеризуется двумя возможными моделями строения (рис. 7). Вне зависимости от морфологического элемента сыпи и длительности заболевания при лейшманиозе всегда выявляются диффузная эритема, занимающая площадь всего очага, и сосудистые структуры. Наиболее часто в высыпаниях определяются одновременно два и более типа телеангиоэктазий. Морфологически сосудистый рисунок может быть представлен сосудами в виде запятой, шпильки, точечными или атипичными линейно-извитыми сосудами. В 40–53% высыпаний возможно определение каплевидных структур, представ-

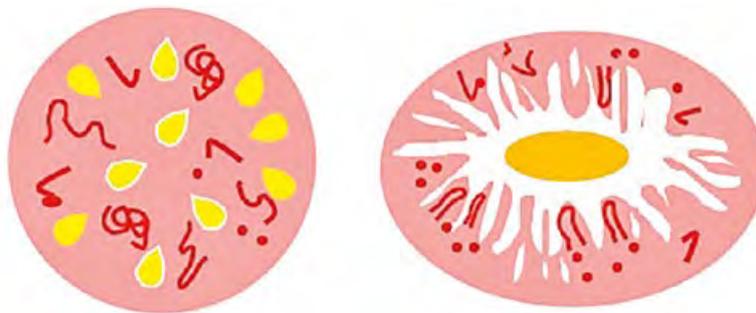


Рисунок 7. Схематическое изображение дерматоскопических моделей строения лейшманиоза кожи по А. Lambrich. Первая модель представлена диффузной эритемой, точечными и атипичными линейно-извитыми сосудами, каплевидными структурами. Вторая — диффузная эритемой, точечными сосудами, сосудами в виде шпильки и атипичными линейно-извитыми сосудами, очагом изъязвления в центральной части и белыми линейными структурами, формирующими картину лучистости в периферической части образования.



Рисунок 8. Дерматоскопический осмотр как контроль излеченности после механической деструкции контагиозного моллюска. В непосредственной близости от удаленного очага формируются два свежих элемента диаметром 0,5 и 0,8 мм.

ленных небольшими округлыми или овальными бесструктурными участками желтого цвета. Характерным клинико-дерматоскопическим признаком лейшманиоза является изъязвление, располагающееся в центральной части высыпаний. Данный признак регистрируется с частотой до 38% случаев. В 19–38% высыпаний встречаются линейные структуры белого цвета, формирующие лучистость по периферии образования. К более редким дерматоскопическим признакам лейшманиоза относят овоидные структуры оранжево-розового цвета и белесоватый венчик депигментации, окружающий высыпания [25, 26].

Дерматоскопические проявления тунгиоза представлены двумя участками — периферическим бесструктурным компонентом светло-коричневого или белого цвета и центральной мишеневидной структурой черного цвета с более светлым отверстием посередине.

Определяемая мишеневидная структура является хитиновым покровом задней части брюшка блохи *Tunga penetrans* [27, 28].

Важным аспектом в ведении пациентов с инфекционными и паразитарными дерматозами является контроль излеченности заболевания, особенно при решении вопроса о допуске в организованный коллектив или места общего пользования. Ранее уже была подчеркнута значимость дерматоскопического исследования в оценке эффективности лечения ряда воспалительных дерматозов и новообразований кожи [24, 29, 30]. Наиболее показательна роль дерматоскопии в случае сохранения субъективных ощущений после проведения антискабиозной терапии. По данным Ю. В. Сергеева, отсутствие видеодерматоскопических признаков заболевания позволяет избежать необоснованного проведения лечебных, а также санитарно-гигиенических мероприятий и ограничиться стандартной противозудной терапией [3]. Ю. В. Сергеев и соавт. при помощи видеодерматоскопии показали нецелесообразность повторной терапии педикулеза при отсутствии крышечки и внутреннего содержимого у прикрепленной к волосу гниде [4]. Оценка эффективности удаления бородавок проводится путем выявления типичного для этой нозологии сосудистого компонента. Дополнительно можно проводить дерматоскопический осмотр в поляризованном режиме без нанесения иммерсионной жидкости для оценки динамики восстановления кожного

рисунка. Зарубежными авторами показан полный регресс измененных стержней волос на фоне успешного лечения трихофитии волосистой части головы гризофульвином [31]. Аналогичным образом может оцениваться необходимость продолжения топической терапии микоза стоп и онихомикоза при сохранении шелушения в складках кожи или выявлении симптома «пилы» в дистальных отделах ногтевой пластины [6]. Дерматоскопический осмотр необходим при оценке эффективности проведенной ранее деструкции очагов контактного моллюска, позволяет детальнее оценить окружающую кожу и выявить новые, формирующиеся высыпания даже в случае их мелкого размера — менее 1 мм (рис. 8). Описано применение дерматоскопического исследования как метода контроля полноты извлечения челюстного аппарата членистоногих из кожи человека [28].

Несмотря на то что точность микробиологического и дерматоскопического исследований при отдельных нозологиях сопоставима [32], дерматоскопический осмотр не должен рассматриваться в качестве замены стандартному микробиологическому исследованию при подозрении на инфекционное или паразитарное заболевание кожи. Признаки большинства упомянутых в статье нозологий носят скорее описательный, а не доказательный характер. Ценность дерматоскопии заключается в возможности заподозрить инфекционную патологию при стертой или атипичной клинической картине, повысить эффективность и точность лабораторной диагностики, а также более точно контролировать динамику лечебного процесса.

Список литературы

- Argenziano G., Fabbrocini G., Delfino M. Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol* 1997; 133: 751–753. DOI: 10.1001/archderm.1997.03890420091011.
- Gupta G., Burden A. D., Shankland G. S., Fallofield M. E., Richardson M. D. Tinea nigra secondary to *Exophiala werneckii* responding to itraconazole. *Br J Dermatol*. 1997; 137 (3): 483–4. DOI: 10.1111/j.1365–2133.1997.tb03775.x
- Сергеев Ю. В. Современные клинико-иммунологические особенности чесотки и новые подходы к ее диагностике и терапии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2000; 4: 102–107.
- Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Педикулез и фтириаз — новое в диагностике и терапии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2003; 3: 125–130.
- Сергеев Ю. Ю., Сергеев В. Ю. Применение дерматоскопии в практической дерматологии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018, 1: 8–15.
- Сергеев В. Ю., Сергеев Ю. Ю. Дерматоскопическая диагностика и стратегия ранней интервенции при онихомикозе. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2017. № 2. С. 51–62.
- Сергеев Ю. В. Будни дерматолога. М.: Студия МДВ, 2012. 668 с., ил.
- Шерстобитова К. Ю., Шнайдер Д. А., Утц С. П. Сочетание псориаза и вторичного сифилиса. Роль дерматоскопии в дифференциальной диагностике. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015; 11 (3): 447–450.
- Устинов М. В. дерматоскопия редких дерматозов: мелкоточечный кератоз. *Фарматека*. 2018. *Дерматология / Аллергология*: 57–59.
- Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A., Slowinska M. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep*. 2011; 5 (4): 82–8. DOI: 10.3315/jdcr.2011.1083.
- Slowinska M., Rudnicka L., Schwartz R. A., Kowalska-Oledzka E., Rakowska A., Sicinska J., Lukomska M., Olszewska M., Szymanska E. Comma hairs: A dermatoscopic marker for tinea capitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59 (5): S77–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.07.009.
- Arrazola-Guerrero J., Isa-Isa R., Torres-Guerrero E., Arenas R. Tinea capitis. Dermoscopic findings in 37 patients [in Spanish]. *Rev Iberoam Micol*. 2015; 32 (4): 242–6. DOI: 10.1016/j.riam.2014.09.002.
- Lacarrubba F., Verzi A. E., Micali G. Newly described features resulting from high-magnification dermoscopy of tinea capitis. *JAMA Dermatol*. 2015; 151 (3): 308–310. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.3313.
- Lekkas D., Ioannides D., Apalla Z., Lallas A., Lazaridou E., Sotiriou E. Dermoscopy for discriminating between Trichophyton and Microsporum infections in tinea capitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: e234–e235. DOI: 10.1111/jdv.14755.
- Knöpfel N., del Pozo L. J., Escudero Mdel M., Martín-Santiago A. Dermoscopic visualization of vellus hair involvement in tinea corporis: a criterion for systemic antifungal therapy? *Pediatr Dermatol*. 2015; 32: e226–e227. DOI: 10.1111/pde.12648.
- Gómez-Moyano E., Crespo Erchiga V., Martínez Pilar L., Martínez García S., Martín González T., Godoy Díaz D., Vera Casaño A. Using dermoscopy to detect tinea of vellus hair. *Br J Dermatol*. 2016; 174: 636–638. DOI: 10.1111/bjd.14085.
- Errichetti E., Stinco G. Dermoscopy in tinea manuum. *An Bras Dermatol*. 2018; 93 (3): 447–448. DOI: 10.1590/abd1806–4841.20186366.
- Piliouras P., Allison S., Rosendahl C., Buettner P. G., Weedon D. Dermoscopy im-
- proves diagnosis of tinea nigra: a study of 50 cases. *Australas J Dermatol*. 2011; 52 (3): 191–4. DOI: 10.1111/j.1440–0960.2011.00790.x.
- Errichetti E., Stinco G. Dermoscopy in general dermatology: a practical overview. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016; 6 (4): 471–507. DOI: 10.1111/j.1440–0960.2015.08.058.
- Zhou H., Tang X. H., De Han J., Chen M. K. Dermoscopy as an ancillary tool for the diagnosis of pityriasis versicolor. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73 (6): e205–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.08.058.
- Rudnicka L., Sicinska J., Rakowska A., Warsawik-Hendzel O. Seborrheic Dermatitis. *Atlas of Trichoscopy*. 2012. London: Springer-Verlag, pp. 371–378. DOI: 10.1007/978–1–4471–4486–1_30.
- Kim G., Jung H., Ko H., Kim M., Lee W., Lee S., Kim D., Kim B. Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrheic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2011; 164: 652–656. DOI: 10.1111/j.1365–2133.2010.10180.x.
- Brasiello M., Zalaudek I., Ferrara G., Gourhant J. Y., Capoluongo P., Roma P., Argenziano G. Lupus vulgaris: a new look at an old symptom — the lupoma observed with dermoscopy. *Dermatology*. 2009; 218 (2): 172–4. DOI: 10.1159/000182255.
- Мордковцева В. В., Сергеев Ю. Ю. Совершенство диагностики и лечения стероидчувствительных дерматозов при помощи дерматоскопии. *Фарматека*. 2017. *Дерматология / Аллергология*: 2: 6–14.
- Llambrich A., Zaballos P., Terrasa F., Torne I., Puig S., Malvehy J. Dermoscopy of cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol*. 2009; 160 (4): 756–61. DOI: 10.1111/j.1365–2133.2008.08986.x.
- Yücel A., Günçaftı S., Denli Y., Uzun S. Cutaneous leishmaniasis: new dermoscopic findings. *Int J Dermatol*. 2013; 52 (7): 831–7. DOI: 10.1111/j.1365–4632.2012.05815.x.
- Criado P. R., Landman G., Reis V. M., Belda W. Tungaia under dermoscopy: in vivo and ex vivo examination of the cutaneous infestation due to Tunga penetrans. *An Bras Dermatol*. 2013; 88 (4): 649–51. DOI: 10.1590/abd1806–4841.20132071.
- Zalaudek I., Giacomel J., Cabo H., Di Stefani A., Ferrara G., Hofmann-Wellenhof R., Malvehy J., Puig S., Stolz W., Argenziano G. Entodermoscopy: a new tool for diagnosing skin infections and infestations. *Dermatology*. 2008; 216 (1): 14–23. DOI: 10.1159/000109353.
- Бурцева Г. Н., Сергеев В. Ю., Свечникова Е. В., Сергеев А. Ю. Клиническая и видеодерматоскопическая оценка эффективности терапии угревой сыпи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; 10 (2): 92–103.
- Жучков М. В., Сонин Д. Б., Тарасова М. А., Косорукова С. А. Дерматоскопия как способ оценки эффективности 5 % крема имиквимод у пациентов с базально-клеточной карциномой кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017. 3: 32–41. DOI: 10.25208/0042–4609–2017–0–3–32–41.
- Vazquez-Lopez F., Palacios-Garcia L., Argenziano G. Dermoscopic corkscrew hairs dissolve after successful therapy of Trichophyton violaceum tinea capitis: A case report. *Australas J Dermatol*. 2012; 53 (2): 118–9. DOI: 10.1111/j.1440–0960.2011.00850.x.
- Dupuy A., Dehen L., Bourrat E., Lacroix C., Benderdouche M., Dubertret L., Morel P., Feuillade de Chauvin M., Petit A. Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 53–62. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.07.025.

Эффективность и безопасность препарата Экзифин® в терапии микозов кожи и ногтевых пластинок стоп

А. Б. Яковлев, К.М.Н., доцент

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

Efficacy and safety of Exifin® in treatment of mycoses of skin and nail plates

A. B. Yakovlev

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

Резюме

Микозы кожи и ногтевых пластинок стоп по распространенности в человеческой популяции занимают второе место после пиодермий и являются фактом существенного снижения качества жизни пациентов. В настоящем многоцентровом наблюдательном исследовании приведены результаты оценки качества жизни 1674 пациентов до и после лечения микоза кожи и ногтей с применением препарата Экзифин®: показана четкая корреляция между успешной эрадикацией возбудителя и улучшением качества жизни пациента во всех возрастных группах. Ни в одном случае не было упоминания о нежелательных реакциях ни на наружную, ни на системную лекарственную форму препарата.

Ключевые слова: микозы, онихомикозы, клинические формы, Экзифин® таблетки, Экзифин® крем, эффективность, безопасность, качество жизни.

Summary

The mycoses of the skin and nail plates of the feet are the second most common in the human population after pyoderma, and are the fact of a significant decrease in the quality of life of patients. In the present multicenter observational study, the results of the evaluation of the quality of life of 1674 patients before and after successful treatment of mycosis of the skin and nails with the use of the drug Exifine®: showing a clear correlation between successful eradication of the pathogen and to improve the quality of life of the patient in all age groups. In no case was there any mention of adverse reactions to either the external or the systemic dosage form of the drug.

Key words: mycoses, onychomycoses, clinical forms, Exifin® tablets, Exifin® cream, effectiveness, safety, quality of life.

Актуальность проблемы микозов стоп определяется их чрезвычайной распространенностью. Микозами стоп страдают в среднем 5–10% населения цивилизованных стран, в зависимости от региона, профессиональной и возрастной групп она доходит до 80–90% [1].

Мужчины и женщины болеют микозами стоп одинаково часто, но за лечением к врачу женщины обращаются чаще и в менее запущенной стадии процесса. Дети микозами стоп болеют относительно редко, рост заболеваемости отмечается с периода полового созревания. Согласно статистике, у 20–50% населения микоз стоп диагностируется в возрасте 40–60 лет.

Среди всех микозов на приеме у дерматолога микозы кожи и ногтей стоп составляют не менее 75% [2, 3].

Основными возбудителями микозов стоп являются дерматомицеты — высшие нитчатые грибы рода *Trichophyton*. В России преобладающим возбудителем является *T. rubrum*: в городских популяциях он высевает

ся в 75% случаев микозов стоп, в сельских — в 58%. Возбудитель преимущественно экссудативного микоза кожи стоп, *T. interdigitale*, среди городских пациентов высевается в 15% случаев, среди сельских — в 38% [1–4].

В административных округах Европейской части России доля дерматомицетов в этиологии микозов стоп составляет от 55% (Приволжский АО) до 75% (Южный АО) и 80% (Центральный АО) [4].

Развитие онихомикоза стоп в настоящее время считается осложнением течения микоза кожи стоп наряду с такими осложнениями, как присоединение бактериальной инфекции, формирование аллергической сенсibilизации и микотической экземы и фунгемии [2]. Другими словами, поражения ногтевых пластинок стоп практически не бывает без микоза кожи стоп.

Данный постулат подтверждается статистическим профилем заболеваемости микозами кожи и онихомикозом стоп при анализе видового состава



Рисунок 1. Сквамозно-гиперкератотическая форма микоза подошв. Собственное наблюдение.

возбудителей: проценты высеваемости *T. rubrum* и *T. interdigitale*, оцениваемые отдельно для микоза кожи стоп и онихомикоза, практически совпадают [2].

Клиническая картина микозов кожи стоп бывает представлена формами с выраженным воспалительным компонентом — экссудативными, а также формами со слабым воспалением и преобладанием гиперкератоза — сухими [5].

К преимущественно экссудативным формам относят интертригинозную, дисгидротическую (рис. 2) и классическую (комбинацию интертригинозной и дисгидротической) [5].

К преимущественно сухим формам относят сквамозно-гиперкератотическую (рис. 1) и стертую. Сквамозная форма микоза занимает между этими двумя группами как бы промежуточное положение, так как может быть представлена и экссудативным, и кератотическим вариантами. Вариант сквамозной формы микоза — «мокасиновая стопа»: сухость, шелушение, гиперкератоз подошв, трещины, зуд; слегка цианотичная эритема распространяется на всю подошву и выходит за ее пределы на край стопы [3, 5].

Первичными элементами при экссудативной форме микоза являются эпидермальные везикулы, которые в дальнейшем либо превращаются в многокамерные пузыри, либо эрозируются, либо ссыхаются в чешуйко-корки [5].

Первичным элементом при сухих формах микоза можно считать шелушащееся воспалительное пятно; воспаление в нем субклиническое, и визуально процесс кажется представленным только тремя видами шелушения (муковидное, кольцевидное, пластинчатое).

Кроме объективных клинических признаков, имеются субъективные — жалобы на зуд, боль, жжение; при сухих формах это могут быть болезненные трещины, сухость кожи [5].

Онихомикоз — процесс инфицирования грибами ногтевой пластинки как придатка кожи. После начала патологического процесса на коже стоп ногтевые пластинки инфицируются в течение первого года в 50% случаев, первых 3 лет — в 65%, первых 5 лет в 80–95% случаев [6, 7].

Типы онихомикоза стоп [2, 5, 7]

1. *Краевой* — начальная стадия поражения ногтя, когда процесс развивается со свободного края и не распространяется в проксимальном направлении более чем на 2–3 мм (рис. 3). Для этого типа характерен так называемый симп-



Рисунок 2. Дистидротическая форма микоза кожи подошв: видны цианотичная эритема подошвы и везикуляции с шелушением в пяточной области. Собственное наблюдение.



Рисунок 3. Краевое поражение при начинающемся онихомикозе (симптом «пилы»). КИОТОС = 3. Собственное наблюдение.



Рисунок 4. Нормотрофический тотальный тип поражения ногтей левой кисти. КИОТОС = 13. Собственное наблюдение.



Рисунок 5. Гипертрофический тип онихомикоза. КИОТОС = 24. Собственное наблюдение.



Рисунок 6. Белый поверхностный тип онихомикоза, вызванный грибами *Fusarium*. КИОТОС = 2. Собственное наблюдение.

том «пилы» — неровный край ногтя, возникающий вследствие неравномерного роста колонии гриба.

2. *Нормотрофический* (дистальный, латеральный, тотальный) — данный тип представляет собой результат прогрессирования микотического процесса ногтевой пластинки, когда возбудитель проникает далеко в проксимальном направлении, но утолщение ногтевой пластинки или выраженный подногтевой гиперкератоз отсутствует (рис. 4).
3. *Гипертрофический* (дистальный, латеральный, тотальный) — стадия максимального поражения ногтя, когда имеется выраженный онихауксис — утолщение ногтевой пластинки (иногда в 20 раз по сравнению с нормой) или подногтевой гиперкератоз толщиной более 2 мм (рис. 5). Крайней степенью этого типа являются так называемые башенные ногти.

4. *Вторично-атрофический* тип, когда ногтевая пластинка истончена или частично удалена в результате каких-либо манипуляций, часто связанных с попыткой наружного лечения микоза ногтя (то есть имеет ятрогенное происхождение), протекает с онихолизисом или без такового.
5. *Белый поверхностный* (дистальный, секторальный, тотальный) — поверхностный тип поражения ногтевой пластинки с формированием паразитарной лейконии (рис. 6), характерен для микоза, вызванного грибами родов *Fusarium* (рис. 6), *Acremonium*, вида *T. interdigitale*.
6. *Проксимальный и проксимально-деформирующий* тип характерен для кандидозной онихии, поражения ногтя грибами рода *Candida spp.*
7. *Онихолитический без атрофии* — тип поражения, характерный для травматических повреждений ногтя, часто инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus spp.*, протекает обычно без истончения ногтевой пластинки.

Все перечисленные выше факторы, начиная от инфекционного характера заболевания и заканчивая особенностями клиники, безусловно приводят к существенному снижению качества жизни пациента [8]. При этом стертые и хронические формы часто сопровождаются болезненными трещинами, невозможностью носить качественную обувь [9]. Онихомироз приводит к отказу от посещения бассейнов, спортивных залов и т. п. А экссудативные формы микоза стоп являются частой причиной нетрудоспособности пациента, особенно в условиях заводского производства [9, 10].

Следует подчеркнуть эпидемиологическое значение стертой формы микоза кожи подошв, при которой уже имеющийся возбудитель еще не вызывает существенных клинических проявлений (кроме минимального шелушения в бороздах и сухости подошв), но уже представляет эпидемиологическую опасность [11]. Для страдающих такой формой микоза мужчин характерно распростране-

ние поражения вначале не на ногтевые пластинки, а в крупные кожные складки, особенно при наличии отягочающих факторов (ожирение, сахарный диабет и т. п.). В отдельных случаях давность поражения кожных складок существенно, на 2–3 года, превышает давность онихомикоза [6].

Классическими терапевтическими программами при микозах кожи стоп являются методики, предусматривающие последовательное применение подготавливающих и основных терапевтических средств. К подготавливающим средствам при экссудативных микозах относят комбинированные кремы «кортикостероид + антибиотик + антимикотик», позволяющие максимально уменьшить выраженность воспаления; последнее исключает вероятность экзацербации процесса и переход на основной антимикотик [12].

К подготавливающим средствам при сухих микозах относят отсколки и пилинги с салициловой, молочной или бензойной кислотами, либо 2%-ным NaOH, либо с 20–30%-ной мочевиной; это позволяет создать условие лучшего проникновения лекарственного вещества в эпидермис при переходе на основной антимикотик.

Средствами выбора при дерматомицетных микозах кожи и ногтей стоп являются препараты тербинафина [5, 12]. Современным требованием к лечению бактериальных и грибковых инфекций кожи ногтей является совпадение наружной и системной лекарственных форм по химической группе, что повышает терапевтическую эффективность программы.

В наибольшей степени последнему условию соответствуют препараты серии Экзифин® (Dr. Reddy's Laboratories, Индия). При онихомикозах, как правило, назначается комбинированная терапия — наружное применение крема или геля (в зависимости от формы микоза) сочетается с приемом антимикотика внутрь [2, 12].

Цель исследования: изучить применение лекарственного препарата Экзифин® в популяции пациентов с микозом и онихомикозом в клинической практике.

Задачи исследования

- Оценить влияние терапии препаратом Экзифин® (Экзифин® таблетки, Экзифин® крем) на качество жизни пациентов с микозом и онихомикозом.
- Оценить выраженность микологических симптомов при терапии препаратом Экзифин® (Экзифин® таблетки, Экзифин® крем) у пациентов с онихомикозом и микозом.
- Изучить развитие нежелательных реакций при назначении препарата Экзифин® (Экзифин® таблетки, Экзифин® крем) в рутинной клинической практике в условиях наблюдения в течение 3 месяцев.

Дизайн исследования

Многоцентровое открытое неинтервенционное (наблюдательное) продольное исследование у пациентов с онихомикозом и микозом кожи стоп, которым назначена врачами-дерматологами (микологами) амбулаторной практики терапия препаратом Экзифин® в виде терапии (Экзифин® таблетки, Экзифин® крем).

Вид терапии определял врач в зависимости от установленного диагноза.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет включительно с установленным диагнозом «онихомироз и микоз», которым назначена терапия препаратом Экзифин® в виде терапии (Экзифин® таблетки, Экзифин® крем) в условиях рутинной клинической практики. Обязательно наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Способы применения и дозирования лекарственных форм исследуемого препарата (согласно инструкции по медицинскому применению препарата):

- Экзифин® крем (1%) — противогрибковый препарат местного применения; наносят тонким слоем на пораженную кожу и прилегающие участки и слегка втирают;
- Экзифин® таблетки (250 мг) — противогрибковый препарат системного применения, двояковыпуклые таблетки от белого

до почти белого цвета с гладкой поверхностью с обеих сторон; применяются внутрь желателно в одно и то же время дня вне зависимости от приема пищи, запиваются водой.

Критерии оценки (показатели):

- сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов с микозом кожи стоп и ониомикозом до начала лечения и через 3 месяца проводимой терапии;
- оценка выраженности микологических симптомов до лечения и через 3 месяца проводимой терапии;
- оценка частоты возникновения нежелательных реакций (НР) при наружной и системной терапии.

Методы исследования

Для исследования качества жизни при микозе кожи стоп применялась шкала-опросник частоты возникновения субъективных и объективных симптомов заболевания (по оценке пациентом):

1. как часто в течение последнего месяца у вас было ощущение зуда и жжения? Оценка в баллах: никогда — 0, 1 раз в неделю — 1, 1 раз в сутки — 2, 2 раза в сутки — 3, чаще 2 раз в сутки — 4, постоянно — 5;
2. как часто в течение последнего месяца отмечались эпизоды усиления шелушения? Оценка в баллах: никогда — 0, 1 раз в неделю — 1, 1 раз в сутки — 2, 2 раза в сутки — 3, чаще 2-х раз в сутки — 4, постоянно — 5;
3. как часто в течение последнего месяца отмечались эпизоды увеличения зоны поражения? Оценка в баллах: никогда — 0, 1 раз в неделю — 1, 1 раз в сутки — 2, 2 раза в сутки — 3, чаще 2-х раз в сутки — 4, постоянно — 5.

Для исследования качества жизни при ониомикозе применялась шкала-опросник частоты возникновения субъективных и объективных симптомов заболевания (по оценке пациентом):

1. когда появилось изменение цвета ногтевой пластинки? Оценка

в баллах: нет — 0, 1 неделя — 1, более 1 недели — 2, более 1 месяца — 3, более 6 месяцев — 4, более 1 года — 5;

2. когда появилось изменение формы ногтевой пластинки? Оценка в баллах: нет — 0, 1 неделя — 1, более 1 недели — 2, более 1 месяца — 3, более 6 месяцев — 4, более 1 года — 5;
3. как бы вы относились к тому, если бы вам пришлось постоянно жить с имеющимися у вас проблемами с кожей и ногтями стоп? Оценка в баллах: прекрасно — 0, хорошо — 1, удовлетворительно — 2, смешанное чувство — 3, неудовлетворительно — 4, плохо — 5, очень плохо — 6.

Для оценки эффективности наружной терапии применялась шкала выраженности клинической симптоматики в баллах: при экссудативной форме микоза выраженность воспалительных симптомов и везикуляции — от 1 до 5 баллов; при сквамозной форме микоза выраженность шелушения, сухости кожи и наличие трещин — от 1 до 5 баллов.

Для оценки тяжести ониомикоза применялся клинический индекс оценки тяжести ониомикоза Сергеева (КИОТОС), объединяющий показатели глубины поражения, клинической формы, степени гиперкератоза, локализацию (поражение ногтевой пластинки первого пальца при прочих равных условиях считается более тяжелым симптомом, чем поражение ногтевой пластинки 4–5 пальцев), возраст пациента [Сергеев, 2007, Адаскевич, 2014].

Легкая степень тяжести ониомикоза (1–6 баллов):

- 1–3 балла — поражение ногтей по белому поверхностному или краевому типу, показано наружное лечение;
- 4–6 баллов — нормотрофический секторальный (дистальный или латеральный) тип поражения, толщина подногтевого гиперкератоза не превышает 2 мм, возможна только наружная терапия при давности заболевания не бо-

лее 1 года, площадь поражения до 50 % поверхности ногтя, желательна секторальная чистка ногтевого ложа.

Средняя степень тяжести ониомикоза (7–14 баллов):

- 7–9 баллов — нормотрофический секторальный (дистальный или латеральный) тип поражения, толщина подногтевого гиперкератоза не превышает 2 мм, возможна только наружная терапия при давности заболевания не более 1 года, площадь поражения до 50 % поверхности ногтя, рекомендуется системная терапия, необходима секторальная чистка ногтевого ложа;
- 10–14 баллов — нормотрофический секторальный (дистальный или латеральный) тип поражения, толщина подногтевого гиперкератоза не превышает 2 мм, площадь поражения от 50 до 90 % поверхности ногтя, настоятельно рекомендуется комбинированная терапия, необходима секторальная чистка ногтевого ложа.

Тяжелый ониомикоз (15–34 балла):

- 15–20 баллов — нормотрофический тотальный тип, комбинированная терапия, желательна удаление ногтевой пластинки;
- 21–25 баллов — гипертрофический секторальный тип (дистальный, латеральный) тип, толщина подногтевого гиперкератоза 2–4 мм, желательна удаление ногтевой пластинки;
- 26–29 баллов — гипертрофический секторальный тип (дистальный, латеральный) тип, толщина подногтевого гиперкератоза более 4 мм, необходимо удаление ногтевой пластинки;
- 30–34 балла — гипертрофический тотальный тип, толщина подногтевого гиперкератоза более 4 мм («башенные» ногти), необходимо удаление ногтевой пластинки, лечение с учетом возможности формирования трихофитийных гранулем ногтевого ложа (дерматофитомы).

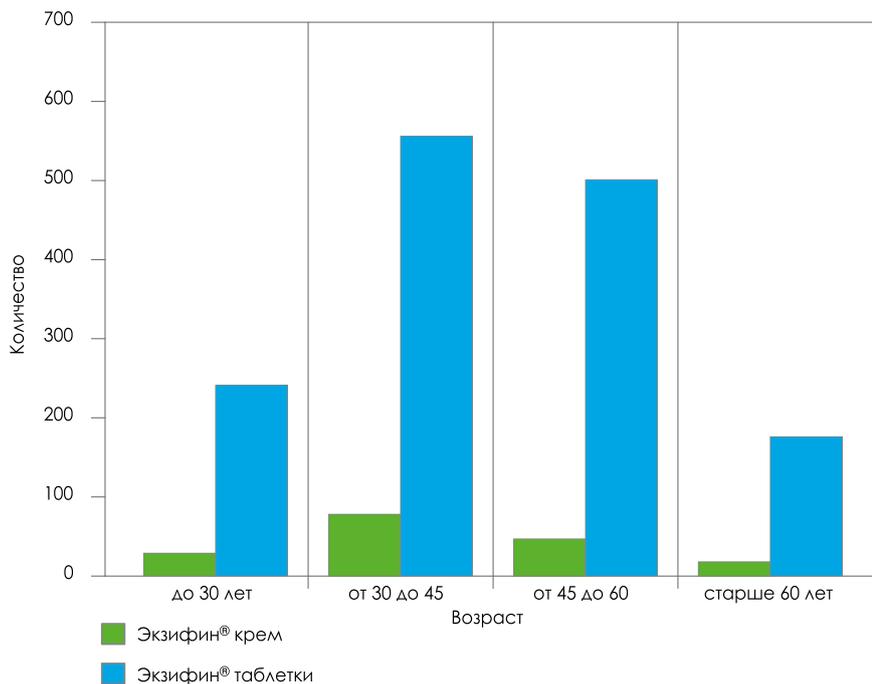


Рисунок 7. Возрастные группы пациентов в исследовании.

Для оценки безопасности применения обеих лекарственных форм применялась шкала выраженности нежелательных реакций (НР):

0 баллов — отсутствие НР;

- 1 балл — быстро проходящие НР, не требующие отмены препарата;
- 2 балла — быстро проходящие НР, требующие отмены препарата;
- 3 балла — НР, требующие назначения корректирующей терапии, без госпитализации;
- 4 балла — НР, требующие назначения корректирующей терапии, с госпитализацией;
- 5 баллов — тяжелые НР.

Материалы и методы

Всего 1 646 пациентов было включено в анализ: в группу терапии «Эксифин® крем» — 172 (10,4%) и 1 474 (89,6%) — в группу терапии «Эксифин® таблетки».

Средний возраст постановки диагноза составил $44,4 \pm 16,5$ (медиана 46,3) и $41,7 \pm 18,4$ (медиана 42,8) года в группах «Эксифин® таблетки» и «Эксифин® крем» соответственно. Первый квантиль возраста пациентов примерно 35 лет, третий квантиль — примерно 60 лет. Распределение возраста пациентов дает основание рекомендовать разбиение возраста

на следующие подгруппы: до 30 лет, от 30 до 45 лет, от 45 до 60 лет и старше 60 лет (рис. 7).

В группе терапии «Эксифин® таблетки» (рис. 7) пациенты в возрасте до 30 лет составили 16,4% (241), в возрасте от 30 до 45 лет — 37,7% (556), в возрасте от 45 до 60 лет — 34,0% (501) и в возрасте старше 60 лет — 11,9% (176).

В группе терапии «Эксифин® крем» пациенты в возрасте до 30 лет составили 16,9% (29), в возрасте от 30 до 45 лет — 45,3% (78), в возрасте от 45 до 60 лет — 27,3% (47) и 10,5% (18) пациентов — старше 60 лет.

В группе терапии «Эксифин® таблетки» легкая степень онихомикоза была зафиксирована у 15,6% (230) пациентов, средняя степень — у 44,1% (650) пациентов, и у 40,3% (594) пациентов — тяжелая степень.

Оценка QoL в зависимости от факторов

При оценке качества жизни (англ. Quality of Life Index, QoL) пациентов учитывались показатели:

- группа терапии;
- возрастная группа пациентов (разбитая на категории);
- оценка по шкале симптомов. Была построена математическая мо-

дель, которая позволила рассчитать прогностические вероятности исходов (значений QoL) для различных комбинаций факторов.

Оценка по шкале кожных симптомов была представлена тремя категориями в зависимости от балла:

- от 0 до 5 (включительно) — слабо выраженная симптоматика;
- от 6 до 13 (включительно) — умеренная симптоматика;
- от 14 до 25 — выраженная симптоматика.

Согласно модели, наиболее вероятными влияниями факторов на получение определённой оценки QoL исходов являются:

- оценка QoL «плохо» возможна с вероятностью $p = 0,51$ при лечении пациентов старше 60 лет с выраженной симптоматикой по шкале симптомов Эксифин® таблетками в качестве терапии;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p = 0,50$ при лечении пациентов до 30 лет с умеренной симптоматикой по шкале IPSS терапией Эксифин® кремом;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p = 0,58$ при лечении пациентов до 30 лет со слабо выраженной симптоматикой по шкале IPSS Эксифин® таблетками в качестве терапии;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p = 0,51$ при лечении пациентов от 45 до 60 лет со слабо выраженной симптоматикой по шкале IPSS терапией Эксифин® таблетками;
- оценка QoL «хорошо» возможна с вероятностью $p = 0,54$ при лечении пациентов до 30 лет с выраженной симптоматикой по шкале IPSS Эксифин® таблетками в качестве терапии.

Группа терапии «Эксифин® крем». В ходе исследования наблюдалась положительная динамика выраженности микологических симптомов по шкале кожных симптомов. На визите 1 (день 0) у 8 (4,6%) пациентов зарегистрированы сла-

бовыраженные симптомы по шкале кожных симптомов, у 94 (54,7%) пациентов — умеренная выраженность симптомов, у 70 (40,7%) пациентов наблюдалась выраженная симптоматика (рис. 9).

На визите 2/3 (день 30/60) у 146 (84,9%) пациентов зарегистрирована слабовыраженная симптоматика, у 24 (13,9%) зарегистрированы симптомы умеренной выраженности и только у 2 (1,2%) наблюдалась выраженная симптоматика (рис. 8).

В ходе исследования также наблюдалась положительная динамика оценки качества жизни пациентов. Так, на визите 1 (день 0) оценки «прекрасно», «хорошо», «удовлетворительно» не дал ни один пациент, «смешанное чувство» — 12 (7,0%) пациентов, «неудовлетворительно» — 34 (19,8%) пациента, «плохо» — 64 (37,2%) пациента, и «очень плохо» — 62 (36,0%).

На визите 2/3 (день 30/60) оценку «прекрасно» дали 112 (65,1%) пациентов, оценку «хорошо» — 37 (21,5%) пациентов, «удовлетворительно» — 18 (10,5%) пациентов, «смешанное чувство» — 5 (2,9%) пациентов. Оценки «неудовлетворительно», «плохо», «очень плохо» не дал ни один пациент (рис. 8).

В ходе исследования не зарегистрировано ни одного случая спонтанного сообщения от исследователя или пациента о развитии НР даже при наличии экссудативных микотических поражения (везикуляция). Преходящие ирритантные явления имели место при наличии эрозивных поражений на фоне сокращения сроков подготовительной терапии.

Группа терапии «Экзифин® таблетки». В ходе исследования наблюдалась положительная динамика выраженности микологических симптомов по шкалам кожных и КИОТОС. На визите 1 (день 0) у 103 (7,0%) пациентов зарегистрирована слабая выраженность микологических симптомов по шкалам кожных и КИОТОС, у 682 (46,3%) пациентов — умеренная выраженность симптомов, у 689 (46,7%) пациентов наблюдалась выраженная симптоматика (рис. 8).

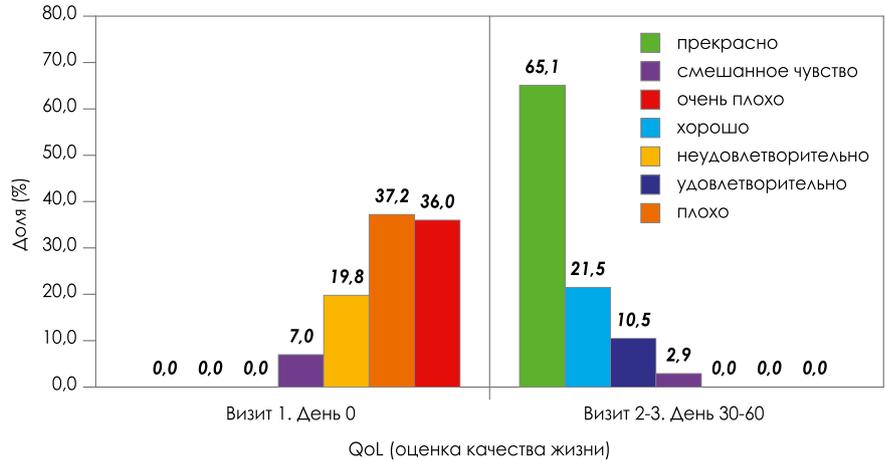


Рисунок 8. Оценка качества жизни до (слева) и после лечения микоза кожи стоп.

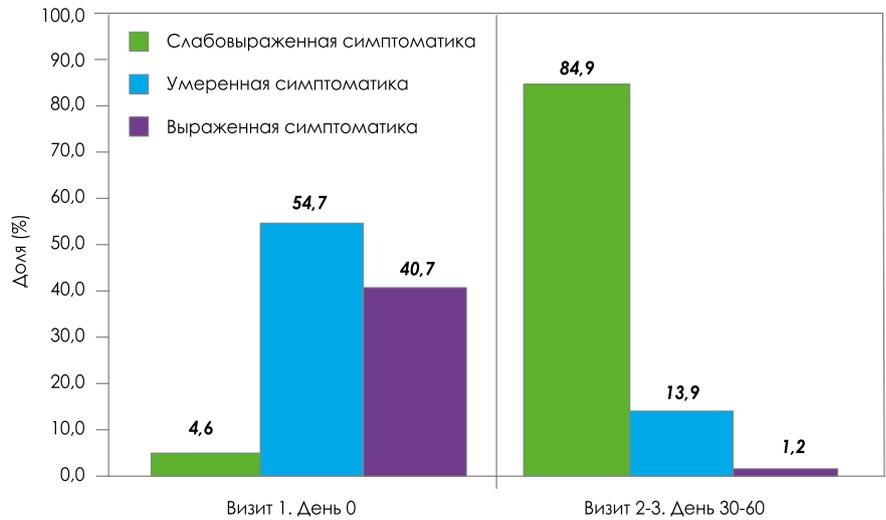


Рисунок 9. Группа Экзифин® крем: оценка выраженности микологических симптомов по шкале по визитам.

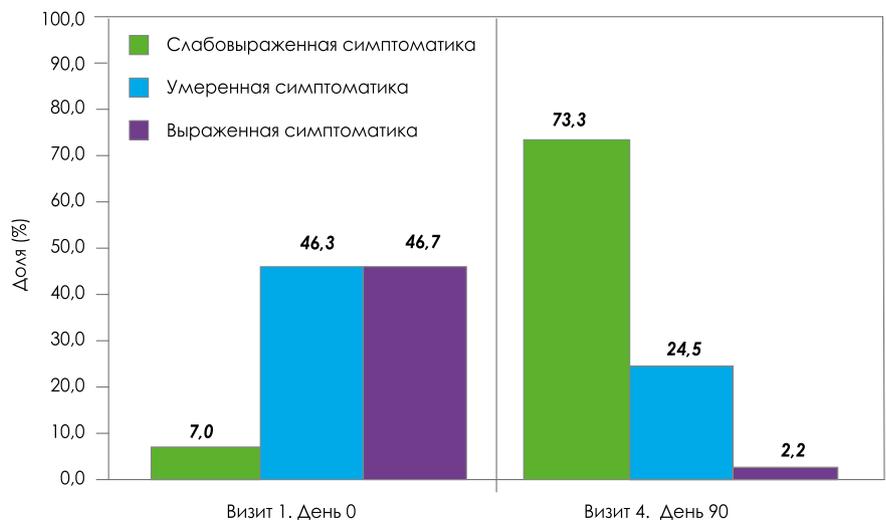


Рисунок 10. Оценка выраженности микологических симптомов по шкале КИОТОС.

На визите 4 (день 90) у 1 080 (73,3%) пациентов зарегистрирована слабая выраженность симптомов, у 361 (24,5%) пациента — умеренная выраженность симптомов, и только у 33 (2,2%) пациентов наблюдалась выраженная симптоматика. Оценка ногтевой симптоматики как умеренной или выраженной давалась пациентом и врачом также с учетом скорости обновления ногтя, которая была замедлена в 26% случаев (рис. 10).

В ходе исследования также наблюдалась положительная динамика в оценках качества жизни пациентов. Так, на визите 1 (день 0) оценку «прекрасно» не дал ни один пациент, оценку «хорошо» поставил 1 (0,1%) пациент, «удовлетворительно» — 20 (1,4%) пациентов, «смешанное чувство» — 127 (8,6%) пациентов, «неудовлетворительно» — 279 (18,9%) пациентов, «плохо» — 539 (36,5%) пациентов и «очень плохо» — 508 (34,5%) пациентов.

На визите 4 (день 90) оценку «прекрасно» дали уже 372 (25,2%) пациента, «хорошо» — 605 (41,1%) пациентов, «удовлетворительно» — 355 (24,1%) пациентов, «смешанное чувство» — 115 (7,8%) пациентов, «неудовлетворительно» — лишь 21 (1,4%) пациент, «плохо» — 6 (0,4%) пациентов и оценку «очень плохо» не поставил ни один пациент.

В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая спонтанного сообщения от исследователя или пациента о развитии НР. Некоторые пациенты при пристальном сборе анамнеза сообщали об изменениях вкуса, однако расценивали это как нормальное явление при приеме таблеток тербинафина и лечения не прерывали.

Выводы

1. Грибковые заболевания (микозы) кожи и ногтей стоп представляют собой серьезную медико-социальную проблему вследствие их ubiquitous распространения.
2. Пациенты с микозом кожи ногтей стоп отмечают существенное снижение качества жизни.

3. Применение крема Экзифин® при микозе кожи стоп способствует разрешению кожного процесса в течение 14–20 дней, продление терапии еще на 10 дней обеспечивает стойкое излечение, то есть общая продолжительность рекомендуемой терапии составляет до 30 дней.
4. При экссудативных формах микозов стоп перед назначением мощного антимикотика, каким является Экзифин®, настоятельно рекомендуется проведение подготовительного этапа комбинированным противовоспалительным кремом вида «кортикостероид + антибиотик + антимикотик»; при сухом типе микоза стоп рекомендуется подготовительная терапия в виде пилинга.
5. Качество жизни пациента после завершения лечения кремом Экзифин® полностью восстанавливается!
6. Комбинация применения крема Экзифин® в сочетании с приемом внутрь таблеток Экзифин® носит название комбинированной терапии. Она показана при онихомикозе стоп средней и тяжелой степени. Эффективность комбинированной терапии в плане эрадикации возбудителя (микологическая эффективность) составляет не менее 90%.
7. Оценка клинической эффективности лечения онихомикоза складывается из результатов эрадикации возбудителя (дает врач) и восстановления эстетической привлекательности ногтевых пластинок (дает пациент). Обычно клиническая эффективность лечения оказывается несколько ниже микологической и составляет около 75% за счет остаточных явлений ониходистрофии.
8. Вероятность возникновения остаточной ониходистрофии напрямую зависит от давности микотического поражения ногтей и составляет до 90% при давности заболевания свыше 5 лет.
9. Результаты оценки качества жизни пациентом в конце лечения свидетельствуют о его максимально возможном восстановлении.
10. Нежелательные реакции при применении крема Экзифин® практически не возникают; возникновение субъективного симптома жжения возможно лишь при эрозивно-экссудативной форме микоза при неадекватном сокращении подготовительного этапа.
11. Нежелательные реакции при применении таблеток Экзифин® в ходе исследования не зафиксированы ни по оценкам врачей, ни пациентов, что превосходит уровень принятого международного стандарта GMP.

Список литературы

1. Марьясис Х.Д. Микозы стоп в условиях производства. Кемерово, 1965. 252 с.
2. Сергеев А.Ю. Грибковые заболевания ногтей. 2-е изд. М.: Национальная академия микологии, 2007. 164 с.
3. Медведева Т.В. Онихомикозы. Проблемы медицинской микологии. 2005. Т. 7. № 4. С. 12–18.
4. Соколова Т.В., Гладыко В.В., Малярчук А.П., Газарян О.А. Микозы крупных складок: эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика. М.: ИМСТ ФГБОУ ВПО МГУПП, 2016. 76 с.
5. Рукавишников В.М. Микозы стоп. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ЭликсКом, 2003. 332 с.
6. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Малярчук Т.А. Результаты многоцентрового исследования по изучению поверхностных микозов кожи в регионах Российской Федерации и оценке эффективности их лечения сертаконазолом // Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 5. С. 28–39.
7. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Издательство Панфилова. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. 352 с.
8. Довжанский С.И. Качество жизни — показатель состояния больных хроническими дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. 2001. № 3. С. 12–13.
9. Gupta A. K., Ryder J. E. How to improve cure rates the management of onychomycosis. // *Dermatologic Clinics*. 2003. Vol. 21. P. 499–505.
10. Turner R. R., Testa M. A. Measuring the impact of onychomycosis on patient quality of life // *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2000. № 1. P. 39–53.
11. Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994. Vol. 31. № 3. P. S21–S25.
12. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 275–285.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МИКОЗАМИ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ ПРОФИЛАКТИКА ПОВЕРХНОСТНЫХ МИКОЗОВ

| ЛОКАЛИЗАЦИЯ | КРУПНЫЕ СКЛАДКИ ТЕЛА И ГЛАДКАЯ КОЖА | КОЖА КИСТЕЙ И СТОП, МЕЖПАЛЬЦЕВЫЕ СКЛАДКИ | НОГТЕВЫЕ ПЛАСТИНКИ | ВОЛОСИСТАЯ ЧАСТЬ ГОЛОВЫ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Наиболее вероятная этиология микоза | Грибы рода <i>Candida</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> . | <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes var. interdigitale</i> , Грибы рода <i>Candida</i> . | <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Acremonium</i> , грибы рода <i>Candida</i> (на кистях). | <i>Microsporum canis</i> , <i>M. ferrugineum</i> , <i>M. audouinii</i> ; <i>T. mentagrophytes var. gypseum</i> , <i>T. verrucosum</i> , <i>T. violaceum</i> , <i>T. tonsurans</i> . |
| ДИАГНОЗ* | ДЕРМАТОМИКОЗ ИЛИ КАНДИДОЗ | | ОНИХОМИКОЗ | МИКОЗ ВОЛОСИСТОЙ КОЖИ ГОЛОВЫ (МИКРОСПОРИЯ, ТРИХОФИТИЯ, ФАВУС) |
| * <i>диагноз</i> во всех случаях подтверждается обнаружением возбудителя и, по возможности, его идентификацией до вида. | | | | |
| Лечение (1,2,3) | Экзифин крем 1% – 1 раз в день; при прогрессировании, высыпании везикул, пустул – Экзифин таблетки по 250 мг 1 раз в сутки. Гель Экзифин – при экссудативной форме микоза*. | Экзифин крем 1% – 1 раз в день (при ороговении 2 раза в день). Гель Экзифин – при экссудативной форме микоза*. | Экзифин таблетки – взрослым по 250 мг 1 раз в сутки. Экзифин крем – при дерматомикозе туловища и стоп 1 раз в сутки. | |
| Продолжительность лечения (1,2,3,4) | Таблетки – 1-2 недели Крем – 1-2 недели** Гель – 1 неделя*** | Крем – 1-2 недели**. Гель – 1 неделя***. | Таблетки 4-6 месяцев (определяется периодом отрастания здорового ногтя). Крем при дерматомикозе туловища и стоп – 1-2 недели**. | Таблетки – 4 недели. Крем – 1-2 недели (4). |
| Профилактика микозов | 1. Выявление нарушения толерантности к глюкозе и других эндокринопатий (для кандидоза). 2. Четкое соблюдение дозировок антибиотиков, ГКС, НПВС, других иммунодепрессантов при лечении соответствующих заболеваний. 3. Соблюдение гигиенического режима после принятия душа (вытирать кожу насухо). | 1. Средства защиты кожи кистей в условиях вредного производства и частых контактах с бытовой химией. 2. Дезинфекция обуви. 3. Соблюдение гигиенического режима после принятия душа (вытирать кожу насухо). 4. Экзифин крем 1% – для профилактики рецидивов микозов стоп – 2-3 курса по 2 недели с перерывом 7 дней. 5. Своевременное выявление заболевания у членов семьи. | | 1. Отлов бродячих животных, исключить контакт этих животных с детьми. 2. Ветеринарный контроль сельскохозяйственных животных. 3. Истребление мышевидных грызунов. 4. Регулярные осмотры детей в школах и детских садах (для антропонозных форм микроспории и трихофитии). 5. Своевременное выявление заболевания у членов семьи (для антропонозной трихофитии). |

Подготовлено Яковлевым А.Б. Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ

*на основании проведенного наблюдения пациентов с различными формами микозов

** Длительность проводимого лечения зависит от показания и тяжести течения заболевания.

*** В том случае если через 2 недели лечения не отмечается признаков улучшения, следует уточнить диагноз

1. Инструкция по применению препарата Экзифин таблетки http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad71f51a-3a26-431a-8c8a-5bff1881b33d&t= Дата обращения 01.05.2018

2. Инструкция по применению препарата Экзифин крем http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=796ce206-584c-44e6-8ab8-627bea78a116&t= Дата обращения 01.05.2018

3. Инструкция по применению препарата Экзифин гель https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=45bf47a2-cd11-4284-ac70-5c91376ab896&t= Дата обращения 01.05.2018

4. Яковлев А.Б. Микроспория, трихофития, фавус: пособие для врачей. – М.: Новик, 2013. – С. 94

Полную информацию о препарате вы можете получить в ООО «Др. Редди`с Лабораторис», 115035, Москва, Овчинниковская набережная, 20, стр.1

www.drreddys.ru

Реклама. Вниманию специалистов здравоохранения.

Вопросы эффективной терапии рубцовых деформаций

А. Г. Стенько, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, зав. отделением дерматологии и косметологии²

А. М. Талыбова, к.м.н., доцент¹

А. А. Коваленко, врач-ординатор¹

А. Е. Стрекозова, врач-ординатор¹

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

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

Effective therapy for cicatricial deformities

A. G. Stenko, A. M. Talybova, A. A. Kovalenko, A. E. Strekozova

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

Резюме

Рубцовые деформации кожи могут неблагоприятно сказываться на физическом, психическом и социальном благополучии пациента. Общие методы лечения для устранения рубцовых деформаций кожи включают наружные средства, химический пилинг, механическую шлифовку, лазерную шлифовку, инъекционные методики, физиотерапевтические методы, хирургическое иссечение. Приоритетным направлением является поиск комбинированных методов лечения. Методы фореаза востребованы при коррекции рубцовых деформаций, когда изменение структур дермы и гиподермы значительно снижают проникновение топических лекарственных препаратов и позволяют достигать большего терапевтического эффекта.

Ключевые слова: рубцовые деформации, RF-микроигольчатая терапия, фармафорез биологического препарата на основе плаценты.

Summary

Scars can adversely affect the physical, mental and social well-being of the patient. Common treatments for scar removal include external treatments, chemical peels, mechanical resurfacing, laser resurfacing, injection techniques, physiotherapy, and surgical excision. The search for combined treatment methods is an urgent and priority direction. Methods of phoresis are in demand in the correction of scars, when changes in the structures of the dermis and hypoderm significantly reduce the penetration of topical drugs and allow to achieve a greater therapeutic effect.

Key words: scars, RF-microneedle therapy, placenta-based biopharmaceutical pharmacophoresis.

Введение

Рубец (или рубцовое поражение кожи) представляет собой соединительноканную структуру, возникшую в месте повреждения кожи различными травмирующими факторами и направленную на поддержание гомеостаза организма. Рубцы возникают в результате оперативных вмешательств и воздействия различных повреждающих факторов (механического, термического или химического воздействия; ионизирующего излучения; глубокого деструктивного воспаления и т. д.), при этом именно глубокое повреждение кожи (ниже уровня базальной мембраны) приводит к образованию рубцовой ткани.

Наиболее распространенной классификацией рубцовых деформаций является подразделение их в зависимости от типа образования коллагена, что позволяет выделять нормотрофические, гипертрофические, атрофические рубцы и довольно специфическую группу келоидных рубцов [1].

Лечение рубцов — одна из труднейших задач эстетической медицины. Это объясняется и сложностями в выборе адекватного метода лечения и прогнозировании длительности терапии, и необходимостью учитывать индивидуальные особенности организма пациента. Каждый метод имеет достоинства и недостатки, но наилучшего результата можно добиться, используя комплексное лечение.

Большинство исследователей и практических врачей, которые непосредственно занимаются проблемой коррекции атрофических рубцовых деформаций, сходятся во мнении, что только комплексная терапия позволяет получать оптимальный эстетический эффект, при этом одним из важных моментов является выбор наиболее подходящего алгоритма лечения в каждом конкретном случае, что подразумевает индивидуальный подход с учетом триггерных факторов и особенностей клинической симптоматики. Все методы коррекции АР можно условно разделить на три группы (табл. 1).

На сегодняшний день одними из самых эффективных методов коррекции рубцовых деформаций являются методы лазерной терапии [2]. Патогенетическим обоснованием применения различных лазерных технологий при данной патологии являются клинические эффекты, вызываемые лазерным излучением. При этом, безусловно, учитывается длина волны ЛЛ, которая не только определяет глубину воздействия, но и, в соответствии с целевыми хромофорами, обеспечивает определенные физиологические эффекты. Одним из основных моментов использования лазерных технологий для коррекции рубцовых деформаций является вопрос частоты рецидивов патологического процесса. Так, по данным ряда авторов, после моноиспользования лазеров частота рецидивов может достигать до 100%, после применения импульсного ЛЛ — 39–92%, после применения аргонного ЛЛ — 45–93%, после использования Nd-YAG — 53–100%. [3] Для сниже-

Таблица 1
Основные терапевтические мероприятия при рубцах

| Терапевтические | Физиотерапевтические | Хирургические |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лекарственная терапия | Форез (ультрафонофорез) | Иссечение |
| Плазмолифтинг | Микротоковая терапия, УЗ-терапия, Букки-терапия, УВЧ-терапия | Иссечение с использованием пластики местными тканями |
| Филлеры, гиалуроновая кислота | Светотерапия (высокоинтенсивная лазерная терапия, IPL-терапия, ФДТ, низкоинтенсивная лазерная терапия) | Иссечение с использованием различных лоскутов (свободного кожного, лоскута на ножке с хаотичным кровоснабжением, на сосудистой ножке, реваскуляризированного) |
| Дермабразия | RF-микроиглы | |
| Химический пилинг | Криотерапия | |
| Комбинированные и сочетанные методики | | |

ния частоты рецидивов и повышения эффективности лечения ведутся поиск методов и разработка комбинированных протоколов воздействия для каждого вида рубцовых деформаций кожи. В этом плане перспективным можно считать RF-микроигловую терапию, данные об эффективности которой уже имеются при инволютивных изменениях, рубцах постакне [4, 5].

Например, С. Г. Течиева и соавт. показали в своем исследовании, что комбинированное использование селективной лазеротерапии в методе фракционного фототермолиза и фармафореза препарата экстракта плаценты эффективно при всех видах атрофических рубцовых деформаций, в то время как высокоинтенсивная селективная лазеротерапия достаточно эффективна в виде моновоздействий у пациентов с посттравматическими атрофическими рубцами и недостаточно эффективна при гормонально-зависимых рубцах. Фармафорез препарата экстракта плаценты обладает достаточно хорошей эффективностью при гормонально зависимых рубцовых деформациях, но недостаточно эффективен при посттравматических атрофических рубцах [6].

На сегодняшний день для введения лекарственных средств используют следующие факторы: электромагнитное поле (электрофорез, фармафорез), магнитное поле (магнитофорез), лазерное излучение (фотофорез), ультразвук (ультрафонофорез). В основе механизма действия методов фореза лежит не только местное воздействие самим физическим фактором и лекарственным препаратом, но и реакция организма на оказываемое физиовоздействие через механизмы нейрорефлекторной и гуморальной регуляции [7].

Для проведения методов фореза все потенциальные лекарственные средства проходят обязательное физико-химическое исследование на предмет устойчивости препарата при воздействии физиотерапевтического фактора, а также для отработки оптимальных параметров воздействия, при которых вещество не разрушается и не теряет фармакологических эффектов [8].

Основным физическим фактором, используемым в методе фореза, является электромагнитное поле. В ряде случаев при непереносимости лекарственного средства или наличии противопоказаний для тепловых процедур — это единственная возможность его топического применения. В методе электрофореза используются лекарственные средства, устойчивые при воздействии электрического поля и обладающие свойствами электролитической диссоциации. Развитие медицинской науки позволяет научно обоснованно использовать более сотни лекарственных средств для проведения электрофореза. Помимо терапевтических эффектов самого препарата, данный метод обладает противовоспалительным, бактерицидным, десенсибилизирующим, репаративным, трофическим и другими физиологическими эффектами.

При рубцовых деформациях в основном при гипертрофических и келоидных рубцах с успехом применяется электрофорез препаратов с ферментативной активностью (гиалуронидаза, коллагеназы), а также кортикостероидами (гидрокортизон, дексаметозан) [9]. Патогенетическая обоснованность использования ферментов в методе электрофореза основывается на многочисленных исследованиях по эффективности применения данных сочетан-

ных методов и касается в основном раннего этапа формирования рубцовой деформации. Лечение рекомендуется начинать со средств с гиалуронидазной активностью, поскольку при эпителизации раневого дефекта и в раннем этапе образовании рубца в нем преимущественно определяются гликозаминогликаны. Поэтому использование ферментативных препаратов способствует уменьшению количества кислых полисахаридов и улучшению процессов микроциркуляции, что лежит в основе купирования избыточного образования коллагена. При сформированном рубце целесообразно использование электрофореза с коллагеназами с целью нормализации коллаген образования и разрушения избытка его.

В последние годы активно используется введение лекарственных препаратов с помощью ультразвуковой волны — метод ультрафонофореза. В исследованиях доказано, что под воздействием ультразвука значительно повышается адсорбционная возможность эпидермально-дермальных слоев кожи, что обуславливает не только большее количество вводимого препарата, но и его более глубокое проникновение. Однако необходимо помнить, что под действием УЗ может в значительной степени меняться фармакодинамика лекарственных препаратов, поэтому обязательным условием является физико-химическое исследование на предмет устойчивости, и, как следствие, далеко не все препараты могут вводиться с помощью ультразвука. Терапевтический эффект ультрафонофореза обуславливается следующими моментами: форетической активностью самого ультразвука — так, на частоте 880 кГц препарат поступает

в ткани значительно в большей степени, чем при воздействии на 2640 кГц; параметрами воздействия — при непрерывном режиме интенсивность больше, чем при импульсном; лабильная методика проведения процедур также повышает эффективность. При рубцовых деформациях (гипертрофические и келоидные) доказана эффективность ультрафонофореза гидрокортизона, хороший эффект отмечен и при озвучивании патологического очага после предварительного обкалывания кортикостероидами [10].

Сравнительно молодым методом лекарственного фореа является фотофорез или лазерофорез, для проведения которого в современной дерматологии и косметологии успешно применяются красный (0,63 нм) и инфракрасный (0,89 нм) участки спектра лазерного излучения, которые обладают обширным диапазоном лечебных качеств [11]. Под воздействием лазерного излучения увеличивается транспортировка кислорода в ткани и отмечается стимуляция протеолитических процессов. В совокупности с вводимым в методе фотофореза лекарственным препаратом с его физиологическими эффектами ЛИ способствует стабилизации состояния клеточных мембран и вызывает антиоксидантный эффект. Данное обстоятельство позволило теоретически обосновать и с успехом применять фотофорез 5-фторурацила, гидрокортизона в комплексном лечении преимущественно гипертрофических рубцов [9].

Фармафорез — это инновационная разновидность лекарственного электрофореза. В основе методики лежат физиологические эффекты, вызываемые сочетанным действием на ткани импульсного низкоэнергетического электромагнитного поля сложной структуры и лекарственного препарата. Физико-химической основой при взаимодействии данного фактора и лекарственного средства является электролитическая диссоциация, на долю которой приходится до 90%, остальной препарат поступает в ткани за счет электроосмоса и простой диффузии. В методе фармафореза лекарственное вещество может доставляться на глубину до 10–12 см. Как и при других методах фореа происходят депонирование лекарственного препарата в тка-

нях и усиленное его проникновение через протоки потовых и сальных желез, а также межэпителиальные поры.

Противопоказания к применению электродного фармафореза и RF-микроигл минимальны, при этом следует отметить, что даже онкологические заболевания не являются противопоказанием, если при этом не противопоказан сам лекарственный препарат.

Материал и методы

Под наблюдением находились 78 пациентов с атрофическими рубцами (АР) кожи, которым проводили комплекс терапевтических мероприятий, RF-микроигльчатую терапию и фармафорез биологического препарата на основе плаценты. Среди пациентов преобладали женщины — 61,5%, мужчин соответственно было 38,5%. Средний возраст пациентов составил $35,2 \pm 4,9$ года. Длительность существования рубцов была следующей: до 1 года — 32,1% (25 пациентов), от 1 года до 3 лет — 52,5% (41 пациент), более 3 лет — 15,4% (12 пациентов). В зависимости от этиологии АР пациенты были распределены на две подгруппы: 1А — гормонозависимые рубцы, 1В — посттравматические рубцы.

Фракционная микроигльчатая радиочастотная терапия осуществляется с помощью высокочастотного электрохирургического аппарата, предназначенного для малоинвазивной фракционной биполярной RF-терапии, в смешанном режиме 2 Вт \pm 20% при выходной частоте 2 МГц \pm 10%, интенсивности 7–9, времени 200 мс посредством введения 25 игл на заданную глубину. Пациентам проводили фармафорез с препаратом, полученным на основе гидролизата плаценты человека. В состав препарата входят: клеточные факторы роста EGF, HGF, TGF- β , FGF, IGF-1, NGF; интерлейкины (IL-1, -6, -8, -12); 18 аминокислот; низкомолекулярные пептиды; около 100 ферментов (включая ферменты антиоксидантной защиты); витамины С, Е, D, В₁, В₂, РР; свыше 40 минералов (в том числе сера, цинк, кобальт и фосфор). Воздействие осуществляли аппаратом для электродного трансдермального введения лекарственных веществ Farma Trans Epidermal Barrier Physio

(Farma T. E. V. Medical, Россия; рег. уд. № ФС32012/12945 от 25.09.2012). Данный аппарат генерирует переменное электрическое поле, модулированное по частоте и амплитуде, и (или) их комбинации. Такое воздействие на кожу значительно повышает проницаемость эпидермального слоя за счет открытия ионных каналов клеток, что способствует большому количеству препарата проникать в более глубокие слои кожи.

В работе для оценки клинических симптомов был адаптирован дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС), который оценивался до и после терапевтического комплекса. Основными показателями эффективности терапии при АР являлись восстановление структуры кожи и подкожной клетчатки, улучшение микрорельефа и регресс клинических симптомов. Индекс ДИШС включал оценку следующих клинических симптомов АР:

- степень западения ткани: пятно (уровень окружающей ткани) — 1 балл, минус ткань — 3 балла;
- размер: до 0,5 см — 1 балл, до 1,0 см — 2 балла, более 1,0 см — 3 балла;
- микрорельеф: гладкий — 1 балл, морщинистый — 2 балла, в виде папиросной бумаги — 3 балла;
- цвет: розовато-красный — 1 балл, синюшный 2 балла, белый — 3 балла;
- тест на растяжение: возможно провести — 1 балл, невозможно провести — 3 балла;
- телеангиоэктазии: нет — 0 баллов, есть — 3 балла;
- вовлечение в процесс подлежащих тканей: нет — 0 баллов, есть — 3 балла;
- зуд (болезненность): слабо выражен — 1 балл, умеренно выражен — 2 балла, сильно выражен — 3 балла.

В соответствие со значениями до и после терапии индекса ДИШС (его редукция) эффективность терапевтического комплекса оценивалась следующим образом: значительное улучшение — снижение индекса более чем на 80%; улучшение — снижение индекса на 79–50%; незначительное улучшение — снижение индексов на 49–30%; без эффекта — снижение индекса менее чем на 29%; ухуд-

шение — сохранение отрицательной динамики или дальнейшее прогрессирование процесса.

Ультразвуковое сканирование проводилось при помощи цифровой системы ультразвуковой визуализации Skinscanner DUB (Taberna Pro Medicum, Германия). Сканирование проводили линейным датчиком (аппликатором) на частоте 22 МГц. В качестве контактной среды для обеспечения проводимости для ультразвука использовался ультразвуковой гель. Использование частот 22 МГц позволило визуализировать эпидермис и дерму. Измерение акустической плотности эпидермиса и дермы осуществляли в области расположения рубца, а также измеряли акустическую плотность эпидермиса и дермы в области расположения рубца непосредственно после завершения лечебного курса.

Результаты исследования

После применения комбинированной методики RF-микроигл и фармафореза биологического препарата на основе плаценты у пациентов подгрупп 1А и 1В отмечалась выраженная положительная динамика в отношении всех клинических симптомов, то есть разработанный метод был одинаково эффективен и при гормонозависимых рубцах, и при посттравматических. Так, отмечалась выраженная положительная динамика в отношении западения ткани, которое уменьшилось более чем на 78%, размер очагов уменьшился в среднем на 75%, микрорельеф улучшился на 84%, цвет выровнялся и приближался к нормальной окраске, тест на растяжение был положительным у 89% пациентов, количество телеангиоэктазий значительно уменьшилось (редукция на 83%), зуд и болезненность отсутствовали (рис. 1).

В исходном состоянии индекс ДИШС в подгруппе 1А составил 17,8 балла [Q1 = 15,9; Q3 = 19,7], в подгруппе 1В — 16,9 балла [Q1 = 15,9; Q3 = 17,9]. После комбинированного метода снижение суммарного значения индекса ДИШС в подгруппе 1А составило 78,1% — 3,9 [Q1 = 2,6; Q3 = 5,2] балла ($p < 0,01$), в группе 1В — 81,7% — 3,1 [Q1 = 2,3; Q3 = 3,9] балла ($p < 0,01$).

В соответствии с динамикой

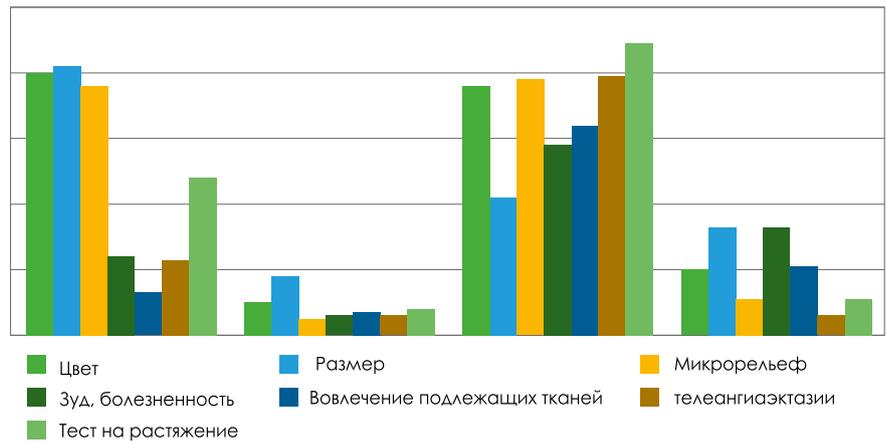


Рисунок 1. Динамика показателей, составляющих индекс ДИШС (баллы) у пациентов с атрофическими рубцами (подгруппы 1А и 1В) под влиянием комбинированного метода.

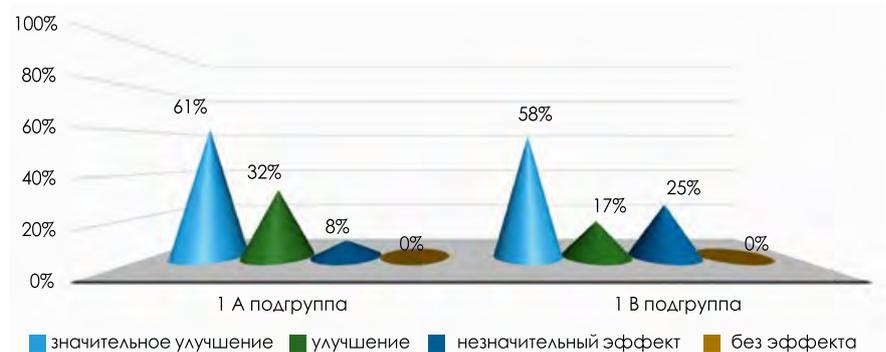


Рисунок 2. Сравнительные данные терапевтической эффективности (индекс GSS, %) у пациентов с атрофическими рубцами.

ДИШС рассчитывался индекс глобальной терапевтической эффективности GSS, который отражает количество пациентов (в процентном соотношении) с достигнутым значимым клиническим эффектом. Из 13 пациентов подгруппы 1А значительное улучшение отмечалось у 8 (61,3%), улучшение — у 4 (30,8%) и незначительное улучшение — у 1 (7,7%) пациента. Из 12 пациентов в подгруппе 1В у 7 (58,3%) было отмечено значительное улучшение, у 2 (16,7%) констатировано улучшение и у 3 (25,0%) пациентов — незначительное улучшение. Таким образом, тенденция в отношении положительных результатов отмечалась у всех пациентов, при этом GSS в подгруппе 1А составил 92,3%, в подгруппе 1В — 75,0% (рис. 2).

До проведения эстетической коррекции распределение эхосигналов в дерме равномерное, дифференциация на слои отсутствовала. Отмечалось повышение эхогенности дермы (соединительная ткань).

В глубоких отделах дермы имеется гиперэхогенный тяж. Контур поверхности эпидермиса визуализировался как неровный, местами прерывистый. Отграничение эпидермиса от дермы было четким. Распределение эхосигналов в дерме неравномерное, дифференциация на слои отсутствует. Отмечалось повышение эхогенности дермы — соединительная ткань. Отграничение дермы от ПЖК было четким (рис. 3).

После комбинированного метода наиболее информативными в данном исследовании были показатель акустической плотности рубца и окружающих тканей и динамика уменьшения линейных размеров и объема рубца в процессе лечения. В ходе коррекции рубцов наблюдалось значительное снижение акустической плотности рубцовой ткани. Толщина дермы в месте расположения рубцов после лечения увеличивалась при атрофических рубцах вне зависимости от этиологии АР. Контур поверхности эпидермиса становился достаточно

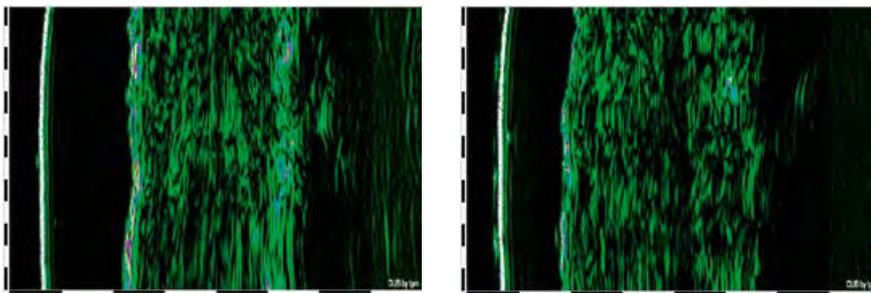


Рисунок 3. Пример сканограмм атрофического рубца (гормонально зависимого генеза, подгруппа 1А) до и после комбинированного метода.

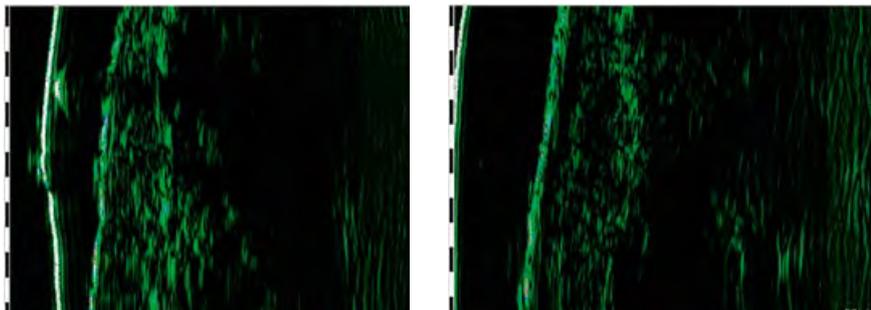


Рисунок 4. Пример сканограмм атрофического рубца (посттравматического генеза, подгруппа 1В) до и после комбинированного применения селективной лазеротерапии и фармафореза препарата на основе экстракта плаценты.

Таблица 2
Данные УЗ-сканирования очагов атрофических рубцовых деформаций до и после применения комбинированного метода

| | Толщина | мкм | Акустическая плотность | Дж/м ³ |
|--------------------------|---------------|----------------|------------------------|-------------------|
| | До | После | До | После |
| Эпидермис (подгруппа 1А) | 58,6 ± 4,3 | 67,1 ± 1,4* | 152,8 ± 4,5 | 53,3 ± 5,6** |
| Дерма (подгруппа 1А) | 3230,5 ± 15,6 | 3720,4 ± 18,2* | 12,4 ± 0,8 | 8,5 ± 0,7** |
| Эпидермис (подгруппа 1В) | 57,3 ± 3,8 | 64,9 ± 1,5* | 149,9 ± 3,7 | 55,4 ± 4,2** |
| Дерма (подгруппа 1В) | 3198,8 ± 14,8 | 3688,4 ± 21,3* | 13,1 ± 0,6 | 8,8 ± 0,6** |

Примечание: Р — сравнение с исходом по критерию Стьюдента; * — $p < 0,01$ и по критерию Фишера; ** — $p < 0,05$.

ровным. Отграничение эпидермиса от дермы было четким. Распределение эхосигналов в дерме равномерное, дифференциация на слои отсутствовала. Толщина дермы увеличилась. Отмечалось снижение эхогенности дермы (12→8), что может свидетельствовать о частичном рассасывании рубца. Отграничение дермы от ПЖК было четким (рис. 4).

Таким образом, с помощью метода ультразвуковой сонографии было установлено, что в результате комбинированной коррекции АР наблюдается значительное снижение акустической плотности рубцовой ткани. В соответ-

ствии с Ванкуверовской шкалой у всех пациентов результат был расценен как «отличный»: снижение акустической плотности рубцовой ткани на 75% и более. При этом толщина дермы в месте расположения рубцов после лечения изменялась однонаправленно: отмечалось ее увеличение при атрофических рубцах (табл. 2).

Выводы

1. Комбинированное применение RF-микроигл и фармафореза биологического препарата на основе плаценты у пациентов с гормонально зависимыми и посттравма-

тическими атрофическими рубцами вызывает более выраженный эффект, что подтверждается улучшением клинической картины и сопровождается редукцией индекса шкалы симптомов ДИШС на 78,1 и 81,7% по сравнению с селективной лазеротерапией — 22,5 и 63,0% и фармафорезом экстракта плаценты — 63,4 и 25,3% соответственно.

2. Использование комбинированного метода в коррекции атрофических рубцов различной этиологии способствует восстановлению эпидермально-дермальных и гиподермальных структур кожи, что сопровождается увеличением толщины эпидермиса в 1,4, дермы — в 1,7, гиподермы — в 1,6, акустической плотности тканей — в 1,8 раза и соответствует улучшению ультразвуковой картины на 75% по Ванкуверовской шкале.

Список литературы

1. Grossman K. L. Facial scars // *Clin. Plast. Surg.*— 2000.—Vol. 27, N4.—P. 627–642.
2. Круглова А. С., Шептий О. В. Абляционная шлифовка кожи с помощью CO₂-лазера: преимущества метода и техника проведения процедур. *Пластическая хирургия*—2013.—№ 1.—С. 124–128.
3. Berman V., Bielew H. C. Adjunct therapies of surgical management of keloids // *Dermatol. Surg.*— 1996.— Vol. 22.—P. 126–130.
4. Аленичев А. Ю., Круглова А. С., Федоров С. М., Шарыпова И. В. // Оценка эффективности применения микроигля RF-терапии в коррекции инволютивных изменений кожи лица и шеи. *Физиотерапевт.*— 2017.— № 4.—С. 4–13.
5. Аленичев А. Ю., Шарыпова И. В., Эрнандес Е. И. // PRP-терапия в дерматологии и эстетической медицине. В кн.: Новая косметология. Инъекционные методы в косметологии. / Под общей ред. Е. И. Эрнандес. 2-е издание, переработанное и дополненное. Учебное пособие для врачей по специальности «косметология».— М.: Косметика и медицина.— 2018.—С. 430–465.
6. Течиева С. Г., Стенько А. Г., Грищенко С. В. Оценка эффективности применения фореза экстракта плаценты и лазеротерапии при атрофических рубцовых деформациях. // *Физиотерапевт.*—2016.—№ 3.—С. 12–16.
7. Боголюбов В. М., Пономаренко Г. Н. *Общая физиотерапия.*— М.— 1999.— 390 с.
8. Поткаев Н. Н., Круглова А. С. *Лазер в дерматологии и косметологии.*— Москва.— Capital Press-2015.— 289 с.
9. Круглова А. С., Течиева С. Г., Стенько А. Г., Шматова А. А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций. *Клиническая дерматология и венерология.*— 2014.— № 5.—С. 105–117.
10. Куприн П. Е. Коррекция кожных рубцов // *Пластическая хирургия реконструктивная и эстетическая хирургия.*— СПб.: Медицина, 1998.—С. 724–731.
11. *Лазеро-светолечение: Т. 1 / Под ред. Дэвида Дж. Голдберга; пер. с англ. под общей редакцией В. А. Виссарионова.*— М.: ООО «Рид Элсивер».— 2010.— 187 с.

Для цитирования. Стенько А. Г., Талыбова А. М., Стрекозова А. Е. Вопросы эффективной терапии рубцовых деформаций // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология».*— 2019.— Т. 2.— 26 (401).— С. 62–66.



Актуальные рекомендации по применению многокомпонентного препарата в дерматологии

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой¹

Д. В. Федоров, м.н.с. лаборатории патологии кожи²

А. Г. Стенько, д.м.н., член-корр. РАЕН, проф. кафедры³, зав. отделением⁴

Н. В. Грязева, к.м.н., доцент кафедры¹

А. Б. Яковлев, к.м.н., доцент кафедры¹

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

²НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, г. Москва

³Кафедра эстетической медицины ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

⁴Отделение косметологии ОАО «Институт пластической хирургии и косметологии», г. Москва

Actual recommendations for multicomponent drug use in dermatology

L. S. Kruglova, D. V. Fyodorov, A. G. Stenko, N. V. Gryazev, A. B. Yakovlev

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, National Scientific Centre for Children's Health, People's Friendship University of Russia, Institute of Plastic Surgery and Cosmetology; Moscow, Russia

Резюме

Многoletний опыт применения фиксированных комбинаций топических глюкокортикостероидов в дерматологии сегодня представляется обоснованным не только теоретически (патогенез иммуновоспалительных и инфекционных дерматозов), но и с позиции оптимизации терапевтических мероприятий у данной категории пациентов. С этой позиции инновационный комбинированный препарат Тетрадерм® можно расценивать как препарат выбора при дерматозах сочетанной этиологии. В его состав входят высокоэффективные компоненты, которые позволяют воздействовать на воспалительный компонент, инфекцию и трофику тканей в очагах поражения. Компоненты препарата показывают благоприятный профиль антибактериальной и антимикотической активности. Высокопотентный кортикостероид позволяет эффективно купировать воспаление. Перспективы применения препарата имеют при различных дерматозах сочетанной этиологии (атопический дерматит, экзема), в клинических ситуациях, когда микозы или пиодермии имеют признаки экзematизации процесса, высыпания в крупных складках, пузырьные дерматозы и дискератозы.

Ключевые слова: дерматозы сочетанной этиологии, пиодермии, микозы, комбинированный препарат, Тетрадерм®.

Summary

Many years of experience in using fixed combinations of topical glucocorticosteroids in dermatology today seem to be justified not only theoretically (the pathogenesis of immuno-inflammatory and infectious dermatoses), but also from the perspective of optimizing therapeutic measures in this category of patients. From this position, the innovative combination drug Tetraderm® can be regarded as the drug of choice for dermatoses of combined etiology. The composition of the drug includes highly effective components that allow you to affect the inflammatory component, infection and trophic tissue in the lesions. The components of the drug show a favorable profile of antibacterial and antimycotic activity. Highly potent corticosteroid can effectively stop inflammation. The drug has prospects for use in various dermatoses of combined etiology (atopic dermatitis, eczema), in clinical situations when mycoses or pyoderma have signs of eczematization of the process, rashes in large folds, cystic dermatoses and diskeratoses.

Key words: dermatoses of combined etiology, pyoderma, mycoses, combined preparation, Tetraderm®.

Актуальность проблемы

Анализ современной литературы свидетельствует об отсутствии снижения заболеваемости пиодермиями, в то же время увеличивается этиологическая значимость бактериальной и грибковой флоры в патогенезе хронических дерматозов [1]. Это связано прежде всего с тем, что в этиологии многих заболеваний кожи бактерии и грибы выступают в качестве этиологического агента — если не возбудителя, то очень важного фактора в патогенезе. Структура дерматозов сочетанной этиологии, по данным ряда авторов, выглядит следующим

образом: бактерии и (или) грибы являются первичной этиологической причиной у 25% больных дерматозами смешанной этиологии, присоединение вторичной микстинфекции отмечается у 56% больных смешанными дерматозами; бактерии и грибы — триггеры, провоцирующие обострение хронических дерматозов (19% больных) [2].

Комбинированные топические препараты (кортикостероид + антибиотик + антимикотик) занимают важное место в терапевтических мероприятиях кожных болезней, при этом клинические ситуации, при которых они показаны, очень многообразны.

Прежде всего, комбинированные препараты с кортикостероидами используются при дерматозах смешанной природы, которые условно можно разделить на две группы:

- стероидчувствительные дерматозы с потенциально возможным вторичным инфицированием;
- инфекционные дерматозы с возможным развитием аллергической реакции или микстинфекции.

Факторы, способствующие развитию вторично инфицированных состояний при стероидчувствительных дерматозах, включают: патогенез са-

Таблица 1

Терапевтический индекс (ТИХ) топических глюкокортикостероидных препаратов

| Препарат | ГК | ТРИ | БМВ | ГКБ | КП | МПА | ММФ |
|------------------------------------|----|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Вазоконстрикция | 4 | 8 | 8 | 8 | 12 | 8 | 8 |
| Сравнительная эффективность при АД | 5 | 10 | 10 | 10 | 15 | 10 | 10 |
| Общая оценка эффективности (Э) | 9 | 18 | 18 | 18 | 27 | 18 | 18 |
| Атрофия кожи | 6 | 12 | 12 | 6 | 12 | 6 | 6 |
| Влияние на системный баланс ГКС | 2 | 4 | 2 | 2 | 4 | 2 | 2 |
| Аллергический потенциал | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Общая оценка безопасности (Б) | 9 | 17 | 15 | 9 | 17 | 9 | 9 |
| Терапевтический индекс (Э/Б) | 1 | 1,06 | 1,2 | 2,0 | 1,5 | 2 | 2 |

Примечание: ГК — гидрокортизон, ТРИ — триамсинолон, БМВ — бетаметазона валерат, ГКБ — гидрокортизона бутират, КП — клобетазола пропионат, МПА — метилпреднизолона ацепонат, ММФ — мометазона фуруат.

мого дерматоза (нарушение барьерной функции, девиация во врожденной и адаптивной иммунной системах кожи, воспалительный процесс), применение иммуносупрессивных препаратов для терапии, входные ворота для инфекции (эксориации, ксероз и многое другое) [3].

В свою очередь пиодермии и микозы в определенных локализациях (складки, места с повышенной склонностью к мацерации) у лиц с сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет, сосудистые заболевания, метаболические нарушения), а также на фоне нерационально подобранной терапии (несоответствие лекарственной формы препарата и локализации или остроты процесса), при сенсibilизации к компонентам топического средства могут сопровождаться аллергическими реакциями и приводить к развитию патологического процесса у же сочетанной этиологии [4].

Наиболее часто показаниями к назначению комбинированных кортикостероидов являются следующие нозологии: экзема, атопический дерматит, пиодермии, микозы, а также смешанные поражения или осложненные вторичной инфекцией воспалительные и аллергические заболевания. В большинстве случаев практический врач назначает комбинированный препарат эмпирически, лишь предполагая причину дерматоза, так как посевы на микрофлору и чувствительность к антибиотикам и антимикотикам занимают длительное время и не всегда помогают выявить возбудителя. Поэтому очень важными аспектами являются высокая эффек-

тивность препарата как в отношении воспаления, так и инфекционного агента, и безопасность.

Комбинированные с кортикостероидами препараты

Тетрадерм® (Tetraderm) — крем для наружного применения. АТХ-классификация: D07XC03 мометазон в комбинации с другими препаратами. Фармакологическая группа: антибиотик-аминогликозид, декспантенол, кортикостероид для местного применения, противогрибковое средство. На сегодняшний день аналоги данного препарата в мире отсутствуют, более того, эти активные вещества в различных сочетаниях никогда не входили в состав фиксированных комбинаций.

Активность препарата Тетрадерм® обусловлена фармакологическими свойствами компонентов, входящих в его состав: мометазона фуруат оказывает противовоспалительное, противозудное, антиэкссудативное антипролиферативное действие, стимулирует апоптоз активированных клеток; гентамицина сульфат оказывает противовоспалительное, противомикробное действие, эконазола нитрат — противовоспалительное, противогрибковое (фунгицидное) действие; декспантенол — противовоспалительное, ранозаживляющее, регенеративное действие. Такая комбинация, безусловно, является инновационной и перспективной в плане применения при широком спектре дерматозов.

Мометазона фуруат — топический стероид с доказанной эффективностью и безопасностью, он оказывает патогенетическое действие и является препа-

ратом выбора в терапии таких стероидчувствительных дерматозов, как атопический дерматит, себорейный дерматит, экзема и многие другие, обеспечивая клиническую эффективность терапии более чем в 90% случаев независимо от диагноза [5]. Мометазона фуруат отличается высоким соотношением показателя «эффективность — безопасность» (табл. 1). Данные клинических исследований свидетельствуют, что даже длительное использование препаратов с мометазоном фуруатом не приводит к атрофии кожи, развитию других нежелательных явлений, он обладает минимальным аллергизирующим потенциалом среди других ТГКС [6]. Препараты мометазона фуруата включены в стандарты оказания медицинской помощи больным дерматозами и в клинические рекомендации РОДВиК [7–9].

В отношении антибактериальной и антимикотической составляющих основными факторами эффективности лекарственных препаратов являются чувствительность к ним микроорганизмов. На сегодняшний день основным патогеном при вторично инфицированных дерматозах и пиодермиях считается золотистый стафилококк *S. aureus* (61,4%), реже встречаются другие возбудители, например стрептококк *S. pyogenes* (25,7%) [10]. Интерес исследователей к стафилококкам и прежде всего к *S. aureus* при разных дерматозах обусловлен существующей проблемой резистентности и сверхрезистентности. Реальностью в дерматологии стали метициллин-резистентные (MRSA) и полирезистентные штаммы стафилококка [11].

В состав Тетрадерма® входит аминогликозид гентамицин. При эмпирическом назначении антибактериальных препаратов врач должен обладать актуальной информацией о чувствительности основных патогенов, чтобы сделать правильный выбор. В исследованиях последних лет (2014, 2016) была показана высокая чувствительность к гентамицину различных бактерий, в том числе и *S. aureus* [12, 13]. Данные о чувствительности к гентамицину штаммов *S. aureus* показывают, что на протяжении последних десятилетий отсутствует отрицательная динамика в отношении резистентности, в частности *S. aureus* (табл. 2).

Наиболее частыми возбудителями дерматофитий являются патогенные грибы *Trichophyton rubrum* (90%) и *Trichophyton mentagrophytes*, var. *Interdigitale*, реже эти заболевания вызываются *Epidermophyton floccosum* и грибами рода *Candida*. При вторично инфицированных дерматозах наиболее часто встречаются грибы рода *Candida* и *Malassezia*. Поэтому при эмпирическом назначении препаратов с антимикотической активностью необходимо, чтобы препарат был эффективен в отношении широкого спектра грибов и, в частности в отношении *Candida* (табл. 3). Эконазол — противогрибковый препарат из группы азолов, синтетическое производное имидазола с преимущественно фунгистатическим действием. Эконазол действует на дерматофитов, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, некоторые грамположительные бактерии. Эконазола нитрат применяется как средство местной терапии дерматофитии и кандидоза кожи, в том числе осложненных вторичной бактериальной инфекцией, разноцветного лишая, эритразмы, а также при вагинальном кандидозе и отомикозах [20].

Еще одно действующее вещество препарата Тетрадерм® — декспантенол 5% — провитамин пантотеновой кислоты (В5), необходимый компонент метаболизма. Клинически доказаны регенерирующее, метаболическое и умеренное противовоспалительное действия декспантенола и высокая его безопасность (GRAS-status: может быть добавлен в пищу), а эффектив-

Таблица 2
Данные о чувствительности к гентамицину штаммов золотистого стафилококка

| Материал для тестирования | Чувствительные штаммы к гентамицину, % |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1152 штамма <i>S. aureus</i> , 7 регионов Франции [14] | 89,0% |
| 898 штаммов <i>S. aureus</i> , г. Москва и Санкт-Петербург [15] | 81,0–94,0% |
| 879 штаммов <i>S. aureus</i> , 12 регионов РФ [16] | 69,3% |
| 294 штамма <i>S. aureus</i> , Литва [17] | 96,4% MIC от 0,25 до 2,00 мг/л |
| 480 штаммов <i>S. aureus</i> , 7 регионов Франции [18] | 95,5% |
| 97 штаммов <i>S. aureus</i> , Китай [19] | 93,8% |

Таблица 3
Данные о чувствительности к эконазолу грибов рода *Candida*

| Материал исследования | Чувствительность штаммов к Эконазолу |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 439 больных ВБК, выделено 593 штамма грибов <i>Candida</i> : <i>C. albicans</i> (70,9%), <i>C. glabrata</i> (18,9%), <i>C. parapsilosis</i> (5,1%) и др. [21] | Чувствительность отмечалась у 94,3–98,5% штаммов; (MIC ≤ 1 мг/л) |
| 93 штамма грибов <i>Candida</i> : <i>C. albicans</i> (62,4%), <i>C. glabrata</i> (26,9%) [22] | Все изоляты были чувствительны: 93,5 и 6,5% были дозозависимыми |
| 200 изолятов грибов <i>Candida</i> из очагов ВБК и с кожи [23] | Для изолятов <i>C. albicans</i> : 0,015–0,250 мг/л; для изолятов <i>C. non-albicans</i> : 0,5–80; 1,0–4,0 и 0,12–4,00 мг/л |
| 100 изолятов грибов <i>Candida</i> из очагов ВБК и с кожи [24] | Все изоляты <i>C. albicans</i> были чувствительны: MIC 0,016–16,000 мг/л |

ность при различных заболеваниях кожи подтверждена в ходе более чем 100 клинических исследований [25, 26]. Основные показания для назначения декспантенола постоянно расширяются и на сегодняшний день включают атопический дерматит, пеленочный дерматит, экзему, а также дерматозы с нарушением барьерной функции с целью восстановления и улучшения репаративных процессов [25, 26].

Результаты исследования

Под наблюдением находилось 75 пациентов с дерматозами сочетанной этиологии. Среди них 41 мужчина и 34 женщины, возраст варьировал в широких пределах (от 18 лет до 79 лет) и в среднем составил 39,2 ± 5,8 года.

У 21 (28%) пациента была диагностирована экзема, у 18 (24%) — атопический дерматит, у 9 (12%) — микозы гладкой кожи с экзematизацией (эпидермофития паховой области, кандидоз кожи, разноцветный лишай), у 8 (10,7%) — себорейный дерматит, у 8 (10,7%) — пузырьные дерматозы с признаками вторичного инфицирования (пузырчатка, буллезный пемфигоид, доброкачественная пузырьчатка

Хейли-Хейли), у 4 (5,3%) — аллергический дерматит, осложненный вторичной инфекцией, у 4 (5,3%) — дискератоз Дарье, у 3 (4,0%) пациентов — пиодермия с экссудацией. Вне зависимости от нозологии пациенты получали топическую терапию в виде крема Тетрадерм® два раза в день на протяжении до 4 недель (длительность курса определялась клинической картиной и была различной в группах пациентов). Если основное заболевание требовало системной терапии, пациенты получали системное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями.

Оценка эффективности проводилась в соответствии с дерматологическим индексом ДИШС: эритема, папулы, пустулы, отек по трехбалльной шкале, где 0 баллов — элементы сыпи отсутствуют; 1 балл — слабо выражены, единичные элементы; 2 балла — умеренно выражены, элементы; 3 балла — сильно выражены, множественные элементы.

После терапии во всех группах отмечалась положительная динамика в отношении клинических симптомов, при этом динамика составила более 90% (см. рис.).

Заключение

Многолетний опыт применения фиксированных комбинаций топических глюкокортикостероидов в дерматологии сегодня представляется обоснованным не только теоретически (патогенез иммуновоспалительных и инфекционных дерматозов), но и с позиции оптимизации терапевтических мероприятий у данной категории пациентов. Понимание ведущей роли таких патогенов, как *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Malassezia spp.* (в том числе в виде микст-инфекции), не только при инфекционных патологиях, но и в патогенезе атопического дерматита и экземы, в качестве факторов вторично инфицированных состояний при различных дерматозах делает обоснованным назначение многокомпонентных топических средств. Важным аспектом наружной терапии кожных болезней является восстановление барьерной функции кожи, чему может способствовать усиление трофики как следствие действия такого компонента, как декспантенол. С этой позиции инновационный комбинированный препарат Тетрадерм® можно расценивать как потенциально универсальный для купирования воспаления, элиминации патогена и восстановления барьерной функции кожи.

Новый отечественный комбинированный препарат Тетрадерм® является актуальным топическим средством для широкого применения в дерматологической практике. В его состав входят высокоэффективные компоненты, которые позволяют воздействовать на воспалительный компонент, инфекцию и трофику тканей в очагах поражения. Компоненты препарата показывают благоприятный профиль антибактериальной и антимикотической активности. Высокопотентный кортикостероид позволяет эффективно купировать воспаление.

Перспективы применения препарата имеют при различных дерматозах сочетанной этиологии, в клинических ситуациях, когда микозы и пиодермии имеют признаки экзематизации процесса, высыпаниях в крупных складках, пузырных дерматозах и дискератозах.

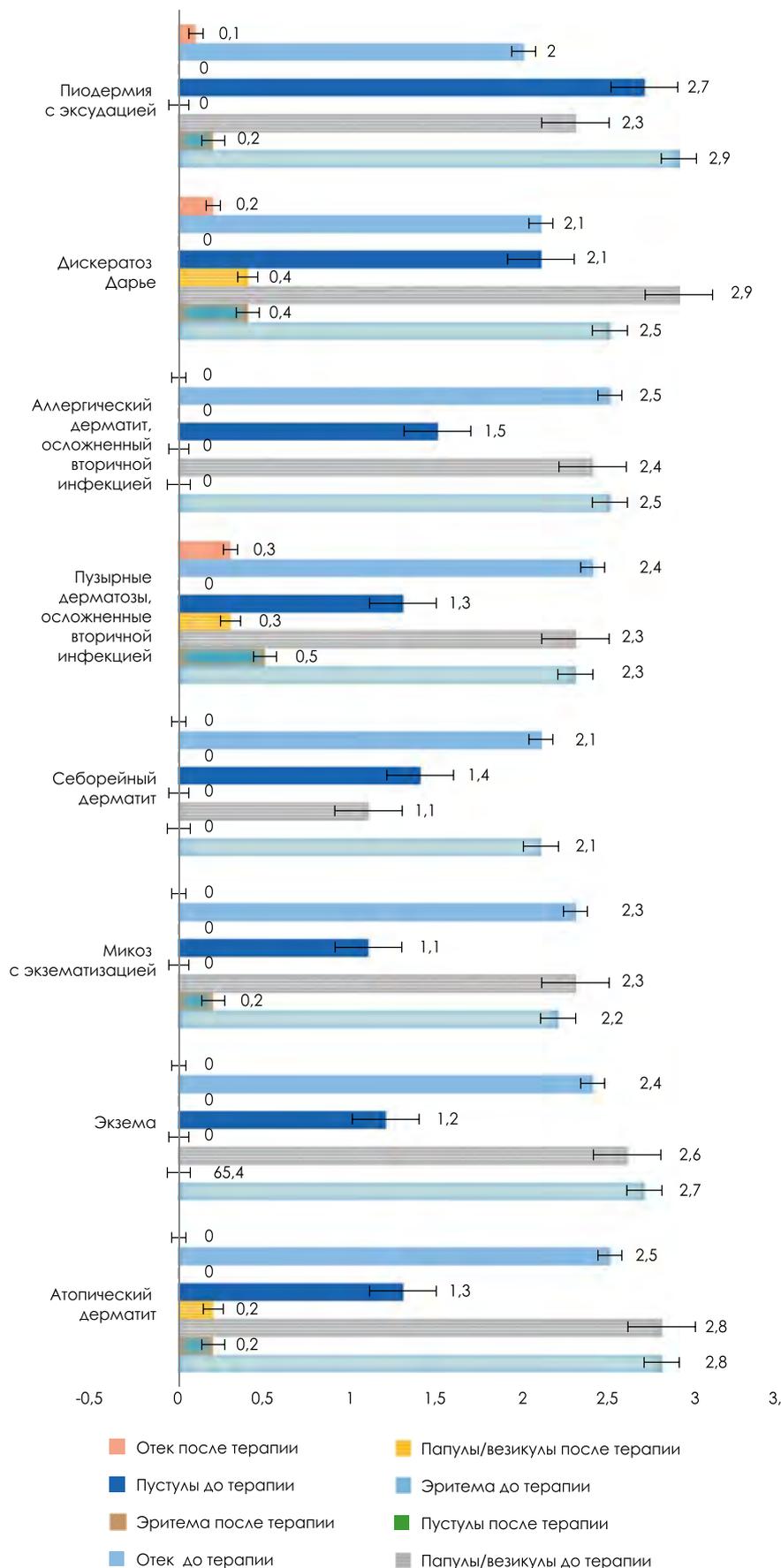


Рисунок 1. Динамика показателей индекса ДИШС.



ТЕТРАДЕРМ®

крем для наружного применения

ЕДИНСТВЕННЫЙ 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

*Больше,
чем лечение!*



ЛАУРЕАТ 2017



* По данным ГРЛС, является единственным зарегистрированным лекарственным средством с комбинацией мометазон + эконазол + гентамицин + декспантенол по состоянию на 15 февраля 2019 года. Производитель: АО "ВЕРТЕКС", 199106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 24 линия, д.27А
Телефон горячей линии 8-800-2000-305
www.vertex.spb.ru
РЕКЛАМА

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ



Список литературы

1. Масюкова С. А., Гладко В. В., Устинов М. В. и др. Бактериальные инфекции кожи и их значение в клинической практике дерматолога // *Consilium medicum*. 2004. — Том 6. — № 3. — С. 180–185.
2. Белоусова Т. А., Горякина М. В. Алгоритм наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии. *Вест дерматол и венерол*. 2011; 5: 138–144.
3. Новиков А. И., Логинова Э. А. Болезни кожи инфекционного и паразитарного происхождения. Руководство для врачей. М.: Медицинская книга, 2001. — 283 с.
4. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний (Под ред. А. Д. Казамбасса, Т. М. Лотти). Изд-во МЕДпресс-информ. — 2009. — 736 с.
5. Короткий Н. Г., Тихомиров А. А., Гамаюнов Б. Н. Сравнительная эффективность Момата (мометазона фууроата) и гидрокортизона 17-бутирата в наружной терапии atopического дерматита у детей. *Русский медицинский журнал*. — 2008. — С. 1183–1186.
6. Томилова А. Ю., Торшхоева Р. М., Геворкян А. К., Вознесенская Н. И. Эффективность и безопасность применения мометазона фууроата при atopическом дерматите у детей // *ПФ*. 2009. № 4. — С. 12–16.
7. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пиодермиями. — Москва. — 2015. — 28 с.
8. Gual A, Pau-Charles I, Abeck D. Topical Corticosteroids in Dermatology: From Chemical Development to Galenic Innovation and Therapeutic Trends. 2015; *J Clin Exp Dermatol Res* 6: 269–72.
9. Chi C. C. et al. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *J EADV* 2017; 31: 761–773.
10. Белькова Ю. А. Фармакоэпидемиологические и микробиологические аспекты оптимизации лечения инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях. Смоленск. — 2004. — Автореф. дисс. канд. мед. наук. — 24 с.
11. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18; 1: CD003261.
12. Кениксфест Ю. В. и соавт. Анализ ретроспективных данных результатов микробиологического обследования больных atopическим дерматитом. *Consilium Medicum*. Дерматология. 2016; 1: 14–19.
13. Das M. C., Biswas A. Screening Antimicrobial Susceptibility of Gentamicin, Vancomycin, Azithromycin, Chloramphenicol and Cefotaxime Against Selected Gram Positive and Gram Negative Bacteria. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*. 2014; (4): 324–331.
14. Moorhouse E., Fenelon L., Hone R., et al. Staphylococcus aureus sensitivity to various antibiotics a national survey in Ireland 1993. *Ir J Med Sci*. 1996; 65 (1): 40–43.
15. Сидоренко С. В., Резван С. П., Грудина С. А. и др. Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге. *Антибиотики и химиотерапия*. 1998. — № 43. — С. 7–25.
16. Стречунский Л. С. и соавт. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 2 (4): 157–163.
17. Kareivienė V, Pavidonis, G. Sinkute, S. Liegiute, G. Gailiene Staphylococcus aureus resistance to antibiotics and spread of phage types *Medicina (Kaunas)*, 42 (2006), pp. 332–339.
18. Bernard P. et al. Antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus strains responsible for community-acquired skin infections. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Jan; 135 (1): 13–9.
19. Yilmaz E. S., Aslantaş Ö. Antimicrobial resistance and underlying mechanisms in Staphylococcus aureus isolates. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2017; 10 (11): 1059–1064.
20. Сергеев А. Ю. и др. Доказательный опыт терапии дерматомикозов сертраконазолом // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. — 2015. — Т. 4. — С. 98–110.
21. Richter S. S., Rudolph P, Galask R. P., Messer S. A. Antifungal Susceptibilities of Candida Species Causing Vulvovaginitis and Epidemiology of Recurrent Cases. *Journal of Clinical Microbiology*. May 2005, p. 2155–2162.
22. Mahmoudabadi A. Z. Antifungal Susceptibility of Candida Species Isolated From Candiduria. *Jundishapur Journal of Microbiology* 6 (1): 24–28.
23. Choukri F., Benderdouche M., Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of Candida spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *Journal de Mycologie Médicale*. — 2014. Volume 24, Issue 4, P. 303–307.
24. Abastabar M., Shokohi T., Rouhi Kord R. In vitro activity of econazole in comparison with three common antifungal agents against clinical Candida strains isolated from superficial infections. *Curr Med Mycol*. 2015 Dec; 1 (4): 7–12.
25. Ebner F., Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3 (6): 427–33.
26. Proksch E. et al. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment*, 2017; 28 (8): 766–773.

Для цитирования. Круглова Л. С., Федоров Д. В., Стенько А. Г., Грязева Н. В., Яковлев А. Б. Актуальные рекомендации по применению многокомпонентного препарата в дерматологии // *Медицинский алфавит*. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — 26 (401). — С. 67–72.



DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-72-75

Принципы диагностики и терапии аногенитального зуда у женщин

Ю. Н. Перламутров, д. м. н., проф., зав. кафедрой, заслуженный врач России
Т. В. Василенко, к. м. н., доцент
К. Б. Ольховская, к. м. н., доцент

Кафедра кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Principles of diagnostics and therapy of anogenital pruritus in women

Yu. N. Perlamutrov, T. V. Vasilenko, K. B. Olkhovskaia

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

Зуд аногенитальной области является серьезной проблемой преимущественно женщин в тот или иной период жизни. Мультифакториальность дерматозов с локализацией в области вульвы и ануса, отсутствие изученности патофизиологии зуда в принципе определяют данную проблему как актуальную. Проведение рациональной дифференциальной диагностики и использование современных средств, способных быстро купировать симптом, позволяют повысить эффективность специализированной медицинской помощи данной категории больных.

Ключевые слова: **аногенитальный зуд, этиология, патофизиология, дифференциальная диагностика, терапия.**

Summary

Anogenital itching is a serious problem for most women at one or another period of life. The multifactorial nature of dermatoses with localization in the vulva and anus, the lack of knowledge of the pathophysiology of itching, in principle, determine the problem of itching in the genital area as a relevant medical problem. Conducting a rational differential diagnosis and the use of modern treatment that can quickly jugulate a symptom will at the present stage increase the effectiveness of specialized medical care for this category of patients.

Key words: **anogenital pruritus, etiology, pathophysiology, differential diagnosis, therapy.**

Введение

Заболевания вульвы относятся к междисциплинарной патологии, решением вопроса которых занимаются врачи различных специальностей: дерматовенерологи, гинекологи, урологи и проктологи. Заболевания аногенитальной области у женщин различны по этиологии и патогенезу, часто сопровождаются выраженной клинической симптоматикой. Одним из самых распространенных симптомов является зуд [1].

Определение зуда был сформулировано более 340 лет назад немецким врачом С. Хафенреффером (S. Hafenreffer): «неприятное ощущение, вызывающее осознанное и рефлекторное желание почесать зудящее место». На основании нейрпатологии зуд подразделяют на зуд с первичным поражением кожи (дерматозы), зуд без первичного поражения кожи (системная и неврологическая патология, психические отклонения), зуд с вторичным поражением кожи (дерматозы, системная и неврологическая патология, психические отклонения) [2]. Зуд может возникать остро или протекать в хронической форме (продолжительность более 6 недель), носить распространенный или локальный характер. Кроме того, зуд может возникнуть в результате сосуществования нескольких заболеваний или быть неопределенного происхождения [3].

Аногенитальный зуд определяется как зуд, локализующийся в области заднего прохода, перианальной области и кожи гениталий. Анальный зуд регистрируется у 1–5 % взрослого населения и чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Частота возникновения зуда вульвы неизвестна, но очевидно, что большинство женщин страдают им в какой-то момент своей жизни, чаще всего в постменопаузе в результате дефицита эстродиола, когда зуд является основным симптомом дистрофии слизистой вульвы. Аногенитальный зуд у женщин является причиной тяжелого и выраженного нарушения качества жизни, преимущественно за счет нарушения сна, так как такой тип зуда увеличивается к вечеру и выражено беспокоит в ночное

время суток. Хронический зуд аногенитальной области в большей степени, чем боль, может влиять на общее состояние пациенток и в экстремальных случаях привести к угрозе возникновения суицидальных мыслей и действий [4–6].

Этиология аногенитального зуда у женщин

Выделяется множество причин развития зуда вульвы и перианальной области. Аногенитальный зуд может быть проявлением как заболеваний кожи и слизистых оболочек, так и системной патологии. Острый аногенитальный зуд преимущественно обусловлен инфекциями урогенитального тракта или развитием простого или аллергического контактного дерматита. Хронический аногенитальный зуд обусловлен папулосквамозными заболеваниями вульвы, первичными воспалительными процессами гениталий, механическим раздражением, злокачественными новообразованиями и (или) может носить психогенный характер [7]. Аногенитальный зуд может быть проявлением: системных заболеваний — сахарного диабета, заболеваний печени, лейкемии, лимфомы, почечной недостаточности, железодефицитной анемии, расстройств соединительной ткани, гипертиреоза, гиповитаминоза и целиакии [8]; патологии аноректальной области — геморроя, анальной трещины, свища, выпадения прямой кишки, анальных папиллом, абсцессов и болезни Крона; опухолевых процессов — себорейного кератоза, ангиокератомы и бовеноидного папулеза; лекарственных реакций; беременности; травм — бритья, ожогов, введения инородных тел; фекальных загрязнений; пищевых приверженностей — употребления кофе, чая, колы, алкоголя, шоколада, помидоров, молока, арахиса, цитрусовых и специй; пояснично-крестцовой радикулопатии [9].

Патофизиология зуда

Несмотря на достижения современной науки, патофизиология

зуда не изучена, что обусловлено субъективной природой симптома, отсутствием специфических нейрофизиологических и молекулярных моделей на животных и ограниченным представлением о медиаторах и индукторах зуда. Гипотезы механизмов развития зуда были сформулированы на основании исследования патофизиологии боли [10].

Наиболее значимыми медиаторами зуда считаются гистамин, ацетилхолин, субстанция P, пептид, связанный с генами кальцитонина (CGRP), опиоидные пептиды, протеазы, брадикинин, серотонин, фактор активации тромбоцитов, нейротрофины, простагландин E и некоторые цитокины (IL-2, IL-6, IL-31, ФНО-α и -β, эозинофильные белки) [11].

Считается, что ощущение зуда и боли является результатом активации сети свободных нервных окончаний C-волокон в эпидермисе. Предполагается, что нервный импульс, который вызывает появление ощущения зуда, передается по той же нейронной связи, что и болевые импульсы: от периферических нервных окончаний в дорсальные рога спинного мозга, через переднюю комиссуру, по спиноталамическому тракту к контралатеральному ламинарному ядру таламуса. Полагают, что таламокортикальный тракт третичных нейронов выступает в качестве «реле» для передачи импульса посредством интеграции ретикулярной активирующей системы таламуса в нескольких областях головного мозга. В ответ возникает желание расчесывать кожу. После почесывания кожный зуд вновь возникает спустя 15–25 минут. Однако в ряде случаев, особенно у пациентов с хроническими дерматозами, ощущение зуда после расчесывания не прекращается, что приводит к эксфолиации [12].

Механизм, посредством которого зуд купируется при расчесывании, достоверно не установлен. Есть предположение, что травматизация кожи приводит к гибели нервных окончаний, которые располагаются поверхностно, и это способствует снижению передачи импульсов. Также, возможно, во время расче-

сывания формируются сенсорные импульсы, прерывающие нервную дугу, ответственную за возникновение ощущения. Кроме расчесывания, уменьшить зуд помогают вибрации, уколы в зудящую область, воздействие тепла, холода, ультрафиолетового излучения [13].

Обследование пациенток с аногенитальным зудом

Пациентки с аногенитальным зудом представляют сложную дифференциально-диагностическую проблему. Зуд данной области может быть результатом воздействия одного или чаще нескольких разнонаправленных факторов, выделить которые из большого перечня раздражителей крайне тяжело. В свою очередь хроническое течение зуда аногенитальной области обуславливает формирование серьезного психологического и социального дискомфорта для каждой женщины, в результате чего теряется вера в выздоровление, снижается обращаемость пациенток к специалистам, формируются предпосылки к формированию нервно-психического напряжения, и зуд приобретает черты психогенного. Результаты психофизической травмы вульвы и периаанальной области искажают клиническую картину, осложняя диагностический поиск. При длительном течении зуда клинические признаки патологии вульвы могут усугубляться, изменяться или маскироваться вторичной бактериальной или грибковой инфекцией вследствие расчесов или неправильного лечения (использование бензокаина, сульфониламидов, ртутных антисептиков, антибиотиков и фунгицидных средств). Кроме того, клинический осмотр может выявить заболевание, которое способствовало возникновению, или, чаще, он позволяет только констатировать вторичное поражение аногенитальной области вследствие расчесов или химического воздействия веществ, которые женщины используют для подавления зуда. Вследствие этого определить первичные характеристики заболеваний аногенитальной области крайне затруднительно [14, 15].

Регистрация данных анамнеза пациенток с жалобами на зуд в области вульвы или ануса должна включать время появления симптома, его интенсивность (визуальная шкала симптомов [ВАШ]) и качество (суточный ритм), факторы, способствующие облегчению или обострению, реакцию на контакт с водой и предшествующее лечение, историю контакта с зудящими пациентами, животными, характеристику половых контактов, а также реакцию на менструацию и половой акт. Важно определить методы контрацепции, которые применяет женщина, характеристику ежедневных гигиенических мероприятий, историю путешествий, выявить возможные раздражители и аллергены, наличие системной патологии, в частности atopические заболевания и сахарный диабет, а также сопутствующую терапию [16].

Физикальное обследование должно быть в первую очередь сосредоточено на коже и слизистых оболочках половых органов, однако следует уделить внимание исследованию других систем: лимфатических узлов и аноректума, чтобы исключить их вовлеченность. Для установления диагноза необходимо провести дерматологическое обследование для выявления первичных и вторичных повреждений кожи, возникающих в результате расчесов (эксфолиация, гиперпигментация и лихенизация), характера и наличия генитальных и аноректальных выделений. Лабораторное обследование может не быть обязательным при первом посещении пациенток с первичными высыпаниями, но должно проводиться в обязательном порядке, если выявляются признаки или симптомы болезней внутренних органов. Лабораторный и инструментальный скрининг должен включать клинический анализ крови и мочи, тест на определение функции щитовидной железы, содержание глюкозы в крови, уровень мочевины, креатинина, печеночных ферментов, исследование кала, рентген грудной клетки, УЗИ брюшной полости и онкологический поиск, соответствующий возрасту. Дополнительно могут быть

проведены дерматоскопия кожи для исключения наличия чесоточных ходов, КОН-микроскопия на предмет обнаружения патогенного грибка, тесты для выявления аллергенов, биопсия кожи и слизистых оболочек [16].

Клиническая дифференциальная диагностика проводится между заболеваниями, которые чаще всего сопровождаются зудом данной локализации: аллергический и простой контактный дерматит, экзема, atopический дерматит, псориаз, себорейный кератоз, остроконечные кондиломы, атрофические заболевания вульвы (красный плоский лишай, склеротический лишай, крауроз), педикулез, чесотка, лейкоплакия [1].

Существуют дополнительные признаки, которые могут быть полезными в верификации диагноза. Так, например, изменения на коже и слизистой оболочке аногенитальной области свидетельствуют либо о токсической, либо о психогенной природе зуда. Наличие лихенизации характеризует длительное течение зуда без присоединения инфекции, а утолщение клитора и усиление кожного рисунка в области половых губ и внутренней поверхности бедер — аутоэротизм. Клинические принципы ирритации и рваные раны подразумевают самоповреждение без вторичного инфицирования при самонаказании как средство предотвращения полового акта. Пиогензация является частым осложнением расчесов, особенно на фоне сахарного диабета, что обуславливает необходимость проведения глюкозотолерантного теста даже в том случае, когда отсутствуют повышение уровня глюкозы в крови и глюкозурия [17].

Терапия аногенитального зуда у женщин

В лечении аногенитального зуда первоочередной задачей является выявление основной причины: инфекционные агенты, воспалительные дерматозы или простое раздражение. В случае выявления первичного кожного заболевания следует проводить специальное ле-

чение. Если установлено, что это связано с системными проблемами, аноректальным или генитальным расстройством, следует начать соответствующее лечение [15].

Особую сложность представляет зуд вульвы и перианальной области в случаях отсутствия установленной причины — идиопатический аногенитальный зуд. Общие мероприятия по предотвращению зуда включают устранение таких факторов, как пот, окклюзия, использование дополнительных средств во время гигиенических мероприятий, активное вытирание полотенцем после мытья. Нижнее белье должно быть просторным и состоять из натуральных тканей. В разрезе проблемы аногенитального зуда предпочтительнее использовать тампоны во время менструации и исключить использование гигиенических прокладок, в том числе для ежедневного использования. В качестве купирования зуда можно использовать холодные примочки. Основой лечения неспецифического зуда вульвы и ануса являются топические глюкокортикостероиды (ТГКС) [7]. Рекомендовано начинать лечение высокоактивными стероидами, такими как клобетазола пропионат 0,05 %, с последующим переходом на ТГКС из класса средней или легкой потенции. В тяжелых случаях используют введение пролонгированных ГКС непосредственно в очаг поражения. Альтернативой применения гормональных препаратов является использование топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) такролимуса и пимекролимуса, особенно у женщин с дистрофическими заболеваниями вульвы в постменопаузе. В комплексе с противовоспалительными препаратами в терапии могут применяться местные анестетики (бензокаин, лидокаин и прилокаин), а также средства, содержащие капсаицин и доксепин [18, 19].

Системную терапию зуда, как правило, начинают с применения антигистаминных препаратов (АГП), однако они эффективны только в слу-

чаях заболеваний аллергической природы. Имеются рекомендации о предпочтении использования АГП с седативным эффектом. В современной медицинской практике подобные рекомендации недопустимы, так как седативный эффект АГП старого поколения обусловлен формированием нефизиологического сна и развитием целого ряда нежелательных явлений (снижение когнитивной активности, нарушение сердечной проводимости, глаукома, острая задержка мочи и развитие тахифилаксии) [20]. С целью подавления центральных механизмов зуда могут использоваться антагонисты опиоидных рецепторов, ингибиторы обратного захвата серотонина, доксепин, антиконвульсанты и нейролептики. Высокой эффективностью обладают метод местной невральная блокады и введение ботулотоксина А в зону участков крупных нервов, обеспечивающих иннервацию кожи наружных половых органов [21].

Заключение

Аногенитальный зуд у женщин является распространенной проблемой полиэтиологической природы. Вследствие особенностей локализации зудящего процесса эпидемиологические данные недостоверны, что обусловлено низкой обращаемостью пациенток к специалистам. Зачастую хроническое течение аногенитального зуда приводит к социальной и сексуальной дезадаптации женщин, оказывая выраженное влияние на качество жизни. Своевременное выявление первичных триггеров зуда и дифференциальная диагностика в значительной степени повышают вероятность быстрого достижения клинического эффекта в лечении такого сложного контингента пациентов. Следуя рекомендациям специалистов и используя современные методы местной и системной терапии заболеваний, сопровождающихся зудом, в настоящее время возможно оказать быструю помощь больным женщинам с достижением стабильных результатов.

Список литературы

1. W.I. van der Meijden, I. M. J. Boffa, W.A. ter Harsmelt, G. Kirtschig, F. M. Lewis, M. Moy-al-Barracco, G. S. Tiplica, J. Sherrard. European guideline for the management of vulvar conditions. *J EADV* 2017, p. 1–17
2. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM*. 2003; 96: 7–26.
3. Stander S, Weisshaar E, Mettang T, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2007; 87: 291–94.
4. Siddiqi S, Vijay V, Ward M, Mahendran R, Warren S. Pruritus ani. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008; 90: 457–63.
5. Torgesson RR, Edwards L. Disease and disorders of the female genitalia. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th edition. New York: McGrawHill Medical; 2008.
6. Bauer A, Rodiger C, Greif C et al. Vulvar dermatoses-irritant and allergic contact dermatitis of the vulva. *Derm* 2005; 210: 143.
7. Weichert GE. An approach to the treatment of anogenital pruritus. *Dermatol Ther*. 2004; 17: 129–33.
8. Gach JE, Seddon FH. Gluten-sensitive enteropathy associated with genital lichen simplex chronicus. *J R Soc Med Sh Rep*. 2010; 1: 43.
9. Cohen AD, Vander T, Medvendovsky E, Biton A, Naimer S, Shaley R, et al. Neuropathic scrotal pruritus: anogenital pruritus is a symptom of lumbosacral radiculopathy. *J A Acad Dermatol*. 2005; 52 (1): 61–66.
10. Stewart KM. Clinical care of vulvar pruritus, with emphasis on one common cause, lichen simplex chronicus. *Dermatol Clin* 2010; 28: 669–80.
11. Potenziari C, Udem BJ. Basic mechanisms of itch. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42 (1): 8–19.
12. Катина М.А. Кожный зуд. Учебно-методическое пособие, Витебск: БГМУ. 2014. С. 5–7.
13. Arican O. Pathophysiology, clinical presentation and management of pruritus // *Turk-derm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology*. 2005. Vol. 39. P. 88–97.
14. Van Os-Medendorp H., Eland-de Kok P., Grypdonck M. et al. Prevalence and predictors of psychosocial morbidity in patients with chronic pruritic skin // *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006. Vol. 20. P. 810–817.
15. Lynch PJ. Lichen simplex chronicus (atopic/ neurodermatitis) of the anogenital region. *Dermatol Ther*. 2004; 17 (1): 8–19.
16. Lysy J, Sistiery-Iftah M, Shmueli A, Strauss-Liviatan N, Mindrul V, Keref, Goldin E. Topical capsaicin — a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: a randomized, placebo controlled, crossover study. *Gut*. 2003; 52 (9): 1323–26.
17. Sonnex C. Genital allergy. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 4–8.
18. Elmariah SB, Lerner EA. Topical therapy for pruritus. *Semin Cutan Med Surg*. 2011; 30 (2): 118–26.
19. Biro T., Ko M. C., Bromm B. et al. How best to fight that nasty itch — from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches // *Experimental Dermatology*. 2005. Vol. 14 (3). P. 225–240.
20. Перламуртов Ю. Н., Ольховская К. Б., Ляпон А. О. Антигистаминные препараты в дерматологической практике. *Клиническая дерматология и венерология* 2018. № 2. С. 62–69.
21. Stewart KM. Clinical care of vulvar pruritus, with an emphasis on one common cause, lichen simplex chronicus. *Dermatol Clin*. 2010; 28 (4): 669–80.

Особенности выбора препаратов для наружной терапии склероатрофического лишена вульвы

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

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

Features of choice of drugs for external therapy of scleroatrophic lichen of vulva

A. V. Ignatovsky

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье обсуждаются особенности выбора средств наружной терапии склероатрофического лишена вульвы с учетом современных данных о влиянии микрофлоры кожи на течение дерматозов. Показаны эффективность и безопасность применения крема, содержащего комбинацию препаратов мометазон, гентамицин, эконазол и декспантенол.

Ключевые слова: склероатрофический лишень вульвы, микрофлора кожи, топические кортикостероиды.

Summary

The article discusses the peculiarities of the choice of the means of external therapy etiology of lichen sclerosus of the vulva based on recent data on vsini of the skin microflora on the course of dermatitis. The efficacy and safety of the cream containing a combination of mometasone, gentamicin, econazole and dexpanthenol are shown.

Key words: scleroatrophic lichen of vulva, skin microflora, topical corticosteroids.

Изучение кожных патологических процессов в генитальной области на протяжении нескольких последних десятилетий представляет особый интерес специалистов как дерматовенерологов, так гинекологов и урологов. Особое внимание в этой группе дерматозов обусловлено целым рядом особенностей их течения в данной локализации. К таким особенностям следует отнести повышенные температуру и влажность кожи в генитальной и перигенитальной области, особенный состав микробиота кожи и возможность его значительной вариабельности, отличные от других зон кожи, а также изменение pH кожи и его смещение к нейтральной области. Также следует учитывать влияние на состояние кожи целого ряда анатомо-физиологических изменений в генитальной области: зияние входа во влагалище, обусловленное послеродовыми и послеоперационными рубцами; возрастные процессы атрофии и липодистрофии; подтекание мочи при развитии стрессового и смешанного типов недержания мочи, что нередко наблюдается у женщин в послеродовом и менопаузальном периодах, что, в свою очередь, приводит как

к раздражающему действию мочи, так и влиянию микрофлоры мочевыводящих путей на микробиом кожи.

Исследования продемонстрировали, что микробиом кожи при хронических дерматозах (экзема, псориаз, атопический дерматит) претерпевает дисбиотические изменения и характеризуется значительным разнообразием видового состава, который представлен микроорганизмами семейств *Micrococcaceae* (род *Staphylococcus*), *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae* и др. Видовой состав и численность микроорганизмов при этих заболеваниях отличаются заменой нормальных членов микробиоценоза на представителей транзитной флоры. Причем качественные и количественные изменения микрофлоры кожи (хотя и в меньшей мере) определяются не только в местах высыпаний, но и на поверхности видимо здоровой кожи, достоверно отличаясь от аналогичных показателей контроля. Таким образом, при хронических дерматозах претерпевает изменение не только сама структура кожи с изменением ее основных функций, но и на этом фоне влияние начинает оказывать ее изменившаяся микрофлора.

Среди предрасполагающих факторов в развитии склероатрофического лишена вульвы (САЛВ) немаловажную роль имеют хронические воспалительные процессы или травматизация кожи половых органов. Нам неоднократно приходилось наблюдать пациентов со склероатрофическим лихеном крайней плоти, возникновению которого предшествовали частые рецидивы баланопостита. Аналогично и у женщин хронические воспалительные процессы влагалища, вовлекающие кожу половых органов, являются предрасполагающими к развитию САЛВ, а при его развитии способствуют более упорному течению заболевания [1].

Также следует учитывать влияние хронических воспалительных процессов во влагалище, сопровождающихся выделениями, на состояние кожи половых органов, ее микробиота и на течение кожного процесса.

Следовательно, влияние внешних факторов имеет не меньшее значение в развитии дерматозов генитальной области, чем эндогенные причины, а также может способствовать более тяжелому течению основного кожного процесса, изменению

клинической картины с возникновением эрозивно-язвенных форм заболеваний и определяет в ряде случаев торпидность к терапии.

Среди дерматозов, которые протекают с поражением, в том числе генитальной области, следует отметить склероатрофический лихен вульвы. Актуальность этого заболевания заключается в его распространенности в популяции, что расходится с прежними данными литературы об относительной редкости этого дерматоза. Опросы, проведенные нами среди врачей-гинекологов, показали, что в среднем на приеме бывает от 3 до 15 пациентов в месяц [2].

Склероатрофический лихен вульвы относится к предраковым процессам, а в соответствии с классификацией вульварных интраэпителиальных дисплазий к дифференцированным формам VIN, не связан с влиянием папилломавирусов и чей злокачественный потенциал выше, чем у VIN HSIL [3]. Следовательно, выбор адекватного метода лечения, постоянный контроль на всех этапах лечебного процесса и последующая обязательная диспансеризация являются актуальными для практических врачей.

В соответствии с современными представлениями склероатрофический лихен вульвы относится к заболеваниям неустановленной этиологии, является одной из форм склеродермии. Диагноз САЛВ может быть установлен на основании только клинической картины в случае типичной клинической картины без гистологической верификации. Следует помнить, что в ранних периодах болезни гистологические изменения могут не иметь характерной гистологической картины. Гистологическое подтверждение диагноза САЛВ требуется в случае подозрений на злокачественную трансформацию, неэффективности препаратов первой линии (топические глюкокортикостероиды), во всех случаях, когда клинические проявления не позволяют уверенно диагностировать САЛВ [4].

Важно учитывать, что, в дополнении к функции физического барьера, кожа является иммуно-

логическим барьером. Несмотря на постоянное воздействие большого числа микроорганизмов, клетки кожи могут различать комменсалы и патогены. Кератиноциты осуществляют наблюдение и контроль за микроорганизмами на ее поверхности, получая информацию через рецепторы распознавания паттерна (Toll-подобные рецепторы, рецепторы маннозы, NOD-подобные рецепторы) и распознавая ассоциированные с патогенами молекулярные структуры (PAMP). Активация PRR кератиноцитов с помощью PAMP немедленно приводит к секреции антимикробных пептидов (AMP), цитокинов и хемокинов. Помимо осуществления адаптивного иммунного ответа, AMP также подавляют условно патогенные бактерии, грибы и вирусы [5]. Дисрегуляция иммунного ответа кожи, возникающая в том числе и под влиянием микробиома кожи, проявляется при целом ряде кожных заболеваний.

Препаратами первой линии в лечении САЛВ являются топические глюкокортикостероиды в качестве монопрепаратов [6], однако современные клинические рекомендации предусматривают возможность применения топических глюкокортикостероидов, комбинированных с такими антибактериальными препаратами, как гентамицин, и противогрибковыми средствами, что представляет особенный интерес в соответствии с вышеизложенными данными.

В арсенале специалистов имеется немало комбинированных препаратов, однако в своей практике мы отдали предпочтение препарату Тетрадерм, компонентами которого являются мометазон, рекомендованный как препарат первой линии в лечении САЛВ, а также гентамицин, эконазол и декспантенол. Такая комбинация позволяет эффективно влиять на условно патогенную флору, подавлять аутоиммунное воспаление и способствовать восстановлению структуры кожи с первых дней лечения. Выбирая топический препарат ГКС, следует помнить о различиях между бетаметазоном и мометазоном.

Представляем данные собственного опыта лечения пациенток с диагнозом «склероатрофический лихен вульвы». Под нашим наблюдением находились 38 женщин с данным диагнозом. В семи случаях он был подтвержден гистологически, в остальных ($n = 31$) — клинически. Продолжительность заболевания варьировала от года до 4 лет. Причиной обращения к врачу были сухость и уплотнение кожи половых органов, а также зуд различной степени интенсивности, который беспокоил всех пациенток. Следует заметить, что все женщины первоначально обратились к гинекологу и получали терапию наружными препаратами: метилурациловая мазь — 16 женщин, крем Овестин — 22 женщины, 2 пациентки получали лечение аппликациями облепихового масла и метилурациловой мази. На фоне такого лечения лишь некоторые пациентки отметили незначительное улучшение в виде уменьшения сухости, однако на интенсивность зуда и текстуру кожи это лечение не оказало никакого влияния.

При осмотре у всех пациенток кожа пораженных участков имела белесоватый цвет, была инфильтрирована в разной степени, отмечалось зияние входа во влагалище, выделения из половых путей — жидкие, белого цвета или носящие слизистый характер. У 5 пациенток (14%) были линейные трещины в области задней спайки, у 1 (3%) отмечались эрозии диаметром около 0,3–0,5 см с отсутствием злокачественной трансформации, подтвержденной гистологически. У 11 женщин (29%) процесс распространялся на область клитора и верхнюю треть больших и малых половых губ, у остальных 27 (71%) патологический процесс распространялся на всю область наружных половых органов. При опросе женщин с использованием анкеты для определения дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) до начала лечения были получены следующие результаты: 2 пациентки (5,3%) отметили влияние заболевания на самочувствие как умеренное (ДИКЖ от 6 до 10 баллов), 19 (50%) — как очень силь-

ное (ДИКЖ от 11 до 20 баллов) и 17 (44,7%) — как чрезвычайно сильное (ДИКЖ от 21 до 30 баллов).

Наружная терапия складывалась из применения крема Тетрадерм, который пациентки применяли два раза в сутки в течение 14 дней, после чего мы оценивали эффективность лечения. Зуд перестал беспокоить пациенток не позднее 2–3-го дня от начала применения крема. К 12–14-му дню все пациентки отметили существенное улучшение текстуры кожи, проявившееся в уменьшении инфильтрации кожи. У 5 женщин, имевших при первоначальном осмотре трещины, и у 1 пациентки с эрозиями к 14-му дню отмечена их выраженная эпителизация. У 21 пациентки (56%) наметило порозовение кожи в очагах поражения, крем было рекомендовано отменить, и лечение было продолжено методом биоревитализации. Подобное этапное лечение позволяет отказаться от длительного применения топических ГКС и, вероятно, снизить риск малигнизации. У остальных 17 пациенток (44,7%) сохранился белесоватый цвет очагов, однако существенно уменьшилась инфильтрация кожи, что, впрочем, все же послужило основанием для рекомендации к продолжению применения крем Тетрадерм еще в течение 2 недель, как это следует из современных подходов к продолжительности терапии САЛВ топическими ГКС. Системная терапия включала курсовое назначение пентоксифиллина и витамина Е. Для целей интимной гигиены было рекомендовано применять моющий гель Гинокомфорт для сухой кожи, относящийся к современным средствам интимной гигиены с увлажняющим действием и не содержащий щелочных компонентов. Важность выбора средств для интимной гигиены обусловлена тем, что кожа генитальной области при САЛВ имеет особенно повышенную чувствительность, а традиционные средства гигиены предназначены для здоровых женщин без повреждения кожи и имеют кислый pH, что может оказывать раздражающее действие. Отсутствие у моющего геля Гинокомфорт для сухой кожи раз-

дражающего действия, включение в его состав гиалуроновой кислоты и отсутствие щелочных компонентов делают его идеальным для пациентов с дерматозами генитальной области. Опрос пациенток на 15–17-й день, проведенный с использованием ДИКЖ, показал выраженную положительную динамику: 14 женщин (36,8%) отметили отсутствие влияния заболевания на качество жизни (0–1 балл по ДИКЖ), 22 — незначительное влияние заболевания (2–5 баллов по ДИКЖ) и 2 женщины — умеренное влияние (6–10 баллов по ДИКЖ).

Таким образом, применение препаратов топических ГКС, таких как крем Тетрадерм, где мометазон комбинирован с гентамицином и эконазолом, а также включен декспантенол, обладающий положительным метаболическим влиянием на кожные процессы, позволяет рекомендовать его в качестве препарата первой линии для лечения склероатрофического лихена вульвы.

Заключение

Проведенное исследование на небольшой группе пациентов продемонстрировало хороший терапевтический эффект и высокий профиль безопасности крема Тетрадерм в лечении склероатрофического лихена вульвы, применение которого позволяет сократить длительность лечения и улучшить прогноз течения САЛВ. При выборе препаратов для наружной терапии дерматозов аногенитальной области следует учитывать современные исследования, показывающие негативное влияние условно патогенной бактериальной и грибковой микрофлоры на течение дерматозов. Следует отметить, что терапия, помимо наружного лечения, должна включать препараты системной терапии и средства интимной гигиены с учетом повреждения кожи.

Список литературы

1. 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.

2. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis. *British journal of dermatology*. 2018. (178) pp. 839–853.
3. Rach D. D., Ward R. M., Senses T. V. et al. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal oestrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int. Urogynecol J* 2015; 26: 3–13.
4. 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.
5. 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.
6. Baber J., Panay N., Fenton A. The IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 2, 109–150.

Для цитирования. Игнатовский А. В. Особенности выбора препаратов для наружной терапии склероатрофического лихена вульвы // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — 26 (401). — С. 76–78



Фиксированная комбинация адапалена 0,1 % и бензоила пероксида 2,5 % в терапии среднетяжелых и тяжелых акне

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой¹

Н. В. Грязева, к.м.н., доцент кафедры¹

А. Р. Назаренко, врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии²

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

²ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

Fixed combination of adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide 2.5% in therapy of moderate and severe acne

L.S. Kruglova, N.V. Gryazeva, A.R. Nazarenko

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology; Moscow, Russia

Резюме

Терапия акне, несмотря на широкий арсенал средств, продолжает оставаться сложной задачей для практикующего врача. В актуальных клинических рекомендациях в настоящее время отдается предпочтение фиксированным комбинациям, в частности препарату Эффезел[®], — адапалена 0,1 % и бензоила пероксида 2,5%. Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 64 пациента с акне. первая группа — пациенты с папуло-пустулезными акне тяжелой степени: они получали терапию адапаленом 0,1 % и бензоила пероксидом 2,5% на протяжении 6 месяцев, в ряде случаев (33,3% пациентов) был назначен доксициклин в дозе 100 мг в сутки на протяжении первых 4 недель, затем указанная выше фиксированная комбинация в качестве поддерживающей терапии каждый день или через день на протяжении 6 месяцев. Вторая группа — пациенты с папуло-пустулезными акне среднетяжелой степени со сформировавшимися атрофическими рубцами постакне: они получали терапию указанной выше фиксированной комбинацией на протяжении 6 месяцев и RF-микротоковую терапию (три процедуры с интервалом 4 недели). Третья группа — пациенты с узловатыми и кистозными акне: после курса системного ретиноида они получали фиксированную комбинацию адапалена 0,1 % и бензоила пероксида 2,5% раз в сутки на протяжении 6 месяцев. Пациенты всех групп использовали дерматокосметику «Cetaphil[®] PRO (кожа с акне)». Результаты и обсуждение. В первой группе оценка по IGA = 0 (Investigator Global Assessment — шкала оценки исследователем: от 0 [чистая кожа] до 4 — [тяжелые акне]) констатировалась у 85,7% пациентов, во второй — у 77,3%, в третьей — у 81,0%. По данным себуметрии, достоверно значимая положительная динамика в первой и второй группах была достигнута уже через месяц терапии ($p < 0,05$). Через 3 месяца терапии в первой и второй группах положительная динамика составила более 50%. В третьей группе на протяжении всего поддерживающего курса не отмечалось отрицательной динамики в отношении показателей себуметрии. Увлажненность кожи была изначально снижена у всех пациентов, в большей степени у пациентов в третьей группе ($p < 0,05$). В 1-й месяц терапии в первой и второй группах показатели увлажненности кожи несколько снизились. Восстановление увлажненности кожи отмечалось со 2-го месяца терапии и продолжалось до конца лечения, причем этот показатель либо соответствовал норме, либо повышался. В третьей группе при переходе на топическую терапию увлажненность кожи не снижалась, а в дальнейшем имела тенденцию к увеличению. Выводы. Фиксированная комбинация адапалена 0,1 % и бензоила пероксида 2,5% показала клинически значимую эффективность в отношении среднетяжелых акне с атрофическими постакне рубцами, а также при тяжелых папуло-пустулезных акне как в виде монотерапии, так и в комбинации с доксициклином 100 мг в сутки в первые 4 недели курса терапии. Применение фиксированной комбинации адапалена 0,1 % и бензоила пероксида 2,5% после курса системного ретиноида обеспечивает не только сохранение, но и улучшение достигнутого эффекта. Специализированная косметика «Cetaphil[®] PRO (кожа с акне)» способствует предупреждению и снижению степени выраженности ряда прогнозируемых дерматологических побочных эффектов ретиноидов.

Ключевые слова: акне, средняя степень тяжести, тяжелые акне, фиксированная комбинация, адапален 0,1 %, бензоила пероксид 2,5%, терапия акне, поддерживающая терапия акне.

Summary

Acne therapy, despite the wide range of therapeutic possibilities, continues to be quite a challenge for the medical practitioner. Nowadays in the current clinical recommendations the preference is given to the fixed doses combinations, in particular to Effeze[®] (also known as Epi-duo[®]) — adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide 2.5%. Materials and methods. Under our supervision, there were 64 patients with acne. The 1st group — the patients with severe papulo-pustular acne: they received therapy with the mentioned above fixed combination for 6 months, in some cases (33.3% of patients) doxycycline at a dose of 100 mg/day was prescribed for the first 4 weeks, then — adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide 2.5% as a maintenance therapy every or every other day for 6 months. The 2nd group — the patients with moderate-severe papulo-pustular acne having formed atrophic post-acne scars: they received the mentioned above fixed combination therapy for 6 months and RF-micro-needle therapy (3 procedures with a 4 weeks interval between them). The 3rd group — the patients with nodular and cystic acne: after a treatment course with a systemic retinoid the patients received the fixed dose combination of adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide 2.5% once a day for 6 months. Patients of all groups used dermatocosmetics Cetaphil[®] PRO* (acne prone skin). Results and discussion. In the 1st group, the score IGA = 0 (Investigator Global Assessment with the scores from 0 — clear skin to 4 — severe acne) was found in 85.7% of the patients, in the 2nd group — in 77.3% and in the 3rd group — in 81.0%. According to sebumetria data a significantly positive dynamic was observed in the 1st and the 2nd groups after a month of therapy ($p < 0.05$). After 3 months of the therapy a positive dynamics was fixed as more than 50% in the 1st and the 2nd groups. In the 3rd group a negative dynamic regarding to sebumetria measurements was not observed during the whole supportive therapy course. Skin hydration was initially reduced in all patients with the meaningful results fixed in the patients of the 3rd group ($p < 0.05$). In the 1st month of the therapy the skin moisturizing's measurements were slightly decreased in the 1st and 2nd groups. The restoration of skin moisturizing was revealed starting from the 2d month of the therapy and by the end of the treatment course, it was considered as normal or increased. In the 3rd group during the transition to the topical therapy the skin moisturizing wasn't decreased and had a further tendency to be increased. Summary. The fixed doses combination of adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide 2.5% has demonstrated a clinically proven effectiveness against moderate-severe acne with atrophic post-acne scars, as well as in the treatment of severe papulo-pustular acne both as monotherapy and in combination with oral doxycycline 100 mg/day in the first 4 weeks of the treatment course. The use of a fixed doses combination of adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide 2.5% after a course of a systemic retinoid ensures the maintenance and even improvement of the achieved effect. Specialized cosmetics Cetaphil[®] PRO (acne prone skin) helps to prevent and reduce the severity of some predictable dermatological side effects of retinoids.

Key words: acne, moderate severity, severe acne, fixed combination, adapalene 0.1 %, benzoyl peroxide 2.5%, acne therapy, maintenance acne therapy.

Введение

Акне относится к хроническим воспалительным дерматозам с распространенностью, достигающей 85 % населения в подростковом возрасте [1]. Заболевание является многофакторным со сложными путями развития, когда наряду с ведущей ролью гиперчувствительности к андрогенам отмечаются изменение количественного и качественного состава кожного сала, нарушение процессов кератинизации, воспаление, обусловленное в том числе девиацией во врожденной иммунной системе и нарушением в микробиоме кожи [1, 2]. Клиническая картина акне патогномонична и представлена открытыми и закрытыми комедонами, папулами, пустулами, узлами и кистами, которые могут разрешаться с формированием симптомокомплекса постакне (пост воспалительная пигментация, рубцовые деформации) [3]. Как правило, процесс ограничивается кожей лица, реже вовлекаются грудь и спина [4].

Акне не ассоциированы с угрозой жизни, но зачастую являются причиной существенных физических и психологических проблем, в том числе вследствие образования рубцов, что приводит к низкой самооценке, развитию депрессии и тревожных расстройств. Данные литературы показывают, что наличие симптомокомплекса постакне уже после разрешения воспалительных элементов является основным фактором неудовлетворенности терапией и снижения качества жизни у данной категории пациентов [1, 3, 4].

Несмотря на то что проблеме акне посвящено большое количество публикаций, проведены многочисленные международные исследования, все еще остаются нерешенными некоторые вопросы. Кроме того, с уточнением представлений об этиологии и патогенезе и развитием новых направлений терапии возникают новые. Прежде всего это касается выбора метода, наиболее подходящего для данного конкретного пациента. Каков профиль пациентов с акне, которым для достижения ремиссии будет достаточно изначально назначить сильную топическую терапию без назначения системного изотретиноина? Многие специалисты применяют термин «тяжелые акне» к пациентам с нодулярными и конглобатными элементами, и им априори назначается системный изотретиноин [4]. На сегодняшний день, с развитием топической терапии, появилась необходимость дополнительного разделения тяжелых акне на подтипы. Так, европейские клинические рекомендации по лечению акне (2016) предлагают следующее деление: 1) комедональные акне, 2) среднетяжелые папуло-пустулезные акне, 3) тяжелые папуло-пустулезные акне, среднетяжелые нодулярные акне, 4) тяжелые нодулярные акне, конглобатные акне. Агентство по контролю пищевых продуктов и лекарств США (US Food and Drug Administration, FDA) предлагает шкалу IGA (Investigator Global Assessment — шкала оценки исследователем, от 0 [«чистая кожа»] до 4 [«тяжелые акне»]), основанную

на количественных и качественных характеристиках элементов. При этом сюда не относятся нодулярные и конглобатные акне [5].

Терапия акне, несмотря на широкий арсенал средств, продолжает оставаться сложной задачей для практикующего врача. В актуальных клинических рекомендациях в настоящее время отдается предпочтение фиксированным комбинациям, в частности препарату Эффезел® — адапалена 0,1 % и бензоила пероксида 2,5 % (табл. 1).

Фиксированная комбинация адапалена 0,1 % и бензоила пероксида 2,5 % является терапией первой линии при папуло-пустулезных акне, когда не показана системная терапия. В настоящее время проводится большое количество международных исследований, посвященных эффективности топических комбинированных лекарственных средств у пациентов с тяжелыми воспалительными акне (III стадия по европейской классификации или IV стадия по американской шкале IGA). Linda Stein Gold *et al.* (2016) показали, что фиксированная комбинация адапалена 0,1 % и бензоила пероксида 2,5 % является эффективной не только при среднетяжелых формах, но и в лечении тяжелых воспалительных акне [6]. Так, у пациентов с изначальной III–IV стадией по IGA и с 0–I стадией после терапии отмечалось практически полное разрешение элементов ($P < 0,001$). Эффективность обусловлена в первую очередь таргетным действием фиксированной комбинации на микрокомедоны.

Таблица 1
Рекомендации по терапии больших акне

| | Легкая степень | Средняя степень | Тяжелая степень |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Терапия первой линии | Бензоила пероксид (БП) или топический ретиноид Топическая комбинированная терапия: ретиноид + БП, или БП + АБ, или ретиноид + БП + АБ | Топическая комбинированная терапия: ретиноид + БП, или БП + АБ, или ретиноид + БП + антибиотик Пероральный АБ + топический ретиноид + БП Пероральный АБ + топический ретиноид + БП + топический АБ | Пероральный АБ + топическая комбинированная терапия: ретиноид + БП, или БП + антибиотик, или ретиноид + БП + АБ Изотретиноин перорально |
| Альтернативная терапия | Добавить топический ретиноид или БП (если еще не используется) | Рассмотреть целесообразность альтернативной комбинированной терапии, или смены перорального АБ, или добавление комбинированного орального контрацептива, или спиронолактона (у женщин), или изотретиноина перорально | Смена перорального АБ, или добавление комбинированного орального контрацептива, или перорального спиронолактона (у женщин), или изотретиноина перорально |

Примечание: БП — бензоила пероксид, АБ — антибиотик.

Кроме того, Linda Stein Gold *et al.* получили данные об эффективности данного препарата не только в монотерапии, но и в комбинации с другими препаратами, например системным изотретиноином [4]. При тяжелой степени акне альтернативой системному изотретиноину может быть комбинированное использование адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% с доксициклином 200 мг ежедневно. Во-первых, видимый клинический эффект наступает раньше (со 2-й недели), во-вторых, отмечается меньше нежелательных эффектов на фоне терапии [3]. Таким образом, если пациент по какой-то причине не может или не хочет принимать системный изотретиноин, рекомендовано назначать данную комбинированную терапию. К другим альтернативным комбинациям препаратов относятся: адапален 0,1% и бензоила пероксид 2,5% с доксициклином 100 мг, адапален 0,1% и бензоила пероксид 2,5% с лимециклином 300 мг [7]. В то же время отсутствуют публикации о сочетанном применении данной фиксированной комбинации и аппаратных методов (RF-микроиглы, лазерная терапия), что обоснованно с позиции ранней коррекции рубцов постакне.

Важным остается вопрос предотвращения рецидивов заболевания, которые могут возникать после любых методов и у пациентов с различной степенью тяжести акне. Перспективным в этом плане является длительное использование после основного курса терапии акне топических средств с патогенетической направленностью и прежде всего в отношении формирования микрокомедонов.

Материал и методы

- Под нашим наблюдением находилось 64 пациента с акне различной степени тяжести. Среди них 39 (60,9%) женщин и 25 (39,1%) мужчин. Возраст пациентов варьировался от 12 до 42 лет. В зависимости от степени тяжести и методики терапии пациенты были разделены на три группы.

- Первая группа (n = 21; средний возраст пациентов — 13,7 ± 3,2 года) — папуло-пустулезные акне тяжелой степени: пациенты получали терапию фиксированной комбинацией адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% раз в сутки на протяжении 6 месяцев, затем каждый день или через день на протяжении 6 месяцев. Для всех пациентов это был первый курс медикаментозной терапии, в ряде случаев (33,3% пациентов) был назначен доксициклин в дозе 100 мг в сутки на протяжении первых 4 недель.
- Вторая группа (n = 22; средний возраст пациентов — 23,5 ± 2,4 года) — папуло-пустулезные акне среднетяжелой степени со сформировавшимися атрофическими рубцами постакне: пациенты получали терапию фиксированной комбинацией адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% раз в сутки на протяжении 6 месяцев и RF-микроигловатую терапию. Фракционная микроигловатая RF-терапия проводилась через 2 месяца от начала применения геля Эффезел® в смешанном режиме (BLEND): 2 Вт ± 20% при выходной частоте 2 МГц ± 10%, интенсивности 7–9, времени 200 мс посредством введения 25 игл на заданную глубину. Глубина введения игл в обрабатываемых зонах варьируется в диапазоне 0,5–3,5 мм и составляет 1,5–2,5 мм в области лба, 2,7–3,5 мм — щек и овала лица. Проводились три процедуры с интервалом 4 недели. Следует отметить, что в дни проведения процедуры и 2-го дня после процедуры Эффезел® не применялся.
- Третья группа (n = 21; средний возраст пациентов — 17,3 ± 2,1 года) — узловатые и кистозные акне: после курса системного ретиноида пациенты получали адапален 0,1% и бензоила пероксид 2,5% раз в сутки на протяжении 6 месяцев.

Пациенты всех групп использовали дерматокосметику «Cetaphil® PRO (кожа с акне)»: «Матирующая пенка

для умывания» и «Себорегулирующий увлажняющий крем с SPF30». Пенка для умывания применялась для очищения кожи два раза в день. «Cетафил® PRO* (кожа с акне)» — увлажняющее средство для лица с SPF30 использовалось раз в день после умывания утром (при необходимости использования декоративной косметики она наносилась на кожу через 30 минут после лекарственного препарата).

Оценка эффективности проводилась с учетом клинических методов обследования — индекса IGA и специальных методов — корнеометрии (Corneometer® CM 825, Courage & Khazaka) и себуметрии (Sebumeter® SM 815, Courage & Khazaka). За показатели нормы принимались значения у лиц, сопоставимых с исследуемыми по возрасту, без кожных высыпаний. Конечными точками в исследовании были: 1-й, 2-й, 3-й месяц терапии и окончание терапии (для третьей группы — 6 месяцев, для первой и второй групп — 12 месяцев).

Цифровые данные клинических и специальных методов исследования заносились в таблицы Excel 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 частот и процентов. В случаях нормального распределения для сравнения выборок использовали t -критерий Стьюдента.

Результаты применения фиксированной комбинации адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% при различных клинических ситуациях

Из 21 пациента *первой группы* к концу основного курса терапии (6 месяцев) достижение состояния «чистой кожи» (IGA = 0) отмечалось у 16 пациентов (76,2%), «почти чистой кожи» (IGA = 1) — у 5 пациентов (23,8%) (рис. 1). Проведение поддерживающей терапии (Эффезел®

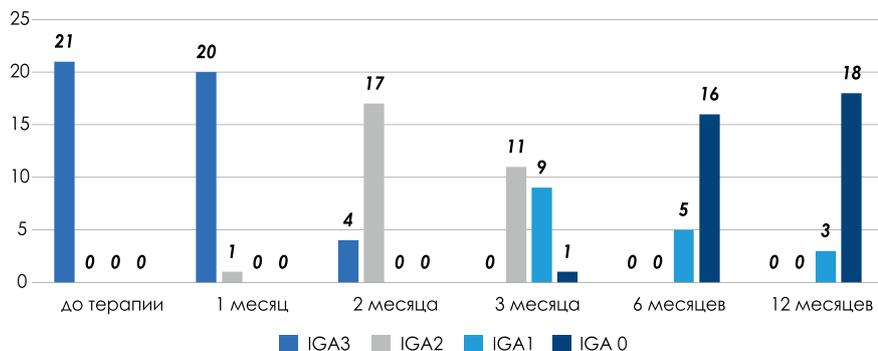


Рисунок 1. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов первой группы с учетом IGA.



Фото 1. Пациентка первой группы до и после терапии.

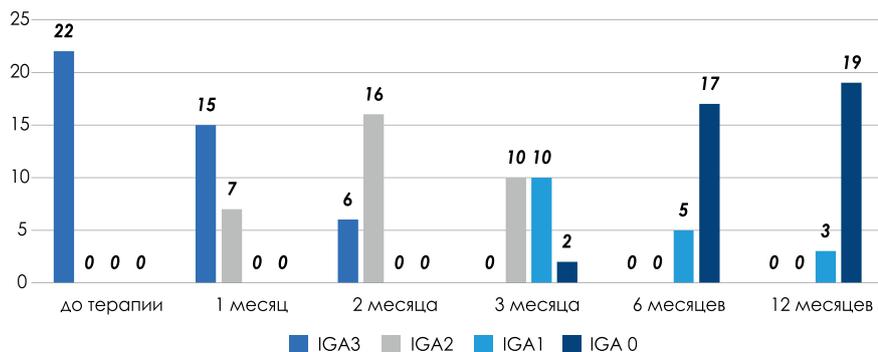


Рисунок 2. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов второй группы с учетом IGA.



Фото 2. Пациентка второй группы до и после терапии.

раз в день или в 2 дня на протяжении 6 месяцев) позволило не только предупредить развитие рецидивов заболевания, но и повысить достигнутую эффективность терапии: количество пациентов с IGA = 0 увеличилось до 85,7% (рис. 1).

Во второй группе были пациенты, в клинической картине которых присутствовали и воспалительные элементы (папуло-пустулезные акне среднетяжелой степени), и атрофические рубцы постакне, поэтому эффективность по IGA оценивалась в отношении всех симптомов. Из 22 пациентов второй группы к концу терапии (Эффезел® раз в день 6 месяцев и курс RF-микроигольчатой терапии) достижение состояния «чистой кожи» (IGA = 0) отмечалось у 17 пациентов (77,3%), «почти чистой кожи» (IGA = 1) — у 5 пациентов (22,7%) (рис. 1). Наблюдения в течение 6 месяцев после основного курса показали, что рецидива заболевания не отмечалось ни в одном клиническом случае (рис. 2).

В третьей группе Эффезел® использовался у пациентов после основного курса системного ретиноида, поэтому исходно у пациентов оценка по IGA соответствовала критериям «чистая кожа» (IGA = 0) и «почти чистая кожа» (IGA = 1). Основными критериями эффективности применения фиксированной комбинации адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% в данном случае было отсутствие рецидива дерматоза и повышение эффективности с достижением значения IGA = 0. Из 21 пациента третьей группы к концу периода применения геля Эффезел® (6 месяцев) достижение состояния «чистой кожи» (IGA = 0) отмечалось у 17 пациентов (81,0%), «почти чистой кожи» (IGA = 1) — у 4 пациентов (19,0%) (рис. 3). Наблюдения в течение 6 месяцев после основного курса системного изотретиноина показали, что на фоне применения геля Эффезел® раз в день рецидива заболевания не отмечалось ни в одном клиническом случае (рис. 3).

Поскольку в состав фиксированной комбинации входит ретиноид (адапален), важным аспектом приверженности (комплаентности) пациен-

тов к проводимой терапии является профилактика развития прогнозируемых дерматологических побочных эффектов (ксероз, эритема, субъективные ощущения). Все находившиеся под наблюдением пациенты использовали специализированную дерматокосметическую линейку «Сетафил® PRO (кожа с акне)».

Изучение увлажненности и сальности кожи на фоне применения геля Эффезел® в различных клинических ситуациях проводилось во всех группах (табл. 2, 3).

Достоверно значимая динамика в первой и второй группах была получена уже через месяц терапии ($p < 0,05$). Через 3 месяца терапии в первой и второй группах положительная динамика составила более 50%, а значения соответствовали норме. В третьей группе на протяжении всего поддерживающего курса терапии фиксированной комбинацией адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% не отмечалось отрицательной динамики в отношении показателей себуметрии (табл. 2).

Увлажненность кожи была изначально снижена у всех пациентов, в большей степени — у пациентов третьей группы ($p < 0,05$), которые получали курс системного

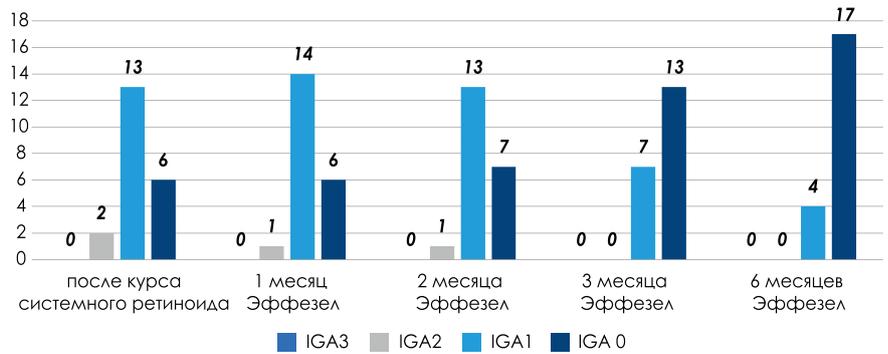


Рисунок 3. Данные динамики клинической симптоматики у пациентов третьей группы с учетом IGA.



Фото 3. Пациент третьей группы до и после терапии.

Таблица 2
Изменения показателей себуметрии на фоне терапии с использованием геля Эффезел® и дерматокосметики «Сетафил® PRO (кожа с акне)»

| Группа / норма | До лечения | 1 месяц / динамика | 2 месяца / динамика | 3 месяца / динамика | 6, 12 месяцев / динамика |
|-----------------------|-------------|----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1 группа / 49,6 ± 5,7 | 89,1 ± 9,3* | 68,3 ± 5,2** / 23,3% | 61,3 ± 8,2** / 31,1% | 41,6 ± 10,2** / 53,3% | 40,1 ± 4,3** / 54,9% |
| 2 группа / 49,6 ± 5,7 | 81,2 ± 8,5* | 58,3 ± 8,1** / 28,2% | 50,9 ± 6,8** / 37,2% | 44,8 ± 6,3** / 49,7% | 41,9 ± 5,1** / 58,7% |
| 3 группа / 49,6 ± 5,7 | 44,1 ± 10,9 | 45,3 ± 11,6 | 40,1 ± 8,2 | 39,4 ± 5,9 | 36,2 ± 2,5 |

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

Таблица 3
Изменения показателя корнеометрии на фоне терапии с использованием геля Эффезел® и дерматокосметики «Сетафил® PRO (кожа с акне)»

| Группа / возрастная норма | До лечения | Показатель через 1 месяц / динамика | Показатель через 2 месяца / динамика | Показатель через 3 месяца / динамика | Окончание терапии (6–12 месяцев) / динамика |
|---------------------------|-------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1 группа / 66,7 ± 8,9 | 65,1 ± 2,3 | 48,1 ± 2,5* / -26,1% | 50,3 ± 2,2** / -22,6% | 52,3 ± 3,6** / -19,5% | 62,1 ± 4,2 / - |
| 2 группа / 66,7 ± 8,9 | 60,2 ± 1,7 | 51,3 ± 2,2* / -14,5% | 59,7 ± 2,5** / - | 61,0 ± 4,6** / - | 60,5 ± 4,8 / -6,6% |
| 3 группа / 66,7 ± 8,9 | 50,3 ± 2,4* | 53,4 ± 2,1* / - | 52,5 ± 2,3** / - | 53,7 ± 2,5** / - | 51,7 ± 4,1 / - |

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

изотретиноина. В 1-й месяц терапии в первой и второй группах показатели увлажненности несколько снизились. Восстановление увлажненности кожи отмечалось со 2-го месяца терапии и продолжалось до конца лечения, причем этот показатель либо соответствовал норме, либо повышался (табл. 3). В третьей группе после основного курса системного ретиноида увлажненность кожи была снижена, при переходе на топическую терапию гелем Эффезел® раз в день она не снижалась, а в дальнейшем имела тенденцию к увеличению (табл. 3).

Заключение

Неоспоримый факт, что на сегодняшний день за счет установленных механизмов действия ретиноиды (топические и системные) играют важнейшую роль при лечении акне у пациентов с комедональными и воспалительными элементами. Имеющиеся данные свидетельствуют о преимуществах топических комбинированных препаратов, в частности фиксированной комбинации адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% [8]. Сегодня пересмотрено отношение к назначению антибактериальных препаратов: ни топические, ни системные антибактериальные препараты не назначаются в виде монотерапии, в случаях назначения антибиотиков рекомендуется добавлять в терапевтический комплекс топические ретиноиды, в том числе комбинацию адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% [9]. При тяжелых нодулярных и конглобатных акне препаратами выбора являются системные ретиноиды. Они применяются до тех пор, пока не произойдет полное разрешение всех элементов. При этом во избежание нежелательных эффектов начинать терапию лучше с низких доз. В качестве поддерживающей терапии всегда нужно использовать топический ретиноид, лучше в комбинации с бензоила пероксидом [10].

Эффективным и целесообразным может быть применение нескольких топических средств, воздействующих на различные звенья патогенеза

развития акне, поэтому в большинстве случаев показана комбинированная терапия, в частности применение геля Эффезел®, действие которого основано на синергизме компонентов препарата. Адапален вызывает противовоспалительное, антикомедогенное и комедонолитическое, а также кератолитическое действие. Бензоила пероксид оказывает противомикробное, кератолитическое и себостатическое действие. Таким образом, данный комбинированный препарат позволяет воздействовать на все звенья патогенеза акне.

В то же время индивидуальная приверженность пациента терапии играет заметную роль в успешности лечения акне наряду с эффективностью. Пути повышения приверженности к наружной терапии акне — применение фиксированных комбинаций препаратов раз в день [11], а также лекарственных средств с дозирующим устройством [12].

Пациентам с акне, вне зависимости от степени тяжести заболевания и методов терапии, рекомендовано использование специализированных дерматокосметических средств для ухода за кожей, которые обладают необходимой активностью (себорегулирующее и антикомедональное действие), способствуют лучшей переносимости топической и системной терапии, снижают степень выраженности прогнозируемых дерматологических побочных эффектов ретиноидов, а также являются одними из ключевых факторов, улучшающими приверженность (комплаенс) пациентов к терапии акне.

Использование дерматокосметики при акне направлено на восстановление барьерной функции кожи, бережный уход (увлажнение и очищение кожи), фотозащиту. Специализированная анти-акне косметика должна отвечать современным требованиям и не способствовать формированию комедонов и воспалительных элементов, не раздражать кожу и быть гипоаллергенной. К таким средствам относится линейка

«Сетафил® PRO* (кожа с акне)»: «Себорегулирующий увлажняющий крем с SPF30» и «Магирующая пенка для умывания».

*Примечание: * — продукты с глобально измененным названием Galderma названием с Cetaphil® Dermacontrol™ на «Cetaphil® PRO кожа с акне» (доступны в аптеках РФ с осени 2018 года).*

Список литературы

- Gollnick H. Acne and related disorders. In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer H, Oh W, Stapleton FB, Whitley RJ, eds. *Textbook of Clinical Pediatrics*. Berlin: Springer; 2012: v1447–1466.
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 945–973. e33.
- Tan J, Humphrey S, Vender R, et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene /benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol*. 2014; 171: 1508–1516.
- Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30 (9): 1480–1490.
- Center for Drug Evaluation Research, Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry. Acne vulgaris: developing drugs for treatment. 2005. www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM071292.pdf.
- Stein Gold L, Weiss J, Rueda MJ, Liu H, Tanghetti E. Moderate and severe inflammatory acne vulgaris effectively treated with single-agent therapy by a new fixed-dose combination adapalene 0.3% /benzoyl peroxide 2.5% gel: a randomized, double-blind, parallel-group, controlled study. *Am J Clin Dermatol*. 2016; 17: 293–303.
- Gold LS, Cruz A, Eichenfield L, et al. Effective and safe combination therapy for severe acne vulgaris: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% fixed-dose combination gel with doxycycline hyclate 100 mg. *Cutis*. 2010; 85: 94–104.
- Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016-short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30: 1261–1268.
- Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. *Eur J Dermatol*. 2014; 24: 330–334.
- Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2011; 164: 1376–1382.
- Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: S1–50.
- Fried R, Nighland M. Acne quality of life and patient satisfaction following treatment with tretinoin pump. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8: 1080–5.

Эффезел

1 мг/г + 25 мг/г

адапален + бензоила пероксид

УНИКАЛЬНЫЙ* КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ БЕЗ АНТИБИОТИКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ^{1,2}

- Первая линия терапии[#] в лечении пациентов с акне легкой и средней степени тяжести^{3,4}
- Доказанная эффективность и безопасность у пациентов с 9 лет^{1,5}
- Снижение риска развития рубцов при акне в 5,5 раз⁶



ИМ НУЖНА
уверенность в себе,
—ВАМ—
нужен проверенный результат^{1,7}



№1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ ВО ВСЕМ МИРЕ⁸

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭФФЕЗЕЛ

Регистрационный номер: ЛП-000738. Международное непатентованное название (МНН) или группировочное название: адапален+бензоила пероксид. Лекарственная форма: гель для наружного применения. Состав: в 1 г геля содержится: Активные вещества: Адапален - 0,001 г, бензоила пероксид - 0,025 г. Вспомогательные вещества: симульгель 600 PHA (сополимер акриламида и акрилоилдиметил тартрата 35-40%, изогексадекан 20-25%, полисорбат 80 5-10%, сорбитан олеат 2,5%, вода до 100%) - 0,04 г, докулат натрия - 0,0005 г, динатрия эдетат - 0,001 г, глицерол - 0,04 г, полоксамер 124 - 0,002 г, пропиленгликоль - 0,04 г, вода очищенная - до 1 г. Фармакотерапевтическая группа: Средство лечения угревой сыпи. Показания к применению: Лечение угревой сыпи с комедонами, папулами и пустулами. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующим веществам или любому из компонентов препарата; детский возраст до 9 лет (безопасность и эффективность препарата не установлена). Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Эффезел не следует применять во время беременности. В случае наступления беременности лечение следует прекратить. Эффезел может применяться во время кормления грудью. Следует избегать контакта грудного ребенка с препаратом, нанесения препарата на грудь при использовании в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: Наружно. Наносить тонким слоем с помощью кончиков пальцев на всю пораженную поверхность один раз в день вечером на чистую и сухую кожу, избегая попадания геля в глаза, на губы, слизистые оболочки и уголки носа. Терапевтический эффект развивается через 1-4 недели лечения. Продолжительность лечения должна устанавливаться врачом на основании клинического состояния пациента. В случае появления признаков раздражения кожи рекомендуется применение неомоделогенных косметических средств с увлажняющим действием, в зависимости от степени раздражения кожи число нанесений может быть сокращено (например, через день), лечение может быть временно приостановлено до исчезновения признаков раздражения или полностью прекращено. Возобновление лечения возможно после консультации с врачом. Побочное действие: При применении препарата Эффезел, в месте его нанесения могут возникнуть следующие нежелательные реакции: нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна*: отек век; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна*: чувство сдавления в горле; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто (≥1/100 - <1/10): сухость кожи, контактный дерматит, раздражение кожи, ощущение жжения кожи, эритема, шелушение кожи, сыпь; нечасто (≥1/1000 - <1/100): зуд, солнечный ожог; частота неизвестна*: аллергический контактный дерматит, припухлость лица, болезненность кожи (ощущение покалывания), волдыри (везикулы). * Данные пострегистрационного наблюдения. При применении препарата Эффезел, как правило, в течение первой недели лечения возможны такие симптомы, как: раздражение кожи, покраснение, сухость, шелушение, жжение и болезненность кожи (ощущения покалывания), легкой или умеренной степени выраженности, которые проходят самопроизвольно и не требуют отмены препарата. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или отмечаются любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует немедленно сообщить об этом врачу. Предостережения: Эффезел следует наносить только один раз в день. При случайном проглатывании следует провести соответствующую симптоматическую терапию. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось. На основании имеющегося опыта применения адапалена и бензоила пероксида взаимодействия с другими лекарственными средствами не выявлены. Тем не менее, не следует одновременно с препаратом Эффезел применять другие ретиноиды или бензоила пероксид, либо препараты с подобным механизмом действия. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении косметических средств с отшелушивающим, раздражающим или подсушивающим действием из-за возможного дополнительного раздражающего эффекта. Всасывание адапалена через кожу низко, поэтому развитие взаимодействия с системными лекарственными средствами маловероятно. Проникновение бензоила пероксида через кожу низко, он полностью метаболизируется до бензойной кислоты, которая быстро выводится из организма. В связи с этим развитие взаимодействия бензойной кислоты с системными препаратами является маловероятным. Особые указания: Не следует наносить гель Эффезел на поврежденную в результате травм (порезы или ссадины) или экзематозно измененную кожу. Избегать контакта с глазами, ротовой полостью, ноздрями и другими слизистыми оболочками. При попадании препарата в глаза немедленно промывать их теплой водой. Препарат содержит пропиленгликоль (E1520), который может вызвать раздражение кожи. При подозрении на повышенную чувствительность к какому-либо из ингредиентов препарата применение Эффезела следует прекратить. Следует избегать чрезмерного воздействия солнечного света или искусственного УФ излучения. Следует избегать контакта с камнями-либо окрашенными материалами (включая волосы и окрашенные ткани), поскольку это может привести к изменению их цвета или обесцвечиванию. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: гель Эффезел не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте! Срок годности: 2 года; после вскрытия тубы / флакона хранится не более 6 месяцев. Не использовать по истечении срока годности. Условия отпуска из аптеки: по рецепту. Название и адрес производителя: Laboratoires Galderma, France, Zone Industrielle Montdesir, 74540 Alby sur Cheran, France. Лаборатории Галдерма, Франция, Зон Индустриель, Монтедизир, 74540 Альби сюр Шеран, Франция. Владелец Регистрационного удостоверения в России: Galderma SA, Switzerland, Zugerstrasse 8, 6330 CHAM Switzerland. Галдерма СА, Швейцария, Цугерштрассе, 8, 6330 ШАМ, Швейцария. Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Галдерма», 125284, Россия, Москва, Ленинградский проспект, д.31А, стр.1, тел./факс: +7 (495) 540-50-17

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

Предоставляя указанные сведения, ООО "ГАЛДЕРМА" ни в коей мере не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о ней пациентам.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эффезел. 2. Gollnick HPM, Draelos Z, Glenn MJ, et al; Adapalene-BPO Study Group. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne. 3. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. J EADV 2016, 30, 1261-1268. 4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Деловой экспресс, Москва, 2016. 5. Eichenfield Lawrence F, et al. Preadolescent moderate acne vulgaris: a randomized trial of the efficacy and safety of topical adapalene-benzoyl peroxides. J Drugs Dermatol. 2013; 12 (6): 611-618. 6. B. Dreno et al. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel reduces the risk of atrophic scar formation in moderate inflammatory acne: a split-face randomized controlled trial. J EADV 2017, 31, 737-742. 7. Pariser DM, Westmoreland P, Morris A et al. J Drugs in Dermatol 2007; 6 (9): 899-905. 8. IMS Health database, IMS MIDAS. 7 April 2017. *Уникален по составу основных действующих компонентов, согласно государственному реестру лекарственных препаратов <http://grls.rsmnizdrav.ru> на 10.10.2017 *Высокая степень рекомендаций по лечению папуло-пустулезной акне легкой и средней степени тяжести.

ООО «Галдерма» 125284, Россия, Москва, Ленинградский проспект, д.31А, стр.1, 21 этаж.
Тел./факс: +7 (495) 540-50-17

 GALDERMA

Информация предназначена только для медицинских работников



Новая парадигма функциональной косметики

Cellicon Lab — биофармацевтическая компания по исследованию и производству пептидов, которая накопила 20-летний опыт в исследованиях и разработке новых лекарств и материалов. Фирма разрабатывает и производит косметические продукты на основе фьюжн- и новель-пептидов с оптимальным молекулярным дизайном, которые можно применять при атопическом дерматите, акне, пигментации и возрастных изменениях.



Компания создана в 2012 году профессором биохимиком Сонг Мин-Гю. До этого он работал доктором прикладной биологической химии в Токийском университете (Япония), а также получил звание доктора наук в Тихоокеанском Северо-Западном научно-исследовательском институте (США) на кафедре прикладной биохимии по специальности «разработка и исследование пептидов».

Сонг Мин-Гю руководит командой ученых по разработке регуляторных пептидов для профессиональной лечебной косметики по решению различных проблем кожи (морщины, угри, экзема, мелазма, пигментация, выпадение волос и т.д.). Пептиды — это «разговорная речь» клеток, регулирующая их функции. Специалисты исследуют и разрабатывают пептиды, являющиеся главными «командирами» в человеческом организме.

Jeu'Demeure

Основанная на самом высоком в мире уровне исследований, разработок и производства пептидов, Cellicon Lab дала жизнь дерматологическому пептидному косметическому бренду с лечебным эффектом Jeu'Demeure («Дже Демер»). Пептид — это косметический ингредиент премиум-класса с превосходными характеристиками безопасности. Jeu'Demeure — это пептидная косметика, которую легко использовать любому, у кого проблемы с кожей.

Начиная с первых дней после рождения человека сопровождают проблемы с кожей: зуд и сухость экземы у младенцев; угри и покраснение у подростков; морщины, темные круги и выпадение волос с возрастом; сильная сухость кожи у пожилых...

Лекарства нельзя использовать каждый день. Итак, мы думаем, что ответ заключается в косметике, которую мы применяем каждый день. «Безопасная косметика для использования всю жизнь» — вот девиз компании Cellicon Lab, производителя косметики Jeu'Demeure.

Jeu'Demeure — это не просто косметика для красоты, она помогает решить проблемы с кожей. Jeu'Demeure растет как профессиональный бренд, основанный на лучших в мире пептидных технологиях для людей с проблемами кожи во всем мире.

Три серии препаратов прошли клинические испытания в клинике кафедры кожных и венерических болезней Сеченовского университета под руководством д.м.н., профессора О.Ю. Олисовой.

AC Control — мощное избирательное лечение акне на основе противомикробного гранулизин-подобного пептида Acnotide™.

MY ATO — комплекс на основе увлажняющего пептида Triple M Complex + β-глюкан.

HAIR GENESIS — эффективное лечение выпадения волос на основе HAIR Genesis 1.1 — фьюжн-пептида меди.

FIRST — иммунотерапия поврежденной кожи на основе колострума. Молоко первых часов — быстрая помощь

иммунной системе кожи. Высокая концентрация важнейших иммунных протеинов, факторов роста и энзимов, которые содержатся в пре-молоке, укрепляют кожный иммунитет и поддерживают жизненные силы кожи.

CGPR — инновационная система пептидного омоложения. Базовые и интенсивные коллагенстимулирующие пептиды нового поколения в высокой и указанной концентрации, полученные методом твердофазного синтеза. WRINKLE FREE J316™ — это новый гексапептид, разработанный компанией Cellicon Lab, с уникальной аминокислотной последовательностью, который преодолевает эпидермальный барьер и проникает в глубокие слои кожи, активно стимулируя синтез коллагена и эластина фибробластами, напрямую воздействуя на процессы обновления и восстановления кожи.



Новые горизонты системной терапии акне

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой¹

Н. В. Грязева, к.м.н., доцент кафедры¹

А. Р. Назаренко, врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии и косметологии²

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

²ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

New horizons in systemic therapy of acne

L.S. Kruglova, N.V. Gryazeva, A.R. Nazarenko

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology; Moscow, Russia

Резюме

Актуальность исследования. По данным ряда авторов, системные кортикостероиды могут использоваться в начале курса лечения, что способствует ускорению достижения значимого эффекта и позволяет снизить степень выраженности побочных эффектов ретиноидов. Однако многие вопросы комбинированного применения изотретиноина и системных кортикостероидов в части методологического подхода остаются до конца не изученными, что определило цель данного исследования. Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 84 пациента с акне средней и тяжелой степени тяжести. Среди них 51 (60,7%) женщина и 33 (39,3%) мужчины, средний возраст пациентов составил $17,1 \pm 1,8$ года. Пациенты были разделены на 2 группы: среднетяжелое течение — I группа (n = 40), тяжелое течение акне — II группа (n = 44). Внутри групп в зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на две подгруппы: подгруппа А получала изотретиноин в стандартных дозировках, подгруппа В — получали изотретиноин также в стандартных дозировках, при этом инициация терапии проводилась на фоне приема системного кортикостероида (1 месяц дексаметазон назначали в дозе 1 мг в сутки в один прием — утром). Результаты исследования. Динамика индекса ДИШС, глобальной оценки IGA, ДИЖЖ показали сопоставимые результаты эффективности в отдаленных наблюдениях и различие на ранних сроках, преимущество отмечалось в группах, получавших дексаметазон. Выводы. Системный ретиноид эффективен в отношении профилактики формирования рубцов постакне, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата первого выбора у пациентов с факторами риска предикторами развития рубцов. Важными факторами эффективности применения изотретиноина и профилактики рецидивов является индивидуальный подбор дозы, суммарная кумулятивная и разовая дозы и длительность терапии не менее 6 месяцев. Полученные данные показали, что назначение системного кортикостероида в низких дозах (1 мг в сутки дексаметазона) на протяжении 1 месяца приема изотретиноина способствует повышению эффективности терапии в ранние сроки терапии и снижению частоты и степени выраженности побочных эффектов ретиноидов.

Ключевые слова: акне, средняя степень тяжести, тяжелая степень тяжести, изотретиноин, системный кортикостероид.

Summary

According to some authors, systemic corticosteroids can be used at the beginning of the course of treatment, which helps to accelerate the achievement of a significant effect and reduces the severity of side effects of retinoids. However, many issues of the combined use of isotretinoin and systemic corticosteroids in terms of the methodological approach remain unclear, which determined the purpose of this research. Material and methods. We observed 84 patients with moderate to severe acne. Among them, 51 (60.7%) women and 33 (39.3%) men, the average age of the patients was 17.1 ± 1.8 years. Patients were divided into 2 groups: moderate severe course — 1 group (n = 40), severe acne — 2 group (n = 44). Within the groups, depending on the therapy, the patients were divided into 2 subgroups: A subgroup — received isotretinoin in standard dosages, B subgroup — received isotretinoin also in standard dosages, while the initiation of therapy was carried out while taking systemic corticosteroid (1 month dexamethasone was prescribed at a dose 1 mg / day in 1 dose (in the morning)). The results of the study. The dynamics of the DIC1 index, the global IGA score, DIC1 showed comparable efficacy results in long-term follow-ups and early differences, an advantage was noted in the groups treated with dexetozone. Findings. Systemic retinoid is effective in preventing the formation of post-acne scars, which allows us to recommend it as the first choice in patients with risk factors for scar development. Important factors in the effectiveness of isotretinoin and the prevention of relapse are individual dose selection, the total cumulative and single dose and the duration of therapy for at least 6 months. The data obtained showed that the administration of a systemic corticosteroid in low doses (1 mg / day of dexamethasone) for 1 month of taking isotretinoin improves the effectiveness of therapy in the early stages of therapy and reduces the frequency / severity of side effects of retinoids.

Key words: acne, moderate severity, severe severity, isotretinoin, systemic corticosteroid.

Актуальность исследования

Акне — хроническое воспалительное заболевание кожи, которое встречается приблизительно у 85 % подростков и у 5–8 % взрослого населения [1]. Патогенез акне относится к многофакторным, включая гормональное влияние андрогенов наряду с избыточной выработкой кожного сала с нарушением каче-

ственного состава, нарушенной кератинизацией, воспалением и стимуляцией врожденной иммунной системы несколькими путями, включая гиперколонизацию бактериями *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) [2, 3]. Клиническая картина представлена типичными элементами сыпи: открытые и закрытые коме-

доны, папулы, пустулы, узлы и кисты. В большинстве случаев процесс локализуется на лице, однако почти у 60 % пациентов высыпания могут наблюдаться на груди и спине [4]. Разрешение воспалительных элементов может сопровождаться формированием стойкой пигментации и рубцовых деформаций (симптомокомп-

Таблица 1
Шкала общей оценки степени тяжести акне

| Степень | Клинические симптомы |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Чистая кожа без воспалительных или невоспалительных поражений |
| 1 | Почти чистая кожа; единичные невоспалительные элементы (комедоны) и более одного небольшого воспалительного элемента (папулы, пустулы) |
| 2 | Легкая степень тяжести: невоспалительные элементы и воспалительные элементы (только папулы и пустулы, узловые поражения отсутствуют) |
| 3 | Средняя степень тяжести: большое количество невоспалительных поражений и воспалительных поражений (узлы размером до 0,5 см, единичные). Характерен симптомокомплекс постакне |
| 4 | Тяжелая степень тяжести: много невоспалительных и воспалительных поражений, узлы, кистозные элементы, конглобатные элементы. Характерен симптомокомплекс постакне |

лекс постакне), что в значительной степени отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов и также требует эффективного лечения [5]. В подростковом возрасте, как правило, диагностика акне не вызывает сомнений, в случаях с акне взрослых зачастую приходится проводить дифференциальную диагностику, в частности с папуло-пустулезной розацей.

Современная классификация акне, рекомендованная Глобальным альянсом специалистов по проблемам акне (2018), предлагает рассматривать четыре степени тяжести, однако она рекомендована для рассмотрения вопроса только топической терапии и не учитывает тяжелые формы акне и рубцовые деформации, требующие системных методов в первой линии терапии [6]. На наш взгляд, наиболее приемлемой в клинической практике является унифицированная классификация, учитывающая в том числе и наличие симптомокомплекса постакне. В соответствии с данной классификацией при 1-й и 2-й степени тяжести можно ограничиться только топической терапией (в случае неудачи рассматриваются смена тактики и назначение системных методов), 3-я и 4-я подразумевают раннее рассмотрение вопроса о системной терапии, в частности изотретиноином.

Научные достижения последних десятилетий значительно расширили понимание патогенеза акне, что в свою очередь отразилось и на совершенствовании методов лечения. Актуальные отечественные и зару-

бежные клинические рекомендации отражают современные тенденции в терапевтических мероприятиях при акне и динамично изменяются с появлением новых данных о методах лечения. Топические (в том числе в фиксированных комбинациях) и системные ретиноиды являются «золотым стандартом» в лечении различной степени тяжести акне как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных методов [7]. Основным преимуществом является высокая эффективность, в том числе профилактическая направленность в отношении рубцов постакне, однако вопросы безопасности (для системных ретиноидов) и развития прогнозируемых побочных эффектов (для топических и системных ретиноидов) зачастую ограничивают их применение.

Механизм действия ретиноидов направлен на различные аспекты патофизиологии акне, влияя на кератинизацию, способствуя уменьшению воспаления и элиминации *P. acnes*, они обладают высокой эффективностью [8]. Кроме того, ретиноиды обладают уникальным классовым действием, снижающим формирование элементов — предшественников акне (микрокомедонов) и ограничивающим развитие новых поражений [8].

Согласно последним данным, пероральный изотретиноин должен выступать терапией первой линии для очень тяжелой формы акне (узловатые, кистозные и конглобатные акне), среднетяжелой степени тяжести папуло-пустулезных акне

и в случае неэффективности топической терапии [9]. Изотретиноин — высокоэффективное средство лечения акне в отношении прежде всего воспалительных элементов, включая узлы и кисты, обеспечивающее длительный период ремиссии. Обычно для достижения кумулятивной дозы 120–150 мг/кг препарат применяют в дозе 0,5–1,0 мг/кг в течение длительного периода времени [10]. На сегодняшний день вопрос эффективной кумулятивной дозы еще изучается. Безусловно, лечение пероральным изотретиноином должно продолжаться до полного очищения кожи. Так и соавт. сообщили, что кумулятивная доза основана на данных исследований, которые не были предназначены для оценки корреляции кумулятивной дозы и частоты рецидивов [11]. Кроме того, ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни 1453 пациентов, получавших пероральный изотретиноин, показал, что в 22,4% случаев потребовался повторный курс изотретиноина (период наблюдения свыше 12 месяцев, в диапазоне от 12 месяцев до 5 лет) и ежедневные и кумулятивные дозы не влияли на число рецидивов в течение проведения лечения (более 2 месяцев) после полного разрешения акне. Поэтому было высказано мнение, что терапию нужно продолжать до полного очищения кожи независимо от значения кумулятивной дозы [12]. Эта стратегия вполне подходит для клинической практики, в то же время для пациентов со средней степенью тяжести акне полное очищение кожи может быть достигнуто с использованием меньших кумулятивных доз [12]. Эмпирическое правило может заключаться в проведении лечения до полного очищения кожи плюс еще месяц [13]. Еще один актуальный вопрос применения системных ретиноидов — это сохранение ремиссии. В ряде исследований не была установлена связь конкретных дозировок и периода ремиссии, напротив, были выявлены факторы, которые связаны с более высоким риском рецидива: сильно выраженный сеатоз, молодой возраст, акне в семейном анамнезе, препубертатное акне и акне на туловище [12, 14–16].

Собственный опыт применения системного изотретиноина показывает, что для достижения высокого результата и во избежание рецидива заболевания необходимо не только стремиться набрать кумулятивную и суточную дозу, но и использовать препарат не менее 6 месяцев в рекомендованных суточных дозах.

По данным ряда авторов, системные кортикостероиды могут использоваться в начале курса лечения, что способствует ускорению достижения значимого эффекта и позволяет снизить степень выраженности побочных эффектов ретиноидов [17]. Однако многие вопросы комбинированного применения изотретиноина и системных кортикостероидов в части методологического подхода остаются до конца не изученными, что определило цель данного исследования.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 84 пациента с акне средней и тяжелой степени тяжести. Среди них 51 (60,7%) женщина и 33 (39,3%) мужчины, средний возраст пациентов составил $17,1 \pm 1,8$ года. Пациенты были разделены на две группы: среднетяжелое течение — первая группа (n = 40), тяжелое течение акне — вторая группа (n = 44). Внутри групп, в зависимости от проводимой терапии, пациенты были разделены на две подгруппы: в подгруппе А получали изотретиноин в стандартных дозировках, в подгруппе В получали изотретиноин также в стандартных дозировках, при этом инициация терапии (1 месяц) проводилась на фоне приема системного кортикостероида.

Критерии включения: акне средней и тяжелой степени тяжести, возраст старше 12 лет, отсутствие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, подписание информированного согласия.

Все пациенты получали изотретиноин (Сотрет) в стандартных дозировках 0,5–1,0 мг/кг в сутки (разовая доза зависела от степени

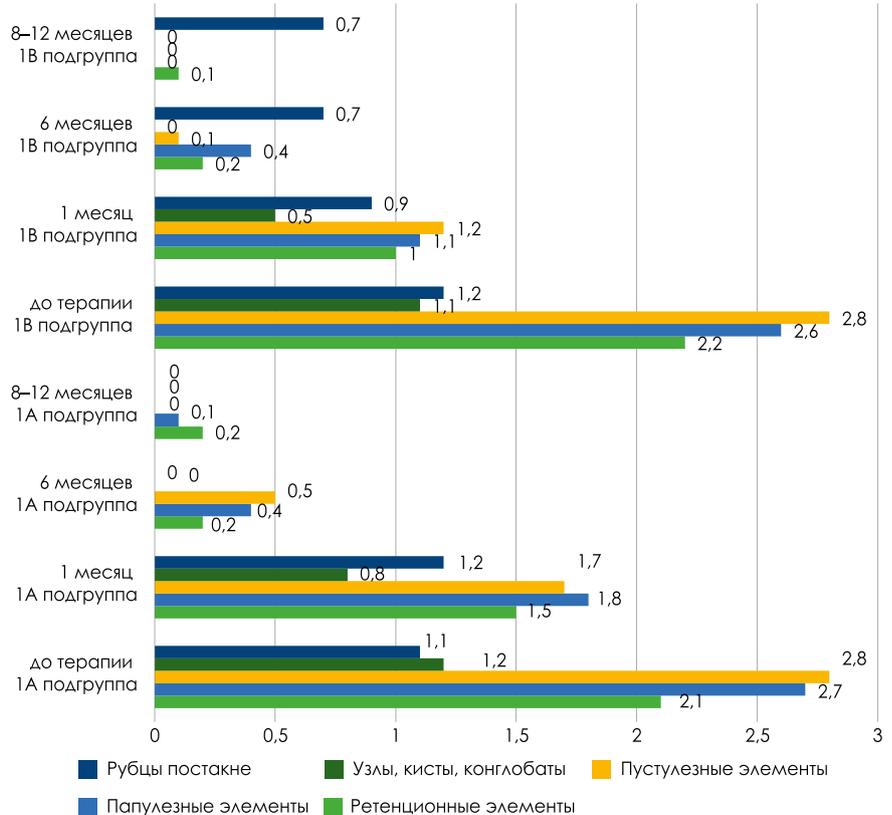


Рисунок 1. Динамика индекса ДИСС у пациентов со среднетяжелым акне (первая группа) на фоне приема изотретиноина и изотретиноина с дексаметазоном.

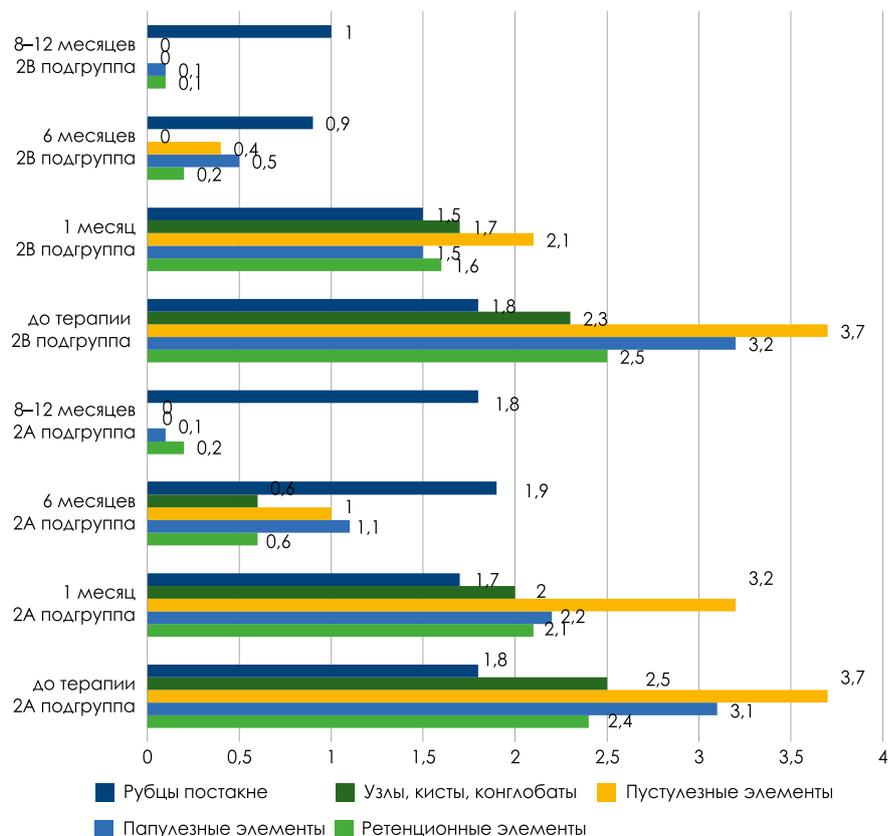


Рисунок 2. Динамика индекса ДИСС у пациентов тяжелым акне (вторая группа) на фоне приема изотретиноина и изотретиноина с дексаметазоном.

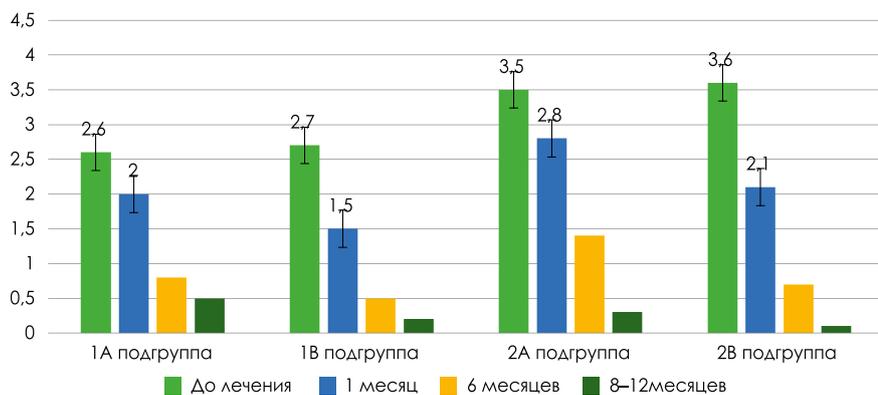


Рисунок 3. Динамика суммарного индекса IGA в первой и второй группах в конечных точках исследования.

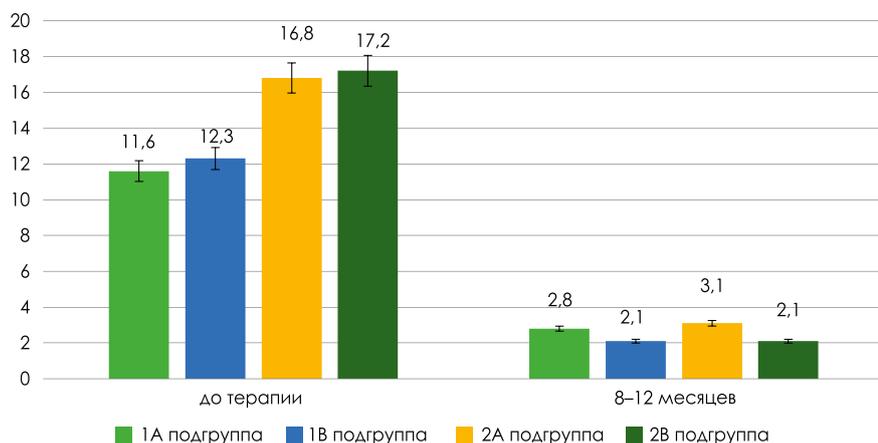


Рисунок 4. Динамика индекса ДИКЖ: конечная точка — 8-12 месяцев.

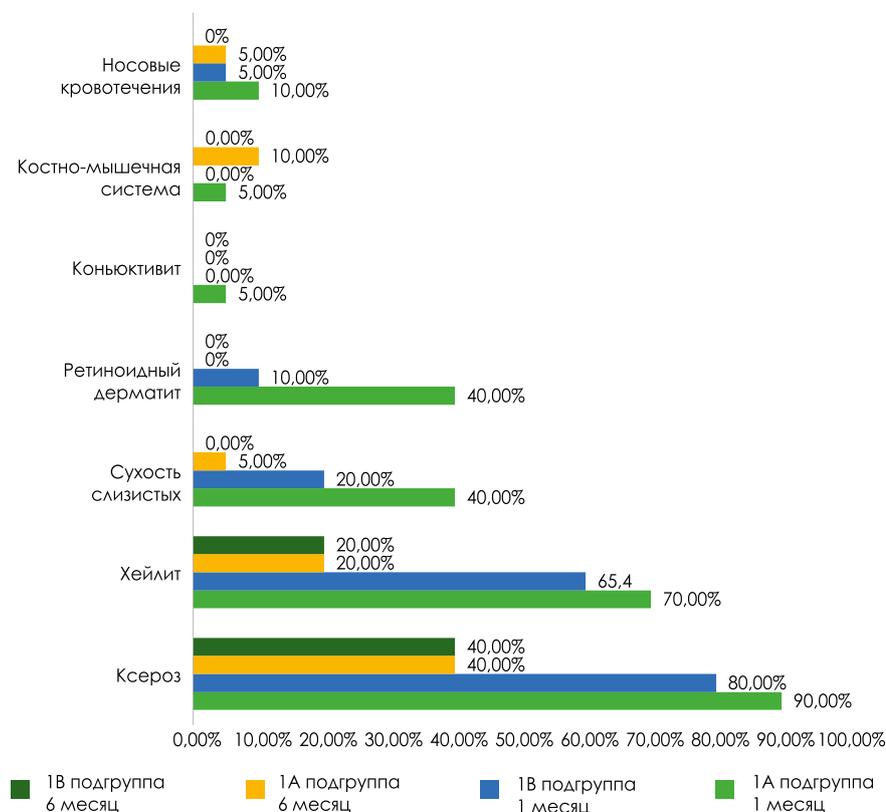


Рисунок 5. Количество пациентов (%) в подгруппах 1А и 1В с развившимися побочными эффектами через 1 и 6 месяцев терапии.

тяжести). В подгруппах В изотретиноин назначали в дозе 0,5 мг в сутки в 1-й месяц приема, в дальнейшем при необходимости дозу повышали до 0,7–1,0 мг/кг в сутки. В подгруппах В назначали дексаметазон в дозе 1 мг в сутки в один прием (утром), аспаркам — по одной таблетке три раза в сутки 2 недели. Все пациенты использовали базовую терапию — специализированную косметику, включающую средства по очищению кожи и увлажнению. Курс изотретиноина в первой и второй группах составил от 6 месяцев до года.

Оценка эффективности включала подсчет индекса ДИШС (дерматологический индекс шкалы симптомов), который включал оценку по трехбалльной системе ретенционных элементов (открытые и закрытые комедоны), воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы, кисты), рубцов постакне, суммарный индекс при максимальном значении составлял 15 баллов. Общая оценка эффективности проводилась с учетом индекса IGA (Investigators Global Assessment), где 0 баллов — чистая кожа, 4 балла — тяжелое течение, исследование качества жизни пациентов — индекса ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни).

Мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови (до терапии, через 2, 6 месяцев от начала терапии): глюкоза, АСАТ, АЛАТ, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, тест на беременность у женщин детородного возраста (длительность контрацептивного периода после лечения составляла 1 месяц), общее состояние (АД, ЧСС), учет прогнозируемых побочных эффектов (ксероз, хейлит, сухость слизистых, ретиноидный дерматит, конъюнктивит, жалобы со стороны костно-мышечной системы, носовые кровотечения).

Результаты исследования

В первой группе после курса терапии в соответствии с динамикой индекса ДИШС у всех пациентов отмечалась положительная динамика (рис. 1). Однако сроки достижения

значимого клинического эффекта отличались. Так, в подгруппе 1В уже через месяц практически полностью было купировано воспаление, отмечалось улучшение в отношении рубцов постакне. В дальнейшие 6–12 месяцев результаты были сопоставимы в подгруппах, за исключением рубцов — достоверная динамика ($p < 0,01$) наблюдалась только в подгруппе 1В.

Во второй группе после курса терапии в соответствии с динамикой индекса ДИШС у всех пациентов отмечалась положительная динамика (рис. 2). Однако, как и в первой группе, сроки достижения значимого клинического эффекта отличались. Так, в подгруппе 2В уже через месяц отмечалась достоверная динамика в отношении ретенционных ($p < 0,01$) и воспалительных ($p < 0,01$) элементов, а также рубцов постакне ($p < 0,01$). К концу курса (8–12 месяцев) результаты были сопоставимы в подгруппах, за исключением рубцов — достоверная динамика ($p < 0,01$) наблюдалась только в подгруппе 2В.

Динамика индекса глобальной оценки IGA также показала сопоставимые результаты эффективности в отдаленных наблюдениях и различие на ранних сроках (рис. 3). В соответствии с динамикой индекса IGA к концу курса терапии результаты в подгруппе 1А были следующими: у 16 (80,0%) пациентов отмечалось полное очищение кожи ($IGA = 0$), у 4 (20,0%) — практически чистая кожа ($IGA < 1$). В подгруппе 1В: у 18 (90,0%) пациентов отмечалась полное очищение кожи ($IGA = 0$), у 2 (10,0%) — практически чистая кожа ($IGA < 1$).

В подгруппе 2А у 17 (73,9%) пациентов отмечалось полное очищение кожи ($IGA = 0$), у 6 (26,1%) — практически чистая кожа ($IGA < 1$). В подгруппе 2В у 18 (85,7%) пациентов отмечалось полное очищение кожи ($IGA = 0$), у 3 (14,3%) — практически чистая кожа ($IGA < 1$) в большей степени за счет наличия рубцов постакне.

Исследование качества жизни пациентов выявило положительное влияние применения изотретиноина в различных группах: после курса

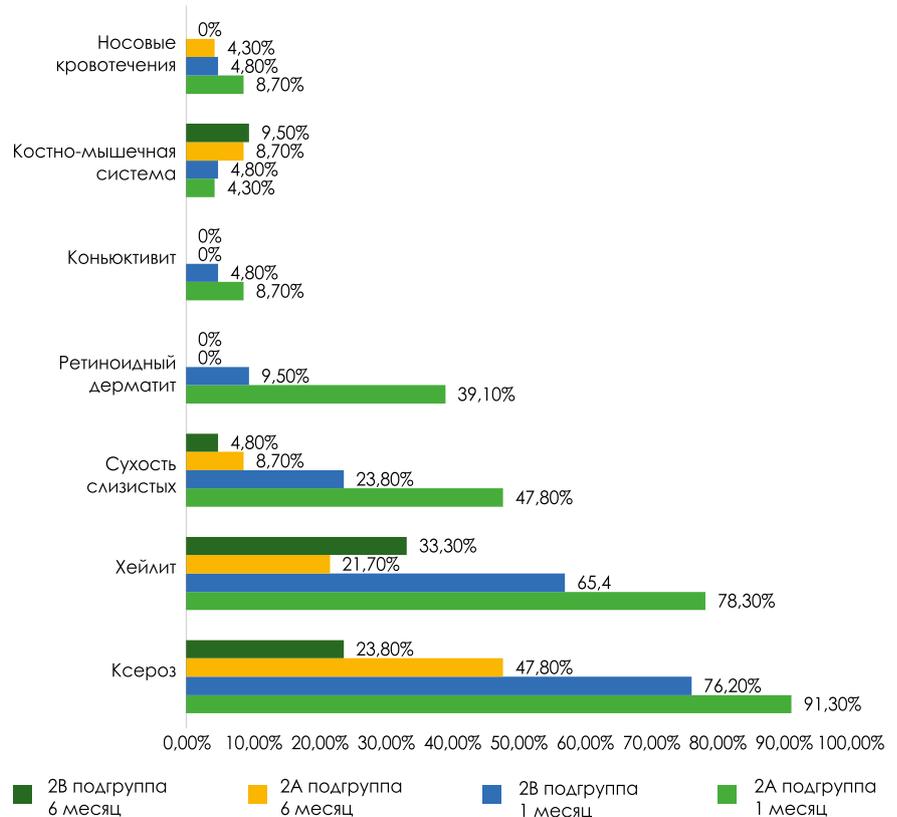


Рисунок 6. Количество пациентов (%) в подгруппах 2А и 2В с развившимися побочными эффектами через 1 и 6 месяцев терапии.

терапии у всех пациентов индекс ДИКЖ был ниже 5 баллов. В подгруппе 1А индекс редуцировал на 75,9% с $11,6 \pm 1,3$ до $2,8 \pm 0,7$ балла ($p < 0,001$), в подгруппе 1В индекс ДИКЖ редуцировал на 82,9% с $12,3 \pm 1,2$ до $2,1 \pm 0,6$ балла ($p < 0,01$). В подгруппе 2А индекс редуцировал на 81,6% с $16,8 \pm 1,4$ до $3,1 \pm 0,6$ балла ($p < 0,01$), в подгруппе 2В индекс ДИКЖ редуцировал на 87,8% с $17,2 \pm 1,6$ до $2,1 \pm 0,2$ балла ($p < 0,02$) (рис. 4).

Оценка безопасности показала, что в подгруппах, где был назначен дексаметазон, прогнозируемые побочные эффекты ретиноида были выражены в значительно меньшей степени, встречались у меньшего количества пациентов, и изотретиноин в целом переносился лучше (рис. 5, 6).

Мониторинг показателей биохимического анализа показал, что транзитное повышение трансаминаз и показателей липидного обмена отмечалось у части пациентов

вне зависимости от метода терапии. Показатели АСАТ, АЛАТ, щелочной фосфатазы, триглицеридов у части пациентов (в подгруппе 1А — 21,7%, в подгруппе 1В — 19,1%, в подгруппе 2А — 15%, в подгруппе 2В — 20%) через 1 и 6 месяцев имели тенденцию к увеличению, но не превышали 10% от исходных значений. Данная отрицательная динамика не требовала отмены препарата. У пациентов подгрупп 1В и 2В, которые получали дексаметазон, уровень тощачевой глюкозы оставался в пределах референтных значений.

Выводы

1. Изотретиноин обладает высокой эффективностью в отношении всех клинических симптомов акне и позволяет достигать чистой кожи у большинства пациентов с акне среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.
2. Системный ретиноид эффективен в отношении профилактики

формирования рубцов постакне, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата первого выбора у пациентов с факторами риска, предикторами развития рубцов.

3. Важными факторами эффективности применения изотретиноина и профилактики рецидивов являются индивидуальный подбор дозы, суммарная кумулятивная и разовая дозы, а также длительность терапии не менее 6 месяцев.
4. Полученные данные показали, что назначение системного кортикостероида в низких дозах (1 мг в сутки дексаметазона) на протяжении 1 месяца приема изотретиноина способствует повышению эффективности терапии в ранние сроки терапии и снижению частоты и степени выраженности побочных эффектов ретиноидов.

Список литературы

1. Круглова Л. С., Талыбова А. М., Глузмина М. М. Акне и сиптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2018. — № 1. — С. 21–26.
2. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: S1–S50.
3. Paugam C, Corvee S, Saint-Jean M, et al. *Propionibacterium acnes* phylotypes and acne severity: an observational prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: e398–e399.
4. Tan JK, Tang J, Fung K, et al. Prevalence and severity of facial and truncal acne in a referral cohort. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7: 551–556.
5. Tan J, Kang S, Leyden J. Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the United States. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16: 97–102.
6. 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.
7. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 945–973. e33.
8. Thielitz A, Fleimlich M, Ropke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol*. 2001; 145: 19–27.
9. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30 (9): 1480–1490.
10. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology*. 1997; 194: 351–357.
11. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120–150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*. 2016; 20: 13–20.
12. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2016; 55: 518–523.
13. Круглова Л. С., Талыбова А. М., Грязева Н. В. Эффективность применения системного препарата на основе изотретиноина при различной степени тяжести акне // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 53–56.
14. Lehucher-Ceyrac D, de La Salmoniere P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology*. 1999; 198: 278–283.
15. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dreno B. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology*. 2006; 212: 145–149.
16. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 644–646.
17. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol*. 2006; 16: 565–571.

Для цитирования. Круглова Л. С., Грязева Н. В., Назаренко А. Р. Новые горизонты системной терапии акне // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — 26 (401). — С. 87–92.



16-18 октября 2019

Администрация Волгоградской области,
Комитет здравоохранения Волгоградской области,
Волгоградский государственный медицинский университет,
Выставочный центр "Царицынская ярмарка"

XXX специализированная межрегиональная выставка

МЕДИЦИНА и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

В рамках выставки специализированная экспозиция
ЗДОРОВЬЕ МАМЫ И МАЛЫША

www.zarexpo.ru



Место проведения: Волгоград Арена
пр. В.И. Ленина, 76

Выставочный центр "Царицынская ярмарка"
Тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: nastya@zarexpo.ru

Оценка эффективности биоревитализации при работе с кожным компонентом старения у пациентов с разными морфологическими типами инволютивных изменений мягких тканей лица

С. С. Райцева, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹

С. Л. Матусевич, д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии²

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

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Assessment of efficiency of biorevitalization during work with skin component of aging at patients with different morphological types of involute changes of soft facial tissues

S. S. Raytseva, S. L. Matusevich

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow; Tyumen State Medical University, Tyumen; Russia

Резюме

Материалы и методы. Под наблюдением находились 38 пациенток в возрасте от 35 до 55 лет. В зависимости от морфотипа старения все пациентки были разделены на три группы. Всем участникам исследования проводилась процедура биоревитализации (БРВ) по единому протоколу приготовленной *ex-tempore* смесью из многокомпонентного и пролонгированного биоревитализантов (БР). **Результаты.** После курса БРВ из трех процедур достоверно установлено, что влажность кожи повысилась от исходного уровня на 46,7% у абсолютного числа (100%) пациенток независимо от морфотипа ($p < 0,01$). Улучшение цвета лица зарегистрировано у 94,7% пациенток ($p < 0,01$). Длина, ширина и глубина тонких поверхностных морщин на коже лица у пациенток с мелкоморщинистым и смешанным морфотипами в среднем сократились на 41,1, 37,9 и 50,0% соответственно ($p < 0,01$). Не получено убедительных данных в отношении повышения показателей эластичности кожи, толщины эпидермиса и дермы. Также не выявлено выраженного терапевтического действия на телеангиэктатические изменения и неопухольевую очаговую гиперпигментацию кожи лица. Клинические эффекты после курса БРВ наиболее ярко выражены у пациенток с мелкоморщинистым и смешанным морфотипами. По оценке самих пациенток, предложенная программа инъекционной терапии обладает высокой эффективностью и безопасностью.

Ключевые слова: биоревитализация, многокомпонентный биоревитализант, пролонгированный биоревитализант, гиалуроновая кислота, микронутрицевтики, антиоксиданты, инволюционные изменения кожи, морфологический тип.

Summary

Materials and methods. 38 patients aged 35 to 55 years old were under the surveillance. Depending on the aging morphotype, all patients were divided into three groups. All the participants of the study were subjected to a biorevitalization procedure (BRV) according to a single protocol prepared *ex-temporarily* by a mixture of multicomponent and prolonged biorevitalizers (BR). **Results.** After the course of BRV from three procedures it was reliably established that skin humidity increased from the initial level by 46.7% at the absolute number (100.0%) of patients regardless of morphotype ($p < 0.01$). Facial color improvement was recorded in 94.7% of patients ($p < 0.01$). Length, width and depth of thin surface wrinkles on the face skin in patients with small and mixed morphotypes on average decreased by 41.1%, 37.9% and 50.0%, respectively ($p < 0.01$). No convincing data have been obtained regarding the increase in skin elasticity, epidermis thickness and dermis. There is also no evident therapeutic effect on telangiectatic changes and non-tumor focal hyperpigmentation of facial skin. Clinical effects following the BRV course are most pronounced in patients with small-scale and mixed morphotypes. According to the patients themselves, the proposed program of injection therapy has high efficiency and safety.

Key words: biorevitalization, multicomponent biorevitalyst, prolonged biorevitalyst, hyaluronic acid, mikronutritsevtik, antioxidants, involutinal skin changes, morphological type.

Актуальность проблемы

В процесс возрастной инволюции вовлекаются кожа и все подлежащие структуры лица. Это позволяет выделить два базовых компонента старения: кожный, связанный с дистрофическими изменениями эпидермиса и дермы, и структурный (рельефный), сопровождающийся диспозицией мягких тканей лица (МТЛ) и потерей ими объема [1, 2]. Для эффективной работы с каждым из компонентов требуются разные терапевтические методы и стратегии [3].

По данным социологических исследований, в структуре запросов пациентов, обратившихся на прием с це-

лью улучшения качественных характеристик кожи, наряду с лазерными технологиями лидирующие позиции занимают процедуры мезотерапии и биоревитализации [4, 5].

В последние годы для решения широкого круга эстетических проблем, связанных с кожным компонентом старения, активно применяются разные группы биоревитализантов (БР), которые отличаются технологией производства, физико-химическими характеристиками и компонентным составом [6]. Из представленных на рынке препаратов повышенный интерес у врачей и пациентов вы-

зывают две инновационные группы: многокомпонентные БР — препараты со сложным составом, которые включают нестабилизированную высокомолекулярную (1 000 kDa и более) гиалуроновую кислоту (ГК) в высокой концентрации (10 мг/мл и более), действие которой потенцировано микронутрицевтиками, антиоксидантами, нуклеиновыми кислотами и др.; БР пролонгированного действия — препараты на основе нестабилизированной высокомолекулярной (2 000 kDa и более) ГК в высокой концентрации (12 мг/мл и более), основные эффекты от воздействия которой дополнены

и пролонгированы за счет введения в состав препаратов осмолярного компонента (например, многоатомных спиртов глицерола или манитола).

Многолетний клинический опыт свидетельствует о том, что терапевтическая эффективность БРВ у пациентов с разными морфотипами инволютивных изменений МТЛ и кожи неодинакова. В литературе нет достаточно обобщенных данных о действии рассмотренных групп препаратов на макроморфологические характеристики кожи с признаками возрастных изменений в зависимости от ее морфотипа [7, 8], что открывает широкие перспективы для изучения данного вопроса.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность процедуры БРВ с использованием ономоментного сочетанного применения многокомпонентных и пролонгированных БР у пациентов с разными морфологическими типами инволютивных изменений МТЛ и кожи.

Материал и методы

Под наблюдением находились 38 пациенток женского пола в возрасте от 35 до 55 лет (средний возраст $45,3 \pm 4,9$ года) с внешними признаками старения кожи лица (повышенной сухостью, снижением тонуса, заметными тонкими поверхностными морщинами, неопухоловой очаговой гиперпигментацией) различной степени выраженности. Критерии включения: отсутствие у пациенток на момент исследования дерматозов и заболеваний внутренних органов, которые могли бы повлиять на результаты исследования или вызвать аллергическую реакцию. В зависимости от морфологического типа старения МТЛ и кожи все пациентки были разделены на три группы наблюдения, они же — сравнения: 1-я группа — деформационный морфотип — 15 (39,5%) человек, 2-я группа — мелкоморщинистый — 10 (26,3%) пациенток, 3-я группа — смешанный морфотип — 13 (34,2%) пациенток.

До процедуры пациентки подписывали протокол добровольного информированного согласия. Перед процедурой проводились полный макияж, аппликационная анестезия, дезинфекция кожи лица и шеи.

Всем пациенткам БРВ проводили

по единому протоколу. Использовались зарегистрированные на территории Российской Федерации препараты Filorga (Франция). Многокомпонентный (3 мл) и пролонгированный БР (1 мл) смешивались в одном флаконе. Объем однократного введения составлял 4 мл. Приготовленная *ex-tempore* смесь вводилась внутридермально по всему лицу и верхней части шеи иглами 31–32 G 4 мм в технике «миллиарный микроблюс». Протокол интенсивного курса терапии включал три процедуры с интервалом раз в месяц.

В ходе исследования были использованы данные анкетирования, анамнестические методы, клинический и инструментальный мониторинг. Инструментальные методы включали оценку состояния кожи по следующим критериям: однородность цвета и микрорельефа кожи — поверхностная дерматоскопия (дерматоскоп Heine Delta 20, Германия); влажность — корнеометрия; эластичность — кутометрия; длина, ширина, глубина тонких поверхностных морщин — профилометрия (аппарат Soft Plus CPU, Италия); толщина эпидермиса и дермы — УЗ-сканирование (ультразвуковой сканер DUB, Германия).

Принимая во внимание, что в разных анатомических областях лица кожа неодинакова по толщине, инструментальные исследования проводились по средней зрачковой линии в верхней, средней и нижней трети лица. В верхней трети измерения выполнялись над бровью в точке пересечения средней зрачковой линии с центральной горизонтальной линией лба. В средней трети — в области нижнего века и в щечной области по нижнему краю скуловой кости. В нижней трети — на уровне основания тела нижней челюсти с переходом на шею.

Эффективность терапии оценивали при визуальном осмотре и инструментальном исследовании. Первый визит (Д 1) — в день первой процедуры и на протяжении всего курса терапии — (Д 2) через 28 ± 2 дня от Д 1, (Д 3) через 28 ± 2 дня от Д 2, (Д 4) через 28 ± 2 дня от Д 3. Период наблюдения составил 90 дней, в течение которых были выполнены три процедуры и четыре измерения. До (Д 1) и после курса процедур (Д 4) проводилась оценка

по международным шкалам VAS, GAIS, FACE-Q. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета сертифицированных прикладных программ SPSS 24.0. Данные представляли в виде средних значений \pm ошибка средней ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Различия при $p > 0,05$, но $p < 0,10$, трактовались как наличие тенденции.

Обсуждение результатов

В ходе клинического обследования, проведенного до курса инъекционной терапии, у пациенток всех групп были выявлены: неоднородность цвета кожи у 33 человек (86,8%); признаки дегидратации кожи — у 35 (92,1%); снижение тонуса — у 27 (71,1%), неоднородность рельефа и тонкие поверхностные морщины — у 32 пациенток (84,2%). Данные объективного обследования подтверждались результатами поверхностной дерматоскопии кожи: тусклый и неоднородный цвет кожи лица был зарегистрирован у 35 пациенток (92,1%), шелушение и редкие тонкие поверхностные трещины в роговом слое эпидермиса — у 34 (89,5%) и 25 (65,8%); умеренное увеличение глубины дерматоглифов у 30 исследуемых (78,9%); телеангиэктазии и слабовыраженная неопухоловая очаговая гиперпигментация — у 24 (63,2%) и 22 (57,9%) пациенток. Клинические изменения чаще регистрировались и в большей степени были выражены у пациенток из 2-й и 3-й групп — 80,0 и 76,9% по сравнению с 1-й группой — 46,7% ($p < 0,05$). Согласно результатам анкетирования, абсолютное число исследуемых (100%) отметили, что после курса процедур кожа лица стала менее сухой и стянутой, более гладкой и упругой. Улучшились ее внешний вид и цвет. Сократилось количество тонких поверхностных морщин (табл. 1).

В результате поверхностной дерматоскопии было установлено, что после курса процедур регистрировались эпителизация поверхностных трещин в роговом слое эпидермиса и улучшение микрорельефа кожи лица за счет сглаживания рельефа дерматоглифов у 25 (65,8%) и 30 (78,9%) пациенток соответственно ($p < 0,01$). Общее улучшение цвета лица наблюдалось у 36 (94,7%) пациенток ($p < 0,01$). В отношении телеангиэктазий

Таблица 1
Динамика показателей VAS до и после курса процедур (метод анкетирования)

| Признак | До терапии (Δ 1) | После терапии (Δ 4) | Динамика | P |
|------------------------------|------------------|---------------------|----------|----------|
| Цвет | 4,82 ± 1,31 | 8,91 ± 0,21 | 45,9% ↑ | p < 0,05 |
| Сухость | 6,53 ± 2,27 | 2,11 ± 0,05 | 67,7% ↓ | p < 0,01 |
| Тонус | 3,94 ± 2,12 | 5,87 ± 0,03 | 32,9% ↑ | p < 0,10 |
| Микрорельеф | 4,34 ± 0,08 | 8,82 ± 1,15 | 49,2% ↑ | p < 0,05 |
| Тонкие поверхностные морщины | 8,37 ± 1,24 | 3,76 ± 0,06 | 55,1% ↓ | p < 0,01 |

и неопухоловой очаговой гиперпигментации положительной клинической динамики не выявлено на протяжении всего периода наблюдения ($p > 0,1$).

Результаты анкетирования, клинического и дерматоскопического мониторинга были подтверждены данными специальных инструментальных исследований. Сравнительная оценка показателей корнеометрии свидетельствует о достоверном повышении влажности кожи лица у абсолютного числа (100%) пациенток наблюдаемых групп. Группа 1: до процедуры — $44,3 \pm 4,2$, после трех процедур — $64,4 \pm 2,8$. Группа 2: $24,6 \pm 3,1$ и $64,8 \pm 2,4$. Группа 3: $33,5 \pm 5,2$ и $66,3 \pm 1,1$ соответственно ($p < 0,01$) (рис. 1).

Наибольший динамический прирост контролируемого показателя от исходных значений регистрировался у пациенток с мелкоморщинистым — 62,1% и смешанным морфотипами — 49,5% ($p < 0,01$), которые в большей степени были удовлетворены результатами биоревитализации в отношении изучаемого параметра по сравнению с группой деформационного морфотипа — 31,2% ($p < 0,05$). В среднем после трех процедур показатель влажности кожи в наблюдаемых группах увеличился от исходного уровня на 46,7% ($p < 0,01$).

Кутометрия не выявила статистически значимых изменений показателя эластичности кожи на протяжении всего периода наблюдения. Показатели эластичности кожи в группах сравнения были сопоставимы: до назначения терапии среднее значение составило $44,7 \pm 1,9$, после трех процедур эластичность незначительно повысилась на 9,3% до $49,3 \pm 0,5$ и приблизилась к показателям возрастной нормы ($p > 0,1$).

Ультразвуковое сканирование кожи лица показало, что у всех пациенток после курса БРВ толщина эпидермиса и дермы значимо не изменилась: до на-

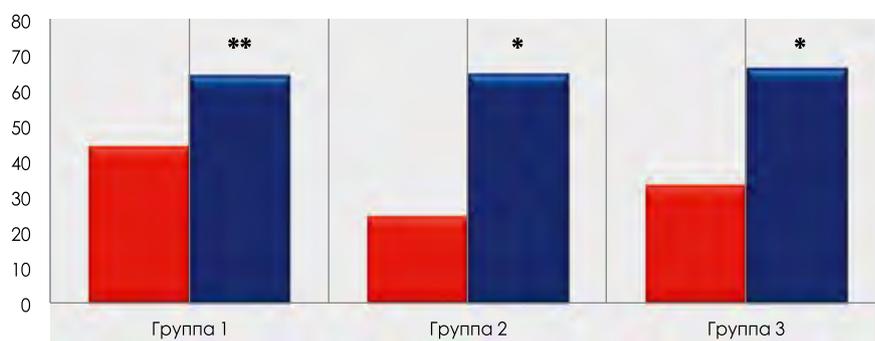


Рисунок 1. Показатели корнеометрии (Ед) в сравниваемых группах до терапии (Δ 1) и после курса БРВ процедур (Δ 4); * — достоверные различия ($p < 0,01$); ** — ($p < 0,05$).

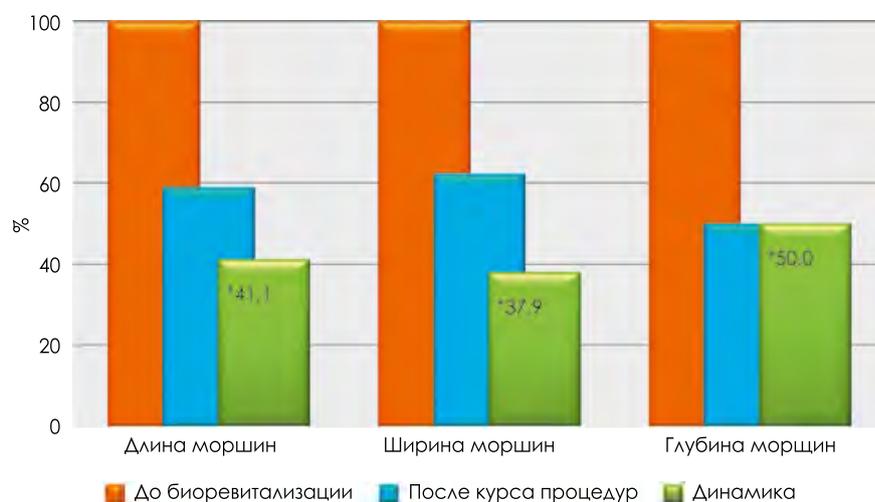


Рисунок 2. Динамика показателей профилометрии в группах сравнения до терапии (Δ 1) и после курса БРВ-процедур (Δ 4); * — достоверные различия ($p < 0,01$).

значения терапии толщина эпидермиса и дермы в среднем составляла $104,1 \pm 13,7$ и $1466,0 \pm 221,4$, после курса процедур — $104,6 \pm 13,7$ и $1490,0 \pm 231,6$ соответственно ($p > 0,1$). Независимо от морфотипа после завершения терапии статистически значимое повышение акустической плотности дермы регистрировалось в областях с тонкой кожей. В области нижнего века и нижней трети лица с переходом на шею акустическая плотность дермы в среднем повысилась на 31,7% с $19,2 \pm 8,1$ до $27,7 \pm 5,7$ ($p < 0,05$). Также определялась тенденция к увеличению плотности эпидермиса в среднем на 17,0%

с $118,3 \pm 21,4$ до $140,9 \pm 34,2$ ($p < 0,1$). Для остальных участков лица изучаемый параметр не имел диагностической значимости ($p > 0,1$).

В ходе профилометрического исследования установлено, что длина тонких поверхностных морщин у пациенток с мелкоморщинистым и смешанным морфотипами после курса процедур в среднем сократилась с $8,8 \pm 1,1$ до $5,2 \pm 1,1$ мм на 41,1% ($p < 0,01$).

Ширина морщин и их глубина после трех процедур сократились в среднем с $2,9 \pm 1,4$ до $1,8 \pm 0,8$ мм и с $0,2 \pm 0,2$ до $0,1 \pm 0,1$ мм на 37,9 и 50,0% соответственно ($p < 0,01$). У пациенток с дефор-

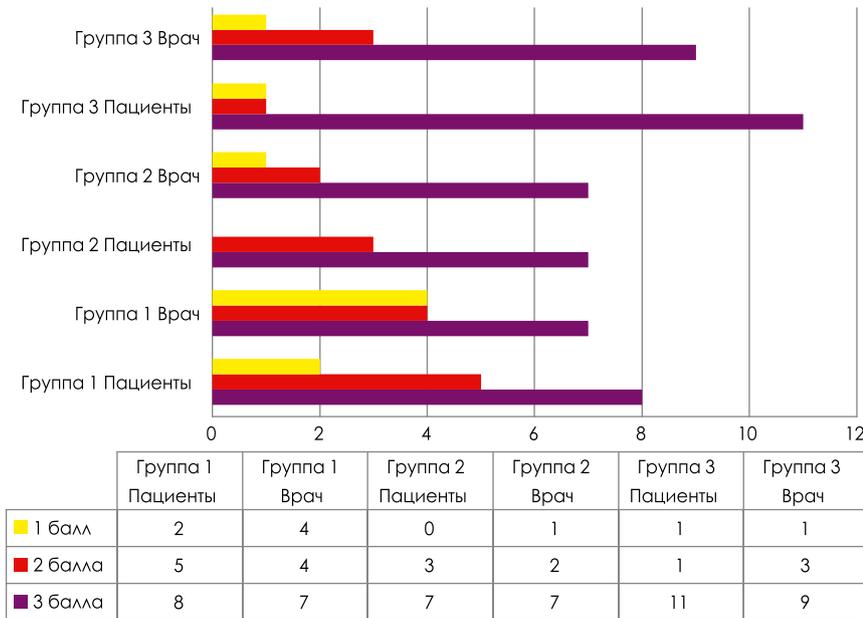


Рисунок 3. Оценка эффективности и безопасности проведенной терапии пациентами и врачом-исследователем по международным шкалам GAIS и VAS на протяжении всего периода наблюдения (90 дней).

мационным морфотипом полученные результаты являлись сопоставимыми и значимыми только для анатомических областей с тонкой кожей, для кожи всего лица в целом достоверных изменений не было выявлено ($p > 0,1$) (рис. 2).

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о минимальной посттравматической реакции со стороны кожи лица и хорошей переносимости одномоментного интрадермального введения смеси БР разных групп. Из субъективных ощущений пациентки отмечали легкое жжение во время проведения процедуры, которое полностью нивелировалось к моменту ее завершения. Ожидаемые локальные постинъекционные эффекты в виде эритемы и отека в местах инъекций были невыраженными и самопроизвольно разрешались в течение одного часа. Аллергических реакций в ходе проведения процедуры и после завершения курса терапии отмечено не было. Клинический эффект после интенсивного курса терапии нарастал в течение последующего месяца.

Оценка пациентками эффективности и безопасности предложенной терапевтической стратегии показала, что большинство пациенток в значительной степени удовлетворены полученными результатами (рис. 3).

Максимально высокие показатели были зарегистрированы в группах со смешанным и мелкоморщинистым морфотипами — 84,6 и 70,0% по сравнению с деформационным морфотипом — 53,3% ($p < 0,1$). Группа 1: 8 пациенток (53,3%) оценили результат на 3 балла, 5 пациенток (33,4%) — на 2 балла, 2 пациентки (13,3%) — на 1 балл. Средняя оценка в группе составила 2,4 балла. Группа 2: 7 пациенток (70,0%) оценили результат на 3 балла, 3 пациентки (30,0%) — на 2 балла. Средняя оценка в группе составила 2,7 балла. Группа 3: 11 пациенток (84,6%) оценили результат на 3 балла, 1 пациентка (7,7%) — на 2 балла, 1 пациентка (7,7%) — на 1 балл. Средняя оценка в группе составила 2,8 балла. Статистически значимой разницы между оценкой пациентов и врача как по каждой группе в отдельности, так и в общем не отмечалось ($p < 0,01$).

В целом после курса процедур и завершения периода наблюдения 35 (92,1%) из 38 пациентов отметили значительное улучшение качества кожи лица. Суммарный коэффициент улучшения по визуальной шкале FACE-Q повысился в среднем с $44,8 \pm 4,7$ до $86,3 \pm 2,1$ балла, динамика составила 48,3% ($p < 0,05$).

Выводы

1. Одномоментное сочетанное мезотерапевтическое введение смеси многокомпонентного и пролонгированного БР эффективно восстанавливает уровень гидратации кожи, способствует улучшению цвета лица, выравниванию микро-рельефа, уменьшению длины, ширины и глубины тонких поверхностных морщин.
2. Не получено убедительных данных в отношении терапевтического действия на телеангиэктатические изменения и неопухоловую очаговую гиперпигментацию, повышение динамики показателей эластичности и толщины структур кожи.
3. Клинические эффекты после курса БРВ из трех процедур по рассмотренному протоколу наиболее ярко выражены у пациенток с мелкоморщинистым и смешанным морфотипами МТЛ и кожи. По оценке самих пациентов, предложенная программа инъекционной терапии обладает высокой эффективностью и безопасностью.

Список литературы

1. Смирнова И. О. Функциональная морфология старения кожи. Успехи геронтологии. 2004; 13: 44–45.
2. Le Louarn C., Buthiau D., Buis J. Facial rejuvenation and concentric malar lift: the FACE RECURVE concept. Ann Chir Plast Esthet. 2006; Apr; 51 (2): 99–121.
3. Райцева С. С. Актуальные вопросы инъекционных методик. Совершенство Профи. 2015; 11: 10–13.
4. Рахимуллина О. А. Эффективность современных косметологических методов: мнения специалистов и пациентов. Инъекционные методы в косметологии. 2010; 1: 2–8.
5. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Cosmetic surgery national data bank: statistics 2014. Vanaman M., Fabi S. G., Carruthers J. Complications in the Cosmetic Dermatology Patient: A Review and Our Experience (Part 1). Dermatol Surg. 2016; 42 (1): 1–11.
6. Исмаилова Н. С. Биоревитализанты в мезотерапевтической практике. Сочетанные протоколы применения. Метаморфозы. 2017; 18: 62–65.
7. Юсова Ж. Ю. Инволюционные изменения кожи с учетом типа ее старения. Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. 2012; 22 (141): 83–88.
8. Райцева С. С. Терапевтическая стратегия ведения пациентов с разными морфотипами старения в рамках программы эстетической геропротекции // Научно-практическое общество врачей косметологов Санкт-Петербурга. ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, кафедра косметологии: Сборник статей (выпуск 17). / Под ред. Т. Н. Корольковой. — СПб., 2016. — С. 63–70.

Для цитирования. Райцева С. С., Матусевич С. А. Оценка эффективности биоревитализации при работе с кожным компонентом старения у пациентов с разными морфологическими типами инволютивных изменений мягких тканей лица // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — 26 (401). — С. 93–96.

Реабилитация пациентов с синдромом чувствительной кожи после инъекционных эстетических процедур

С. С. Райцева, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹

С. Л. Матусевич, д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии²

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

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Rehabilitation of patients with sensitive skin syndrome after injection aesthetic procedures

S.S. Raytseva, S.L. Matusevich

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow; Tyumen State Medical University, Tyumen; Russia

Резюме

Актуальность. Любая инъекционная процедура сопровождается повреждением барьера кожи и может приводить к конверсии чувствительности у пациентов с чувствительной кожей, значительно удлиняя сроки реабилитации. В связи с этим возникает вопрос о выборе эффективных и доступных методов реабилитации после эстетических инъекционных вмешательств. Материалы и методы. Под наблюдением находились 52 пациентки в возрасте от 35 до 55 лет с синдромом чувствительной кожи (СЧК). Всем пациенткам была проведена комбинированная инъекционная коррекция мягких тканей лица филлерами и биоревитализантами на основе гиалуроновой кислоты. После инъекционного вмешательства выполнено плацебо-контролируемое исследование. Пациентки были разделены на две группы: группа 1 (25 человек) получила неспецифическую наружную терапию фармацевтическим препаратом, содержащим пантенол; группа 2 (27 человек) наряду с топическим средством получила светолечение полихроматическим некогерентным поляризованным светом (ПНПС). Период наблюдения составил 10 дней. Эффективность, безопасность и удовлетворенность терапией оценивали по шкалам VAS, GAIS. Результаты. К 4-му дню терапии суммарная динамика выраженности признаков по шкале VAS в группе 2 снизилась на 92,8%, в группе 1 — на 66,8% ($p < 0,05$). Светолечение с использованием источника ПНПС привело к сокращению сроков реабилитации в 1,5 раза ($p < 0,05$). Побочные эффекты не наблюдались ни в одном клиническом случае. Пациентки, получавшие ПНПС, были в большей степени удовлетворены результатами реабилитации. Оценка по шкале GAIS в группах 1 и 2 составила 2,1 и 2,9 балла ($p < 0,01$).

Ключевые слова: синдром чувствительной кожи, инволютивные изменения мягких тканей лица, инъекционные методы, гиалуроновая кислота, реабилитация, полихроматический некогерентный поляризованный свет.

Summary

Relevance. Any injection procedure is accompanied by damage to the skin barrier and can lead to sensitivity conversion in patients with sensitive skin, greatly extending the length of rehabilitation. This raises the question of the choice of effective and affordable rehabilitation methods after aesthetic injection interventions. Materials and methods. 52 patients aged 35 to 55 with sensitive skin syndrome (SSS) were under surveillance. All patients were subjected to combined injection of facial soft tissue correction with hyaluronic acid-based fillers and biorevitalizers. After the injection intervention, a placebo controlled study was performed. The patients were divided into two groups: group 1 (25 people) received non-specific external therapy with a pharmaceutical preparation containing panthenol; group 2 (27 people) together with a topic agent received light treatment with polychromatic incoherent polarized light (PIPL). The observation period was 10 days. Effectiveness, safety, and satisfaction with therapy were assessed by VAS, GAIS scales. Results. By the fourth day of therapy, the total dynamics of sign expression on the VAS scale in group 2 decreased by 92.8%, in group 1 — by 66.8% ($p < 0.05$). Light treatment using a source of PIPL resulted in a 1.5-fold reduction in rehabilitation time ($p < 0.05$). Side effects were not observed in any clinical case. Patients receiving PIPL were more satisfied with the results of rehabilitation. The GAIS score in groups 1 and 2 was 2.1 and 2.9 ($p < 0.01$).

Key words: syndrome of sensitive skin, involute changes of soft facial tissues, injection methods in cosmetology, hyaluronic acid, rehabilitation, polychromatic incoherent polarized light.

Актуальность проблемы

Все большее внимание специалистов привлекают пациенты с синдромом чувствительной кожи (СЧК), так как он требует более тщательного выбора методов эстетического инъекционного вмешательства и внимательного наблюдения на этапе реабилитации после инвазивной терапии [1, 2].

Эстетические инъекционные процедуры сопровождаются повреждением барьера кожи и могут приводить к появлению ожидаемых неспецифических побочных эффектов в области инъекций: эритеме, отеку, болезненности, мелких и крупных кровоизлияний. Перечисленные реакции относятся к краткосрочным явлениям, отличаются индивидуальной вариативностью

клинических проявлений и в норме регрессируют самостоятельно без проведения сопутствующей симптоматической терапии. Скорость регрессии перечисленных симптомов связана с особенностями тканей пациента, анатомической областью, в которой проводится инъекционная коррекция, и техниками введения препаратов. При условии резистентных тканевых характеристик и малотравматичных техниках работы симптоматика сохраняется от получаса до 2 дней. В случае появления кровоподтеков, гематом — до 7–14 дней [3].

Опыт экспертных осмотров и собственные клинические наблюдения позволяют предположить, что у пациентов с чувствительной кожей

на фоне проведенного инъекционного вмешательства отмечается конверсия чувствительности. В результате сроки реабилитации могут превышать стандартные временные нормы. Пролонгированный период реабилитации вносит в жизнь таких пациентов временный, но существенный дискомфорт, негативным образом сказывается на психоэмоциональном статусе, социализации и качестве жизни в целом. В связи с этим возникает вопрос о выборе безопасных, эффективных и доступных методов реабилитации пациентов с СЧК в раннем восстановительном периоде после проведения инъекционных эстетических процедур.

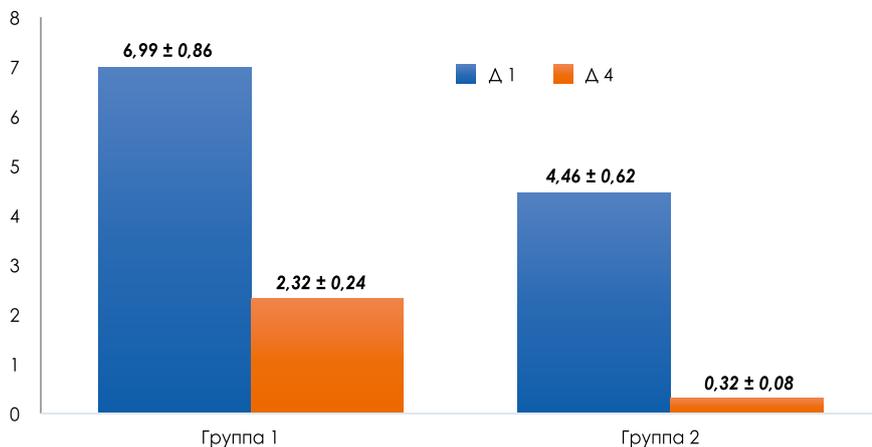


Рисунок. Динамика суммарного показателя VAS после светотерапии ПНПС (Δ 1) и (Δ 4).

Среди таких методов обращает на себя внимание светолечение с использованием полихроматического некогерентного поляризованного света (ПНПС). ПНПС в течение длительного времени демонстрирует высокие показатели эффективности и используется в схемах лечения и реабилитации разных патологических состояний в дерматологии, косметологии и других отраслях медицины. Включая весь диапазон видимого и инфракрасного света, источники ПНПС обеспечивают его оптимальное проникновение в кожу при ее минимальном нагревании. При локальном воздействии данный вид света поглощается структурными элементами биологических тканей и избирательно активирует молекулярные комплексы, усиливает процессы метаболизма, изменяет физико-химические свойства клеточных мембран [4]. Это приводит к мягкой стимуляции местных и общих пластических процессов. В результате иммуномодулирующего и противовоспалительного действия ПНПС улучшает локальный кровоток, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов, что способствует разрешению воспалительной реакции, ускорению репаративных и регенеративных эффектов в очаге воздействия [5].

Цель исследования: определить клиническую эффективность, безопасность и удовлетворенность пациентов с СЧК процедурой светолечения ПНПС в периоде реабилитации после эстетического инъекционного вмешательства.

Критерии включения: отсутствие у пациенток на момент проведения инъекционной коррекции дермато-

зов, заболеваний внутренних органов, которые могли бы повлиять на результаты исследования или вызвать аллергическую реакцию.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 52 пациентки в возрасте от 35 до 55 лет (средний возраст $42 \pm 5,2$ года) с верифицированным ранее СЧК. Всем пациенткам была проведена комбинированная инъекционная коррекция мягких тканей лица (МЛТ) филлерами и биоревитализантами на основе гиалуроновой кислоты. После инъекционного вмешательства проводилось плацебо-контролируемое исследование. Пациентки были разделены на две группы: группа 1 (25 человек) получала неспецифическую наружную терапию фармацевтическим препаратом, содержащим пантенол (форма аэрозоль); группа 2 (27 человек) наряду с топическим средством получала светолечение с использованием источника ПНПС (аппарат «Биоптрон», Швейцария). Фототерапия проводилась с использованием фильтра интегрального излучения (480–3400 нм). Воздействие светом проводилось с расстояния 10–12 см перпендикулярно к обрабатываемой поверхности. Суммарное время одной процедуры не превышало 15 минут. Процедуры выполнялись ежедневно. Период наблюдения составил 10 дней. Эффективность и безопасность терапии оценивали визуально и по шкале VAS сразу после инъекционного вмешательства (Δ 1), на 2-й (Δ 2), 4-й (Δ 4), 8-й (Δ 8) и 10-й (Δ 10) дни. Удовлетворенность терапией (Δ 10) оценивали с помощью международной шкалы GAIS. Статистическую обра-

ботку данных проводили с помощью пакета сертифицированных прикладных программ SPSS 24.0. Данные представляли в виде средних значений \pm ошибки средней ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Обсуждение результатов

Назначение ПНПС сразу после инъекционной терапии способствовало полному разрешению постинъекционной эритемы, отека и болезненности в течение 1-х суток у абсолютного числа (100%) пациенток из группы 2. Рассмотренные симптомы нивелировались на 2-е сутки (Δ 2) у 72,0% пациенток из группы 1 и полностью разрешились у всех пациенток к 4-му дню (Δ 4) от начала лечения ($p < 0,001$). На фоне проводимой светотерапии мелкие кровоизлияния и гематомы регрессировали более заметно и полностью разрешились к 8-му дню (Δ 8) от начала терапии у 92,6% пациенток из группы 2. У пациенток из группы 1 динамика изучаемого признака была заметно ниже — кровоизлияния разрешились полностью к 10-му (Δ 10) дню от начала терапии лишь у 64,0% человек, у 36,0% пациенток остаточные явления сохранялись после завершения периода наблюдения ($p < 0,01$). Суммарная динамика выраженности признаков по шкале VAS от начала лечения к 4-му дню (Δ 4) терапии в группе 2 снизилась на 92,8%, в группе 1 — на 66,8% ($p < 0,05$) (см. рис.).

В целом сроки реабилитации пациентов группы 2 по сравнению с группой 1 сократились в 1,5 раза ($p < 0,05$). Побочные эффекты не наблюдались ни в одном клиническом случае.

Средняя оценка удовлетворенности пациентов из группы 2 итогами реабилитации по шкале GAIS составила 2,9 балла: 24 (88,9%) человека оценили результат на 3 балла, 3 (11,1%) человека — на 2 балла. Пациентки из группы 1 в меньшей степени были удовлетворены реабилитационным периодом. Средняя оценка по GAIS в группе 1 составила 2,1 балла: 2 (8,0%) человека оценили результат на 3 балла, 23 (92,0%) человека — на 2 балла ($p < 0,01$). Оценка процедуры врачом не отличалась от мнения пациентов.

Выводы

1. Светотерапия ПНПС рекомендует для включения в терапевтический протокол реабилитации после инъекционных эстетических процедур у пациентов с синдромом чувствительной кожи.
2. Включение светотерапии с использованием источников ПНПС в протокол реабилитации позволяет в 1,5 раза снизить ее продолжительность.
3. Предложенный терапевтический протокол характеризуется высо-

ким профилем безопасности и эффективности, что подтверждается отсутствием побочных эффектов и высокими показателями удовлетворенности пациентов.

Конфликт интересов авторов отсутствует.

Список литературы

1. Misery L. *Sensitive Skin. Expert Rev Dermatol.* 2013; 8 (6): 631–637.

2. Каиль-Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Синдром чувствительной кожи в практике врача-дерматолога. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2016; 1: 22–26.
3. Мезотерапия: методич. Пособие / под ред. Б.А. Шамова, В.Ю. Дьякина, Т.И. Желонкина. — Казань: КГМУ, 2011. — 60 с.
4. О.Л. Иванов, А.А. Халдин, Н.Г. Кочергин, С.А. Монахов. Применение полихроматического некогерентного поляризованного света в дерматологии, косметологии и эстетической медицине. Методические рекомендации. Пособие для врачей. — М., 2008. — 24 с.
5. Круглова А.С., Понич Е.С., Левшин Р.Н. Полихроматический поляризованный свет: опыт применения при хронических дерматозах. *Физиотерапевт.* 2017; 5: 58–69.

Для цитирования. Райцева С.С., Матусевич С.Л. Реабилитация пациентов с синдромом чувствительной кожи после инъекционных эстетических процедур // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — 26 (401). — С. 97–99.

Недетская болезнь: сложности, с которыми сталкиваются люди с atopическим дерматитом

Атопический дерматит (АтД) — это не просто сыпь на коже, а одно из самых распространенных хронических аллергических заболеваний кожи [1]. АтД имеет различные симптомы и может протекать как в легкой форме, так и с тяжелыми поражениями кожи, сопровождающимися невыносимым зудом [2, 3]. По данным статистики на 2017 год, АтД был диагностирован у 2–10% населения земного шара [4].

Несмотря на то что чаще всего заболевание впервые проявляется у детей, у взрослых тем не менее могут наблюдаться первые проявления, а также обострения атопического дерматита после длительного бессимптомного периода [5, 6]. У взрослых пациентов обострения обычно происходят после нервно-эмоциональных перенапряжений и стрессовых ситуаций, на фоне других хронических заболеваний, а также могут быть вызваны приемом некоторых лекарственных препаратов [7].

Заболевание может протекать пожизненно или в течение нескольких десятков лет с периодичностью до 8–11 обострений в год. При тяжелых формах АтД может быть поражено более 50% поверхности кожи [3, 8].

Пациенты хорошо знают, что при АтД терапия не всегда приносит желаемый результат [9]. Так, более половины взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД не достигают адекватного контроля над заболеванием: сохраняются постоянные или возобновляющиеся поражения кожи (краснота, трещины и мокнутие) наравне с сильным непрекращающимся зудом [2, 10]. Примерно 70% пациентов с тяжелым АтД жалуются, что из-за зуда они позже засыпают или часто просыпаются среди ночи [2]. При тяжелых формах АтД пациенты могут испытывать проблемы со сном суммарной продолжительностью до 162 ночей в год [3].

Нарушения сна имеют взаимосвязь с появлением проблем в течение дня [11, 12]. Важно отметить, что уровень работоспособности у пациентов с АтД в период обострения значительно снижается [13]

Это, в свою очередь, влияет на количество нерабочих дней по состоянию здоровья. 51% участников исследования сообщили, что в течение года из-за АтД они отсутствовали на работе в среднем 8,29 дня, а 70% респондентов заявили, что сталкивались с ограничениями в работе [15]. Среди тех, кто полностью выбыл из трудового или учебного процесса, 38% пациентов с АтД не выбрали работу или специальность, которые они хотели бы иметь, именно из-за этого заболевания [14].

Важно также, что, помимо проблем с профессиональной и учебной деятельностью, в среднем 86% людей в период обострения вынуждены отказываться от хотя бы одного из привычных ежедневных дел (например принятия ванны, плавание, ношение короткой одежды) [3]. Также из-за внешних проявлений заболевания они подвергаются негативному отношению со стороны общества. Как следствие, многие взрослые испытывают неуверенность в себе, стеснение, зачастую избегают социальной активности [2, 3, 15]. Половина респондентов отметили, что в периоды обострения АтД чувствовали себя несчастными и находились в состоянии депрессии [3].

Факторы, которые могут усугубить симптомы АтД, включают воздействие слишком высоких и низких температур, пониженную влажность, инфекции, рацион питания, контакт с аллергенами и эмоциональный стресс [16, 17]. При среднетяжелом и тяжелом течении АтД рекомендуется соблюдать диету, при которой пациенты будут избегать основных аллергенных продуктов, таких как коровье молоко, куриные яйца, пшеница, соя, лесные орехи, арахис и другие [18]. Ухудшение состояния кожи у людей с АтД также может быть вызвано аллергией на пыльцу и прямым контактом с домашними животными [19, 20].

Полностью вылечить АтД нельзя, но, к счастью, для того чтобы пациенты могли получить эффективное лечение, наука и медицина постоянно развиваются, проводятся различные исследования, появляются новые методы терапии.

1. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jun 21; 4 (1): 1. DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z.
2. E. Simpson, T. Bieber and L. Eckert. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b on clinical trial of dupilumab in adults. *Am Acad Dermatol.* Vol. 74, no. 3, pp. 491–498, 2016.
3. T. Zuberbier, S. Orlov and A. Paller. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* Vol. 118, no. 1, pp. 226–232, 2006.
4. Vangipuram, R. and S K Tying. 2017. Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Skin Therapy Letter* 22 (6): 1–4.
5. Silverberg J. 2017. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatologic Clinics* 35 (3): 283–89.
6. Thomsen, Simon Francis. 2014. Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment. *ISRN Allergy.* 2014: 1–7.
7. Ehlers, Anke, Ulrich Stangier, and Uwe Gielert. 1995. Treatment of Atopic Dermatitis: A Comparison of Psychological and Dermatological Approaches to Relapse Prevention. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 63 (4): 624–35.
8. E. Simpson, T. Bieber, E. Guttman-Yassky (2016). Two Phase 3 trials of Dupilumab vs. Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine.* 375 (24), pp. 2335–2348;

9. D. Ashcroft, P. Dimmock and R. Garside. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* Vol. 330, no. 7490, 2005, pp. 516–522.
10. Данные Adelpi US AD Disease Specific Program (2014), поперечного исследования среди врачей (n = 202) и их пациентов с анамнезом среднетяжелого и тяжелого АтД (n = 1064, 54% женщин, 75% белых, средний возраст 40 лет).
11. Wei W, Anderson P, Gadhari A, Blackburn S, Moon R, Piercy J, Shinde S, Gomez J, Ghorayeb E. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2018 Feb; 45 (2): 150–157. DOI: 10.1111/1346-8138.14116. Epub 2017 Nov 13.
12. Dahl RE, Bernhisel-Broadbent J, Scanlon-Halford S, Sampson HA, Lupo M. Sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995; 149: 856–60.
13. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64: 269–73.
14. Silverberg, Jonathan I. 2015. Health Care Utilization, Patient Costs, and Access to Care in US Adults with Eczema: A Population-Based Study. *JAMA Dermatology.* doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.5432.

15. E. Holm, S. Esmann and G. Jemec. The handicap caused by atopic dermatitis — sick leave and job avoidance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006. Vol. 20, no. 3, p. 255–259.
16. A. Torrello, J. Ortiz and A. Alomar. Atopic dermatitis: impact on quality of life and patients' attitudes toward its management. *Eur J Dermatol.* 2012. Vol. 22, no. 4, pp. 97–105.
17. Schmid-Ott G, Jaeger B, Adamek C, et al. Levels of circulating CD8 T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001. 107: 171–177.
18. National Eczema Foundation. nationaleczema.org/eczema/types-of-eczema/atopic-dermatitis/ Доступно на 22.02.2019.
19. Katta, Rajani, and Megan Schlichte. Diet and Dermatitis: Food Triggers. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* 2014. 7 (3): 30–36.
20. Campana, Raffaella, Sheron Dzoro, Irene Mittermann, Elena Fedenko, Olga Elisvyutina, Musa Khaitov, Alexander Karulov, and Rudolf Valenta. Molecular Aspects of Allergens in Atopic Dermatitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2017. 17 (4): 269–77.
21. Pónyai, G, B Hidvégi, I Németh, A Sas, E Temesvári, and S Kárpáti. Contact and Aeroallergens in Adulthood Atopic Dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2008. 22 (11): 1346–55.

Применение ботулинического токсина типа А у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа

О. А. Егорова, врач-косметолог

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

Use of botulinum toxin type A in patients with erythematous-telangiectatic rosacea

O. A. Egorova

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

Резюме

В статье описаны актуальные данные по этиологии розацеа и клиническим формам заболевания. Дано патогенетическое обоснование целесообразности применения ботулинического токсина типа А (БТА) при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе розацеа. Проведено исследование с участием 30 пациентов с ЭТПР по лечению проявлений данного дерматоза с помощью инъекций БТА в мезотехнике. В результате установлена положительная роль применения БТА при ЭТПР на основании применения визуальной аналоговой шкалы (VAS), а также получены данные о распределении триггерных факторов и сопутствующих патологиях. Сделаны выводы об эффективности метода ботулинотерапии при розацеа и целесообразности проведения дальнейших исследований для оптимизации дозы и кратности введения ботулинического токсина типа А для более выраженного и стойкого результата.

Ключевые слова: розацеа, эритемо-телеангиэктатический, этиология, патогенез, исследование, ботулинический токсин типа А, триггерный фактор, терапия.

Summary

The article describes relevant data on the etiology of rosacea and the clinical forms of the disease. A pathogenetic substantiation of the feasibility of using botulinum toxin type A (BTA) with an erythematous-telangiectatic subtype of rosacea is given. A study was conducted involving 30 patients with ETR to treat the manifestations of this dermatosis using BTA injections in mesotechnics. As a result, we established a positive role for the use of BTA in ETP based on the use of a visual analogue scale (VAS), and also obtained data on the distribution of trigger factors and associated pathologies. We came to conclusions about the effectiveness of the botulinum toxin method for rosacea and the feasibility of further studies to optimize the dose and frequency of administration of type A botulinum toxin for a more pronounced and lasting result.

Key words: rosacea, erythema-telangiectatic, etiology, pathogenesis, research, botulinum toxin type A, trigger factor, therapy.

Насыщенная этиопатогенетическая картина розацеа дает объяснение многообразию способов лечения заболевания. Базовая терапия назначается в зависимости от стадии и клинической формы дерматоза, но не всегда дает хорошие результаты. На протяжении многих лет исследуются новые препараты, методы лечения и их комбинации для достижения значимого клинического улучшения в борьбе с розацеа. Данная тема очень актуальна, так как локализация дерматоза на лице существенно снижает качество жизни пациентов, влечет за собой расстройство психики (социофобию) вплоть до депрессий.

Розацеа представляет собой хроническое воспалительное заболевание преимущественно кожи лица полиэтиологической, неинфекционной природы, которое характеризуется развитием на начальной стадии эритемы и телеангиэктазий с дальнейшим прогрессирующим

(появлением папул, пустул, поражением глаз, формированием ринофимы) [1]. Особенностью патогенеза является изменение тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи. Причиной ангионевроза, как проявление вегетососудистой дистонии, являются действия как экзогенных, так и эндогенных факторов. Под их влиянием происходит повышение проницаемости сосудистой стенки, барьерные функции эпидермиса ухудшаются, что приводит к появлению хорошей среды для развития воспаления. Происходит расширение поверхностных сосудов и застой в них крови, приводящее к изменению эндотелия, далее через поврежденную сосудистую стенку в периваскулярное пространство проникают медиаторы воспаления, провоцируя образование папул и пустул [2]. При отсутствии своевременного лечения процесс усугубляется разрастанием соединительной ткани, что приводит к грубым дефектам лица, при котором показаны

деструктивные методы лечения. Очень часто в патологический процесс вовлекаются глаза. Выделяют четыре подтипа розацеа: 1) эритематозно-телеангиэктатический, 2) папуло-пустулезный, 3) фиматозный, 4) офтальморозацеа. Важно отметить, что в клинической практике у пациентов с розацеа отмечается сочетание клинических проявлений, характерное для разных подтипов, так называемое перекрывание симптомов [3, 4].

Розацеа подвержены лица всех рас, но чаще светлокотоеже представители женского пола в возрасте от 25 до 65 лет. Возможно, что такая гендерная особенность связана с тем, что мужчины реже обращаются за помощью к специалистам.

Несмотря на то что к сегодняшнему дню традиционная терапия розацеа обладает весьма обширным арсеналом препаратов и методик, универсального и высокоэффективного метода терапии нет.

Таблица 1
Методы терапии розацеа с высокой доказательной базой (А–В) эффективности [13]

| 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 ивермиктином) | – |
| Ивермиктин | – | + | – |
| Метронидазол | – | + | – |
| Азелаиновая кислота | – | + | – |
| Системные антибактериальные препараты | – | + | + |
| Низкие дозы изотретиноина | – | + | + |
| Лазеротерапия | + | + | + |
| Некогерентное интенсивное световое излучение (IPL) | + | + | + |
| Микротоковая терапия | + | + | + |
| Хирургическое лечение, дермабразия, электрокоагуляция | – | – | + |
| Криотерапия | + | – | + |

Интересным становится тот факт, что применение ботулинического токсина типа А (БТА) оказывает весьма положительное воздействие на симптомы дерматоза [5]. Использование указанного токсина в общей мировой медицинской практике насчитывает несколько десятилетий официально более чем по 16 показаниям, еще около 100 нозологий, в том числе дерматологических, находятся в разработке для внедрения ботулинотерапии для их коррекции [6].

Помимо способности прерывать передачу нервного импульса в ацетилхолиновых синапсах, БТА влияет и на другие механизмы межклеточного взаимодействия. Установлено, что белковая молекула угнетает высвобождение медиаторов нейрогенного воспаления, а также положительно влияет на процессы заживления ран как за счет противовоспалительного действия, так и за счет влияния на активность фибробластов и стимуляцию ангиогенеза. Отмечено, что ботулинический токсин типа А способен влиять на экзокринные железы, что широко применяется в дерматологической практике [6, 7]. Касаемо применения БТА для купирования проявления розацеа, следует отметить, что масштабных исследований по этому поводу не проводилось, а наличие отдельных сообщений о благоприятном воздействии

ботулинотерапии на симптоматику данного дерматоза подчеркивает целесообразность исследований в заданном направлении.

Использование ботулинического токсина типа А имеет патогенетическое обоснование. Установлено, что вегетативные нарушения при розацеа способствуют повышению чувствительности холинергических рецепторов, приводящих к высвобождению медиаторов воспаления, провоцирующих развитие розацеа [8]. Ацетилхолин, вырабатываемый нервными окончаниями парасимпатических волокон, влияет на органы, стимулируя М- и Н-холинорецепторы, расположенные в протоках сальных желез и эндотелии сосудов. Их избыточная стимуляция приводит к следующим последствиям: усилению миграции кератиноцитов, приводящей к фолликулярной окклюзии; повышению активности сальных желез; выделению нейропептида (субстанции Р), вызывающего эндотелийзависимую вазодилатацию; выделению важных медиаторов воспаления; выделению оксида азота (эндотелиальный фактор релаксации, участвующий в расширении сосудов).

Ботулинический токсин типа А способен блокировать пресинаптический выброс ацетилхолина из нервной терминали перифери-

ческого холинергического синапса, этот момент и послужил основанием для его использования в дерматологии, в том числе и для лечения розацеа. БТА способен воздействовать на парасимпатическую нервную систему, ингибировать секреторную активность потовых и сальных желез, стимулировать обновление кератиноцитов, способствовать высвобождению ацетилхолина, что в дальнейшем уменьшает выраженность фолликулярной окклюзии, а также ингибирует высвобождение эндотелием оксида азота — эндотелиального фактора релаксации, влияющего на расширение сосудов кожи. Противовоспалительное действие (уменьшение эритемы) БТА обусловлено блокировкой негативных эффектов медиаторов воспаления [7, 9].

Эритема (как транзиторная, так и стойкая) и телеангиэктазии свойственны не только пациентам с розацеа, отмечено много других состояний, при которых наблюдаются данные явления. Сюда можно отнести менопаузальный период, гипертермию, эмоциональные перегрузки, применение некоторых лекарств (вазодилаторы, нитроглицерин, блокаторы кальциевых каналов, морфий, опиаты, холинергические препараты), а также прием алкоголя, некоторых продуктов, а также забо-



Рисунок 1. Распределение пациентов с розацеа по провоцирующему фактору.

левания, такие как карциноидный синдром, феохромоцитома, мастоцитоз, медуллярный рак щитовидной железы, карцинома почки [10, 11]. Группой ученых из Ирана были проведены клинические исследования по применению ботулинического токсина типа А для лечения эритематозно-телеангиэктатических состояний лица у пациентов не только с розацеа, но и с некоторыми вышеперечисленными состояниями. Доктора использовали дозу 30 единиц БТА на каждого пациента. В ходе их работы было получено очевидное улучшение симптоматики [12].

Основные направления терапии включают устранение провоцирующих факторов, обеспечение адекватного ежедневного ухода за кожей, фотозащиту, медикаментозную терапию, аппаратные методы лечения. Ниже, в табл. 1, представлены методы терапии розацеа с высокой доказательной базой (А–В) эффективности, ввиду чего являются приоритетными в выборе стандартного лечения.

Стоит отметить, что среди всех подтипов розацеа наиболее часто встречается I тип — эритематозно-телеангиэктатический (ЭТПР), характеризующийся приливами и постоянным покраснением центральной части лица, наличием телеангиэктазий разной степени выраженности. ЭТПР выявляется в четыре раза чаще чем папуло-пустулезный, зачастую пациенты обращаются к специалистам, имея симптоматику именно ЭТПР, не дожидаясь дальнейшего усугубления болезни [14].

Цель исследования: отразить наличие триггерных факторов и сопутствующих патологий при розацеа в процентном соотношении, дать оценку эффективности и переносимости применения ботулинического токсина типа А в лечении пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа.

Материалы и методы

Под нашим амбулаторным наблюдением в лечебно-реабилитационном клиническом центре «Юдино» — филиале ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России находилось 30 пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа.

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

Возраст пациенток: от 25 до 60 лет. Давность заболевания: от 2 до 13 лет (в среднем 5,8 года). Для наблюдения мы намеренно выбирали пациентов женского пола, так как для них более присуща данная патология, нежели для мужского (примерное соотношение 4:1), а также проявления розацеа в виде эритемы и телеангиэктазий больше беспокоят женскую половину.

Из анамнеза пациентов, участвующих в исследовании, установили триггерные факторы, способствующие усилению кожных проявлений

при розацеа: тепловые воздействия (сауна, солярий, избыточная инсоляция) у 23 (76,7%), нарушения диеты у 27 (90,0%), стрессовые факторы у 13 пациентов (43,3%). Из этого следует, что в провоцировании розацеа участвуют несколько триггеров. Кроме этого, у больных были отмечены следующие сопутствующие патологии: заболевания желудочно-кишечного тракта у 17 (56,7%), нарушения менструального цикла (в том числе менопауза) у 11 (36,7%), неврологические расстройства (микроинсульты в анамнезе, депрессии) у 5 (16,7%), заболевания эндокринной системы у 4 (13,3%), заболевания сердечно-сосудистой системы у 4 (13,3%), комбинация нескольких вышеперечисленных патологий у 2 пациентов (6,7%). Визуальная картина триггерных факторов обострения розацеа отражена на рис. 1.

Исходя из вышеупомянутой информации, стоит отметить необходимость соблюдения стандартных рекомендаций при выборе терапии розацеа, а именно — по возможности исключать негативное влияние триггерных факторов, компенсировать сопутствующие патологии.

У всех пациентов, участвующих в исследовании, выявлена розацеа эритематозно-телеангиэктатического подтипа, диагноз выставлялся на основании клинико-anamnestических данных с учетом основных и второстепенных диагностических критериев [3, 15]. Для определения степени тяжести мы использовали модифицированную визуальную аналоговую шкалу (VAS) [16]. По 5-балльной системе оценивали степень выраженности эритемы и телеангиэктазий, каждый симптом по отдельности, где: 0 — отсутствие поражений; 1 — практическое отсутствие поражений; 2 — легкая степень поражений; 3 — умеренная степень поражений; 4 — тяжелые поражения и 5 — очень тяжелые поражения.

До начала исследования пациенты получали стандартную терапию: местная азелаиновая кислота, местный метронидазол, криотерапия, некоторые применяли противовос-

палительную дозу доксициклина и другие препараты, используемые при ЭТПР [17]. Эффект от лечения был положительным, но незначительным, пациенты продолжали предъявлять жалобы на покраснение лица. Испытуемым было назначено: минимизация воздействия триггерных факторов; диета; ежедневный уход за лицом с использованием специализированных средств для чувствительной кожи, способных восстанавливать барьерные функции (Сетафил, зарегистрированный на территории РФ), а также защита от солнца с SPF-фактором; была проведена процедура онаботулотоксина типа А в мезотехнике.

Мезотехника представляет собой внутрикожное (поверхностное) введение ботулинического токсина типа А малыми дозами, часто в большое количество точек. На основании собственных наблюдений, а также опираясь на опыт применения БТА для лечения розацеа иностранными коллегами, была разработана схема применения онаботулотоксина типа А для коррекции эритематозно-телеангиэктатического подтипа дерматоза в данном исследовании [18, 19]. Препарат онаботулотоксина типа А, разведенный до 10 ЕД в 1 мл, в дозе 30 ЕД на пациента (3 мл готового препарата), вводится внутрикожно под углом 75 градусов каждые 0,5 см², 0,05 ЕД на вкол в пораженные участки лица (как правило центральные) после предварительной аппликационной анестезии, однократно. Примерная схема инъекций отображена на рис. 2, но может отличаться у разных пациентов в связи с особенностями локализации эритемы и телеангиэктазий.

Важно отметить технику введения: она должна быть максимально поверхностной, до побеления тканей

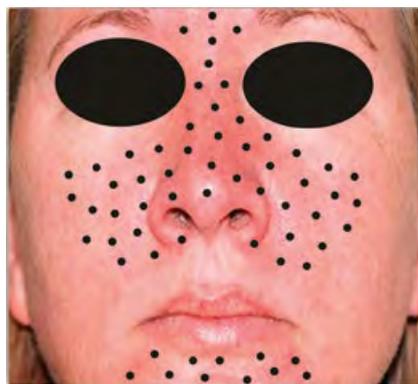


Рисунок 2. Примерная схема инъекций БТА. ■ — 0,5 ЕД (0,05 мл) БТА.

и просачивания микродоз препарата через поры, чтобы минимизировать риск затрагивания мимической мускулатуры.

Эффективность используемого метода оценивалась до лечения, через 2 недели, 1, 3, 5 месяцев после инъецирования токсина при помощи шкалы VAS, как указано выше. Учет побочных явлений и реакций проводили по 4-балльной шкале: 1 — отсутствие побочных реакций; 2 — побочные реакции, не требующие медицинского вмешательства; 3 — побочные реакции, требующие назначения препара-

тов для их устранения; 4 — сильные побочные реакции, исключающие повторное использование данного метода.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования нами отмечено положительное действие метода на симптоматику заболевания у 28 из 30 пациентов (93,3%), проявления эритемы и телеангиэктазий начали уменьшаться уже через 7 дней после проведенной процедуры. Таким образом, средний балл при оценке эритемы у исследуемых пациентов до проведенной процедуры составил 4,6; средний балл при оценке телеангиэктазий — 3,3. Дальнейшая оценка эффективности лечения описана в табл. 2.

На графике (рис. 3) можно увидеть визуальную картину выраженности симптомов в динамике (баллы по шкале VAS) после применения ботулинического токсина типа А в лечении эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа.

Исходя из данных, можно сделать вывод о благоприятном воздействии испытуемого метода на симптома-

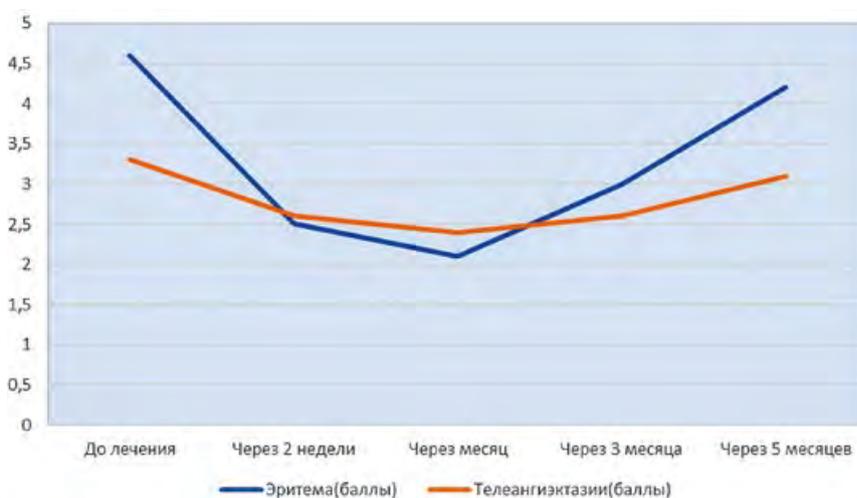


Рисунок 3. Динамика симптомов при ЭТПР после применения ботулинического токсина типа А.

Таблица 2
Оценка выраженности и эффективности клинических проявлений ЭТПР после ботулинотерапии во временном интервале

| | До лечения (баллы) | Через 2 недели (баллы) | Через месяц (баллы) | Через 3 месяца (баллы) | Через 5 месяцев (баллы) |
|-----------------|--------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|
| Эритема | 4,6 | 2,5 | 2,1 | 3,0 | 4,2 |
| Телеангиэктазии | 3,3 | 2,6 | 2,4 | 2,6 | 3,1 |
| Эффективность | | Э — 45,7% Т — 21,0% | Э — 54% Т — 27,0% | Э — 34,8% Т — 21,0% | Э — 8,7% Т — 6,0% |

тику ЭТПР. Клинический эффект развивается в течение нескольких недель, с пиком подавления нежелательных явлений, таких как эритема и телеангиэктазии, 1 месяц. Период до 3 месяцев с момента процедуры является клинически компенсированным, в этот период пациенты отмечают удовлетворенность от проведенного лечения, далее происходит постепенное возвращение кожных проявлений, однако к моменту последнего осмотра (5 месяцев после ботулинотерапии) отмечается незначительная, но положительная динамика в сравнении с исходной картиной. Что касается развития побочных реакций, следует отметить, что в целом инъекции БТА переносятся хорошо, с минимумом дискомфорта. Среди нежелательных явлений были зарегистрированы следующие: болезненность во время проведения процедуры, головная боль, парестезии в зоне инъекционирования, временное обострение заболеваний (усиление эритемы в ответ на механическое раздражение). По 4-балльной шкале 2 балла (побочные реакции, не требующие медицинского вмешательства) получили 8 пациентов; все остальные, 22 человека, жалоб на нежелательные явления не предъявляли и получили 1 балл (отсутствие побочных реакций). Таким образом, можно говорить о хорошей переносимости и безопасности использования выбранной дозы БТА при розацеа. По итогам наблюдения, от момента лечения испытуемым методом до последней оценки результатов, все пациенты удовлетворены терапией, они отметили сокращение числа приливов, уменьшение выраженности эритемы, в отдельных случаях вплоть до ее регрессии, сокращение площади телеангиэктазий. Кроме этого, наблюдались улучшение текстуры кожи, сокращение морщин, выравнивание рельефа кожи лица, что, безусловно, повышает качество жизни пациентов. Минусом можно отметить краткосрочный эффект.

Из вышесказанного следует, что применение ботулинического токсина типа А является безопасным и эффективным для лечения эритематозно-

леангиэктатического подтипа розацеа, данный метод можно рекомендовать для терапии данной патологии. Также необходимо минимизировать воздействие триггерных факторов как провоцирующий агент розацеа, компенсировать сопутствующие патологии для того, чтобы создать благоприятный фон для последующей терапии.

Стоит отметить, что в литературе встречаются различные методики применения БТА для лечения розацеа — как с более низкими дозами токсина (15–20 ЕД), так и более высокими (75 ЕД), различным разведением токсина, однократным введением препарата и курсовым лечением (до трех сессий) с промежутком несколько недель [20]. Несмотря на различие методик, во всех исследованиях отмечается достижение клинического эффекта. Высокие дозы и применение токсина в несколько этапов дают в отдельных случаях более быстрый ответ и стойкий результат, но могут хуже переноситься пациентами, так как с повышением дозы препарата, как правило, растет число побочных действий, а неоднократное введение препарата сложнее воспринимается пациентами и более затратно в финансовом отношении. Из этого следует необходимость дальнейшего исследования методики применения ботулинического токсина в лечении розацеа для оптимизации дозы и кратности введения ради достижения выраженного и максимального стойкого результата.

Список литературы

1. Chauhan N., Ellis D. A. Rosacea: pathophysiology and management principles // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2013. Vol. 21. N1. P. 127–136.
2. Steinhoff M., Schmelz M., Schaubert J. Facial erythema of rosacea — aetiology, different pathophysiologies and Treatment Options. *Acta Derm Venereol* 2015 Dec 30.
3. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinstein A., Odom R. (2002) Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 46 (4): 584–7.
4. Tan J, et al. *Br J Dermatol* 2013; 169 (3): 555–62.
5. Yuraitis M., Jacob C.I. Botulinum toxin for the treatment of facial flushing. *Dermatol Surg* 2004; 30 (1): 102–104.
6. Durham P.L., Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: Implications for migraine therapy. *Headache* 2004; 44: 35–42.

7. Bansal C., Omlin K. J., Hayes C. M., et al. Novel cutaneous uses for botulinum toxin type A. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 268–272.
8. Мимов А. В. Комбинированное применение импульсного лазерного излучения и ультразвукового воздействия в лечении больных розацеа. Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук, 2013.
9. Yosipovitch G., Reis J., Tur E., et al. Sweat secretion, stratum corneum hydration, small nerve function and pruritus in patients with advanced chronic renal failure. *Br J Dermatol* 1995; 133: 561.
10. Izikson L, English JC, Zirwas MJ. The flushing patient: Differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 193–208.
11. Friedman BS, Germano P., Miletti J, Metcalfe DD. A clinicopathologic study of ten patients with recurrent unexplained flushing. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 53–60.
12. Eshghi G., Khezrian L., Alirezai P. Botulinum Toxin A in Treatment of Facial Flushing. *Acta Med Iran* 2016 Jul; 54 (7): 454–7.
13. Круглова А. С., Мурашкин Н. Н., Стенько А. Г., Агафонова Е. В. Рекомендации по применению ивермектина и бримонидина тартрата при различных подтипах розацеа. Москва, 2018.
14. Del Rosso J. Q., Gallo R. L., Tangheffi E. et al. An evaluation of potential correlation between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. *Cutis* 2013; 91 (suppl 3): 1–8.
15. Schwab V. D., Sulk M., Seeliger S. (2011) Neurovascular and Neuroimmune Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* Vol. 15, No 1, pp. 53–62.
16. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2 (2): 175–184.
17. Потекаев Н. Н. Розацеа. М.-СПб: ЗАЩ «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. 144 с.
18. Yuraitis M., Jacob C.I. Botulinum toxin for the treatment of facial flushing. *Dermatol Surg* 2004; 30 (1): 102–104.
19. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *May* 19, 2018.
20. Ferraro G, Altieri A, Grella E, D'Andrea F. Botulinum toxin: 28 patients affected by FREY's syndrome treated with intradermal injections. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2005; 115: 344–345.

Для цитирования. Егорова О. А. Применение ботулинического токсина типа А у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология».* — 2019. — Т. 2. — 26 (401). — С. 100–104.



Комбинированное применение микросфокусированного ультразвука и аутологичной плазмы с клетками в коррекции инволютивных изменений кожи

Ж. Ю. Юсова, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹

Т. В. Степанова, врач-дерматовенеролог, косметолог, физиотерапевт, зав. отделением физиотерапии²

П. А. Белков, директор³

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

²Центр эстетической медицины «Астрей», г. Чебоксары

³ООО «АНТА-Мед премиум», г. Москва

Combined use of micro-focused ultrasound and autologous blood cells in correction of involutive skin changes

Zh. Yu. Yusova, T. V. Stepanova, P. A. Belkov

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Centre for Aesthetic Medicine 'Astred', Chelyabinsk; 'ANTA-Med Premium' Co., Moscow; Russia

Резюме

Проводилось сравнительное исследование микросфокусированного ультразвука в монотерапии и комбинированном применении с аутологичными клетками крови. При оценке эффективности проведенных процедур изучались качественные характеристики кожи и данные ультразвукового сканирования. Все пациенты (35 человек) с инволютивными изменениями кожи по проводимым процедурам были разделены на две группы: комбинированного применения микросфокусированного ультразвука с аутологичными клетками крови и микросфокусированного ультразвука в виде монотерапии. По результатам исследования были получены данные, которые свидетельствовали о более выраженном клиническом эффекте у пациентов, получавших комбинированное воздействие микросфокусированного ультразвука с аутологичными клетками крови.

Ключевые слова: микросфокусированный ультразвук, ультразвуковое сканирование кожи, инволютивные изменения кожи.

Summary

A comparative study of micro-focused ultrasound in monotherapy and combined use with autologous blood cells was conducted. In assessing the effectiveness of the procedures studied the qualitative characteristics of the skin and ultrasound scanning data. All patients (35) with involutive changes of the skin at the procedures were divided into two groups: combined application of ultrasound macrofocusrange with autologous red blood cells and macrofocusrange ultrasound as monotherapy. The results of the study, data were obtained that showed a more pronounced clinical effect in patients treated with the combined use of ultrasound macrofocusrange with autologous red blood cells.

Key words: focused high-intensity ultrasound, ultrasound scanning of the skin, involutive skin changes.

Введение

Аппаратные методы в эстетической медицине представлены широким диапазоном используемых физических факторов. Современные технологии позволяют проводить процедуры с минимальной травматичностью, отсутствием реабилитации и хорошей переносимостью [1, 2, 3]. С применением новых технологий возникает необходимость дифференцированного назначения и комбинации с другими методами для повышения клинической эффективности процедур [4, 5, 6, 7].

С приходом новых технологических возможностей, которые направлены на обновление структур кожи, возникают вопросы о регенеративном потенциале для высокой эффективности и удовлетворенности пациентов [8, 9, 10, 11]. На сегодняшний день для усиления регенераторного потенциала одним из ведущих направлений является использование аутологичных клеток крови. Изучение тромбоцитарных факторов роста и их влияние на восстановление дермы отражено во многих публикациях.

Клинический эффект прежде всего обусловлен наличием факторов роста, содержанием микроэлементов, цитокинов и других структур, участвующих в каскаде запуска регенерации [12].

Цель работы: изучить и сравнить клиническую эффективность комбинированного применения микросфокусированного ультразвука с аутологичными клетками крови и микросфокусированного ультразвука в виде монотерапии.

Материал и методы

Под наблюдением находились 35 пациентов с проявлениями инволютивных признаков кожи в возрасте от 40 до 50 лет. Среди них: мужчин — 2 (10,4%) и женщин — 33 (89,6%). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от метода лечения: I группа — 16 пациентов, которые получали микросфокусированный ультразвук в виде монотерапии, II группа — 19 пациентов,

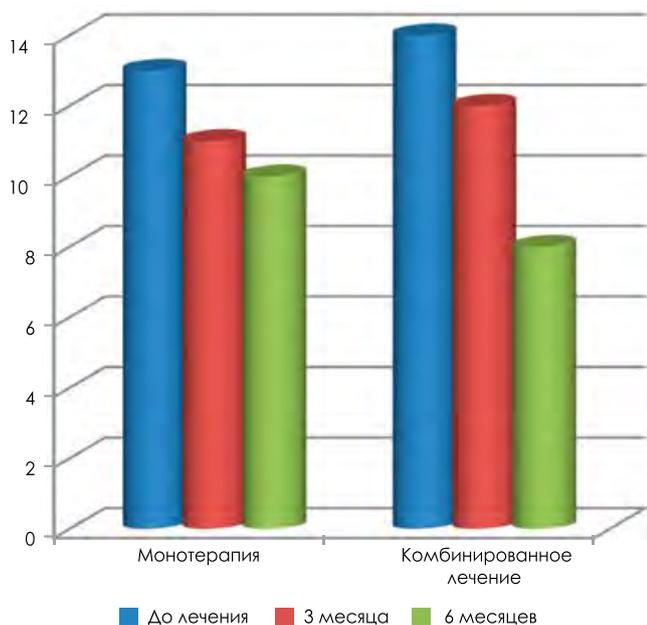


Рисунок 1. Показатели индекса ДИКЖ после применения монотерапии и комбинированного метода у пациентов с инволютивными признаками кожи (по оси ординат — медианы значения индекса ДИКЖ, при $p < 0,01$ в соответствии с критерием Манна-Уитни, сравнение с исходными показателями).

получивших комбинированное применение микросфокусированного ультразвука с инъекциями плазмы с аутологичными клетками.

Для коррекции инволютивных изменений был выбран метод воздействия линейно последовательной множественной микросфокусированной ультразвуковой волны (МУ). Процедура проводилась по гелю средней вязкости для ультразвуковых исследований с помощью датчика DS 7–3,0 энергией 0,65 мДж (частота 7 МГц). Количество линий (проходов) определялось в соответствии с протоколом от производителя в области нижней трети и подчелюстной зоне и составляло от 400 до 500 раз. Процедура проводилась однократно с последующим клиническим наблюдением через 6 месяцев.

Терапия плазмой с аутологичными клетками проводилась с помощью препаратов Endoret PRGF (рег. уд. № РЗН 2014/1995) после предварительной топической анестезии (ЭМЛА) инъекционным методом микродозами (до 0,1–0,3 мл) на расстоянии 0,8–1,5 см интра- и субдермально. Расход на процедуру Endoret PRGF — от 4 до 8 мл PRGF.

Для объективизации оценки эффективности лечения использовались адаптированные дерматологические индексы:

индекс дерматологического статуса (ДИШС), индекс САН (самочувствие, активность, настроение), индекс оценки качественных характеристик кожи. Также проводились специальные исследования: ультразвуковая сонография для определения экоструктурных особенностей эпидермиса и дермы (DUB Skinscanner 22–75, ТРМ, Германия; датчик 75 МГц), исследование барьерных характеристик кожи с помощью поверхностной эпилюминисцентной микроскопии (Aramo SG с программным обеспечением Skin XPPRO, Корея).

Результаты исследования и обсуждение

На контрольных визитах пациентами заполнялся стандартизированный опросник. До проведения процедур эстетической коррекции у всех находившихся под наблюдением пациентов интегральный показатель ДИКЖ был повышен, что связано с заниженной оценкой своего внешнего вида пациентами и соответственно отрицательного влияния на функционирование в повседневной жизни. При анализе через 3 и 6 месяцев тенденция к улучшению данного показателя регистрировалась у всех пациентов, однако в группе, которая получала комбинированное лечение, данный показатель отличался — фиксировалось более выраженное его снижение (рис. 1), что косвенно свидетельствует о высокой клинической эффективности проводимого лечения.

Так, в I группе исходные значения составили 13,9 [Q1 = 13,1; Q3 = 14,3] балла. Через 6 месяцев после проведения процедуры воздействия линейно последовательной множественной микросфокусированной ультразвуковой волной в виде монотерапии, индекс ДИКЖ через 6 месяцев улучшился на 23,8% — 10,2 [Q1 = 9,9; Q3 = 10,5] балла ($p < 0,01$, сравнение с исходом). В группе пациентов, которые получили комбинированную терапию линейно последовательной множественной микросфокусированной ультразвуковой волной с аутологичными клетками крови в исходе значения индекса составили 14,3 [Q1 = 14,1; Q3 = 14,5] балла, а через 6 месяцев после терапии индекс ДИКЖ улучшился на 57,1% и равнялся 8,2 [Q1 = 7,8; Q3 = 8,6] балла ($p < 0,01$, сравнение с исходом).

При оценке динамики индекса САН после применения комбинированного метода отмечалась выраженная, по сравнению с группой, которая получила монотерапию, положительная динамика всех составляющих индекса, в том числе их средних значений (общий индекс САН) (табл. 6). Так, суммарный индекс САН в I группе повысился на 17,3%, тогда как во II группе — на 18,3% (табл. 1).

Таблица 1
Параметры индекса САН у пациентов с инволютивными признаками кожи до и после лечения ($M \pm m$, баллы)

| Показатели | Монотерапия, I группа | | Комбинированное лечение, II группа | |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|
| | До лечения | Через 6 месяцев | До лечения | Через 6 месяцев |
| Самочувствие | 3,86 ± 0,08 | 4,31 ± 0,08* | 3,73 ± 0,06 | 4,51 ± 0,05* |
| Активность | 4,02 ± 0,06 | 4,08 ± 0,05* | 3,98 ± 0,05 | 4,61 ± 0,08* |
| Настроение | 3,24 ± 0,10 | 4,35 ± 0,05* | 3,15 ± 0,06 | 4,98 ± 0,07* |
| Суммарное значение индекса САН | 3,74 ± 0,12 | 4,47 ± 0,09* | 3,65 ± 0,08 | 4,52 ± 0,07* |

Примечание: * — $p < 0,01$ — уровень достоверности различий до и после лечения.

Таблица 2

Динамика показателей индекса оценки качественных характеристик кожи у пациентов с инволютивными изменениями кожи до и после лечения.

| Характеристика (баллы) | I группа (n = 16) | | II группа (n = 19) | |
|--------------------------|-------------------|---------------|--------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Тест на эластичность | 2,32 ± 0,14 | 2,67 ± 0,08* | 1,64 ± 0,11 | 1,78 ± 0,05** |
| Колориметрия | 1,74 ± 0,13 | 2,42 ± 0,15* | 1,66 ± 0,04 | 2,18 ± 0,14* |
| Изменения рельефа | 1,61 ± 0,08 | 2,03 ± 0,08** | 1,51 ± 0,04 | 1,88 ± 0,24* |
| Тонус мягких тканей лица | 1,48 ± 0,17 | 2,86 ± 0,06* | 1,49 ± 0,09 | 2,15 ± 0,04* |
| Суммарный индекс ИКК | 7,15 ± 0,12 | 9,98 ± 0,11* | 6,30 ± 0,13 | 7,99 ± 0,06* |

Примечание: P1 — сравнение с исходными показателями; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 3

Данные УЗ-сканирования до и после терапии (M ± m)

| Параметр | I группа | | II группа | |
|-----------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | До коррекции | После коррекции | До коррекции | После коррекции |
| Толщина эпидермиса, мкм | 97,000 ± 0,452 | 101,500 ± 0,221* | 96,600 ± 0,168 | 107,600 ± 0,236* |
| Толщина дермы, мкм | 1328,200 ± 0,367 | 1586,400 ± 0,358* | 1338,900 ± 0,367 | 1490,700 ± 0,471* |
| Коэффициент ультразвуковой плотности дермы, % | 1,810 ± 0,185 | 1,340 ± 0,128* | 1,760 ± 0,157 | 1,390 ± 0,329* |

Примечание: * — $p < 0,01$, сравнение с показателями до лечения.

Комплексная оценка динамики показателей индексов ДИКЖ и САН свидетельствует о выраженном положительном влиянии комбинированной методики на повседневное функционирование пациентов, их психоэмоциональный статус, что определяет конечную цель при коррекции инволютивных изменений кожи лица.

Клинически значимая эффективность комбинированного воздействия отмечается и при анализе динамики показателей индекса оценки качественных характеристик кожи. После применения микросфокусированной ультразвуковой волны положительная динамика отмечалась у всех пациентов, однако в группе, которая получила комбинированное лечение, клиническая эффективность была достоверно выше (табл. 2).

Суммарный индекс ИКК в I группе улучшился на 40%, во II группе — на 26,2%.

Для выявления исходных изменений в структуре кожи, а также динамики основных показателей после применения лечения проводилось ультразвуковое сканирование. При дистрофических процессах (старение) в кожи наблюдаются изменения структуры дермы, связанные с изменениями со стороны микроциркуляции, — застойные явления, расширение сосудов поверхностного сосочкового сплетения дермы, снижение функциональной активности фибробластов, ведущие к изменению волокнистых структур и состава межклеточного матрикса (уменьшению синтеза волокон, гиалуроновой кислоты и др.). При динамическом ультразвуковом наблюдении за пациентами хорошо видна положительная динамика как при применении монотерапии (МУ), так и при сочетанном применении с аутологичными клетками крови. Это выражалось в увеличении толщины дермы и выравнивании распределения структурных компонентов (ультразвуковой плотности) в глубоких и поверхностных слоях. В группе монотерапии наблюдалась меньшая динамика, незначительный прирост толщины дермы +10,46%. При этом наблюдалось значительно смещение

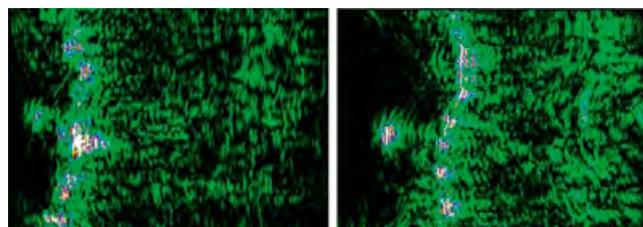


Рисунок 2. УЗ-сканирование кожи до и после лечения в I группе.

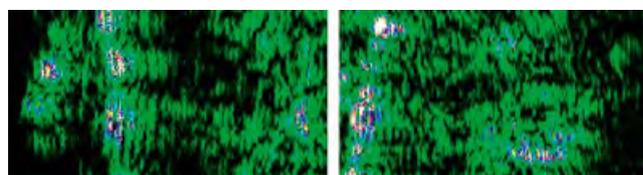


Рисунок 3. УЗ-сканирование кожи до и после лечения во II группе.

коэффициента распределения УЗ-плотности к границам нормального значения (в норме интервал от 0,75 до 1,50 у.е.) с 1,76 до 1,39 у.е. У пациентов в группе, получившей комбинированную терапию, прирост толщины дермы составил +19,03%. Такие изменения говорят о более интенсивном воздействии на синтетическую активность фибробластов при комбинированном подходе — сочетании локальной терапии (микросфокусированный ультразвук) с региональным воздействием (аутологичные клетки крови). Сочетание позволяет не только напрямую стимулировать функциональную активность фибробластов (в момент лечения), но и восстанавливать системное функционирование дермы в постпроцедурном периоде за счет нормализации микроциркуляции, восстановления нормальной трофики дермы и окружающих тканей (табл. 3; рис. 2, 3).

При коррекции инволютивных изменений кожи одним из важных показателей является барьерная функция, которая определяется множественными параметрами.

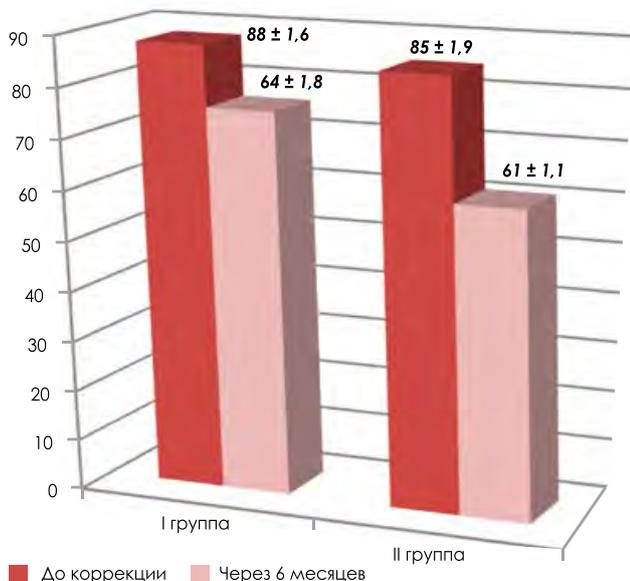


Рисунок 4. Динамика показателя глубины морщин до и после лечения.

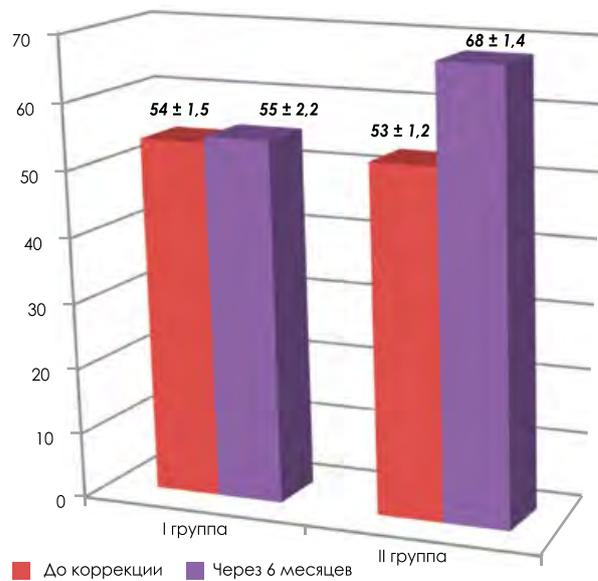


Рисунок 6. Динамика показателя увлажненности кожи лица до и после терапии.

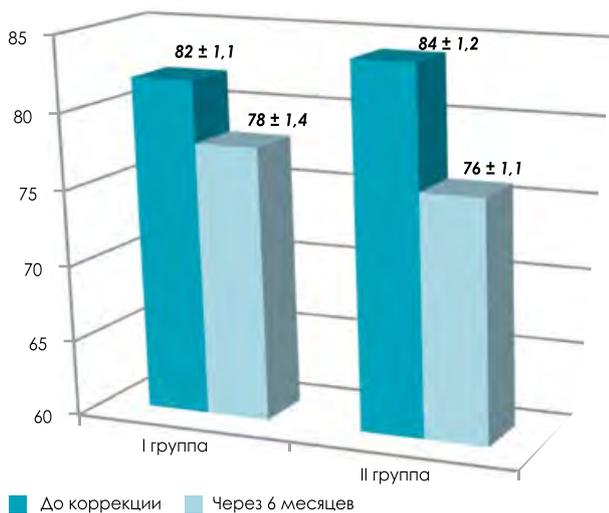


Рисунок 5. Динамика показателя рельефа кожи лица до и лечения.

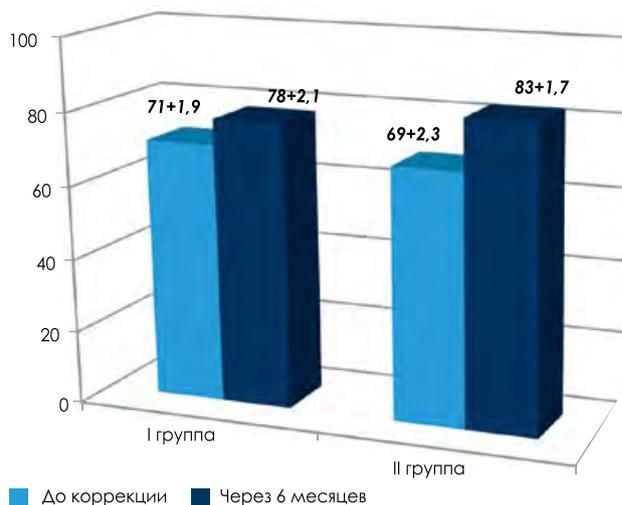


Рисунок 7. Динамика показателя эластичности кожи лица до и после терапии.

Основные клинические признаки состояния кожи, преобладающие изменения при инволютивных изменениях, выражены в различной степени и включают: размер пор, состояние капиллярной сетки и чувствительность, пигментацию, увлажненность и, как следствие их изменений, глубину залегания морщин, рельеф, эластичность. Результаты оценки барьерной функции кожи статистически изменились по следующим параметрам: глубина залегания морщин, увлажненность, рельеф кожи и эластичность. Остальные показатели не показали практически значимой динамики.

По глубине залегания морщин после монотерапии данный признак достоверно значимо уменьшался на 27,3% (рис. 4). В группе с комбинированным протоколом динамика была выражена незначительно больше снижением показателя на 28,3%.

Изменения рельефа кожи — после проведенного лечения у всех пациентов зафиксировано значительное улуч-

шение показателя: редукция показателя в I группе была незначительной и составила 4,9%, во II группе данный показатель изменился более значимо — на 9,5% (рис. 5).

Увлажненность кожи отличается в зависимости от слоя: чем он глубже, тем больше содержит воды. После проведения комбинированного воздействия увлажненность кожи имела тенденцию к увеличению на 8%, тогда как в группе, где проводили монотерапию, данный показатель существенно не изменился (рис. 6).

Аналогичная картина определилась и по критерию эластичности кожи. После проведения комбинированного воздействия показатель отреагировал со значительной тенденцией изменения — на 9,77% (рис. 7).

Таким образом, анализ показателей, отражающих барьерную функцию кожи и ее качественные характеристики после применения комбинированного метода, показал, что комбинированный метод оказывает выраженный положительный клинический эффект.

Заключение

Анализ данных при сравнительном исследовании клинической эффективности комбинированного применения микросфокусированного ультразвука с аутологичными клетками крови и монотерапии микросфокусированного ультразвука показал значимо лучшие результаты при комбинированном лечении. Предельное увеличение толщины эпидермиса и усиление экзогенности дермы в группе, где проводилась монотерапия, косвенно свидетельствуют об усилении дегидратации и восстановлении дермы с низким порогом регенерации, что было подтверждено исследованием барьерной функции кожи. Выраженная клиническая эффективность в группе, которая получала комбинированную терапию, демонстрирует большую синтетическую активность фибробластов благодаря аутологичным клеткам крови с восстановлением в постпроцедурном периоде функциональной системы дермы за счет трофики. Полученные данные предполагают включение методов, направленных на усиление восстановительных потенциалов дермы и ограничение в течение 6 месяцев других агрессивных стимулирующих процедур.

Список литературы

1. Белоусов АЕ. Формула тканей лица и ее применение в пластической хирургии. // Эстетическая медицина, 2006; V (3): 301–316.
2. Baker DC. Restoring Facial Shape in Face Lifting: The Role of Skeletal Support in Facial Analysis and Midface Soft-Tissue Repositioning. // Plast Reconstr Surg, 2007; 119 (1): 377.
3. Потекаев Н.Н., Юсова Ж.Ю., Логина Н.Ю., Зубахин А.Г. Классификация инволюционных изменений кожи. // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2011. — № 5. — С. 3–6.
4. Юсова Ж.Ю. Оценка влияния лазерофореза аутологичной сыворотки на качественные характеристики кожи у пациентов с инволютивными изменениями кожи лица. / Софинская Т.В., Кручинская М.Т. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. Реабилитация. — 2016. — № 4. — С. 99–101.
5. Юсова Ж.Ю. Лазерные и клеточные технологии в коррекции возрастных изменений кожи. / Потекаев Н.Н., Круглова А.С. // Инъекционные методы в косметологии. — 2016. — № 1. — С. 58–61.
6. Юсова Ж.Ю. Эффективность лазерофореза аутологичной плазмы с клетками крови при различных морфотипах инволюционных изменений кожи. / Котенко К.В. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2017. — № 1. — Т. 16. — С. 31–34.
7. Боярских У.А. Увеличение экспрессии цитокинов, сопровождающее старение фибробластов человека *in vitro* / У.А. Боярских, М.Н. Суворцева, М.А. Сметанина, А.Э. Кель, О.А. Серов, М.А. Филипенко // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2012. — Вып. 10. — № 3. — С. 11–18.
8. Barton FE. Restoring Facial Shape in Face Lifting: The Role of Skeletal Support in Facial Analysis and Midface Soft-Tissue Repositioning. // Plast Reconstr Surg, 2007; 119 (1): 378.
9. Bazin R, Doublet E. Skin aging atlas. V. 1. — Caucasian Tyme Med Com, 2007.
10. Aesthetic Surgery of Facial Mosaic. Ed. by Panfilov DE. — Berlin / Heidelberg: Springer, 2007. P. 711.
11. Richard E. Gillich, W. Matthew White, Michael H., Slayton, Peter G. Barthe, Inder Raj S. Makin. Clinical pilot study of intensive ultrasound correction of deep skin layers and subcutaneous tissues. // Arch Facial Plast Surg. 2007; 9: 88–95.
12. Груздев Д.А. Применение богатой тромбоцитами аутоплазмы в косметологии: некоторые вопросы, актуальные с точки зрения практикующего врача / Д.А. Груздев // Вестник эстетической медицины. — 2013. — Вып. 12. — № 4. — С. 84–90.

Для цитирования. Юсова Ж.Ю., Степанова Т.В., Белков П.А. Комбинированное применение микросфокусированного ультразвука и аутологичной плазмы с клетками в коррекции инволютивных изменений кожи // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — 26 (401). — С. 105–109.



Аргенсепт

УПРАВЛЯЙТЕ КРАСОТОЙ И ЗДОРОВЬЕМ ВАШЕЙ КОЖИ

нанопродукция

**Спрей, крем, маски, салфетки —
новейшая линейка продуктов на основе
сверхчистого наносеребра для
косметологии, гигиены и медицины**



- ✓ Выраженный антисептический эффект, присущий серебру
- ✓ Отсутствие токсичных солей

- ✓ Безопасно для любых слизистых, в том числе — глаз
- ✓ Гипоаллергенно



argensept.ru
ИНФОРМАЦИЯ О НАШЕЙ ПРОДУКЦИИ

argensept.com
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН

@argensept
INSTAGRAM

АНТИСЕПТИЧЕСКИЙ, УСПОКАИВАЮЩИЙ,
ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЙ ЭФФЕКТ

Аргенсепт нормализует и восстанавливает проблемную кожу (акне, раздражения различного генеза), способствует активному восстановлению клеток после косметологических процедур, в т.ч. лазерной шлифовки, обладает легким подсушивающим эффектом, восстанавливает кожу после различных видов ожогов, в т.ч. солнечных, устраняет зуд при грибке и влажных формах поражения кожи. Запатентованная технология ООО «Лаборатория Аргентум» — 3 Патента РФ, применяется в 6 ведущих косметологических клиниках Москвы.

Состав: дистиллированная вода и частицы наносеребра. Физический метод получения!

Предназначено для косметологов, дерматологов и домашнего использования.

ЛАБОРАТОРИЯ АРГЕНТУМ

Практические аспекты и алгоритмы применения интрадермального имплантата Cellular Matrix («Клеточный матрикс») и технологии активации аутологичным тромбином плазмы, богатой тромбоцитами в практике врача-косметолога

А. М. Педанов, врач-дерматовенеролог, мед. советник, директор¹
А. Ю. Аленичев, к.м.н., врач-дерматовенеролог, врач-косметолог³
С. М. Федоров, д.м.н., проф.³
И. В. Шарыпова, к.м.н., врач-дерматовенеролог, врач-косметолог³

¹ООО «Корпорация эстетической медицины», г. Москва

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

³ООО «Клинический институт эстетической медицины», г. Москва

Practical aspects and algorithms for using Cellular Matrix intradermal implant and platelet-rich plasma autologous thrombin activation technology in practice of cosmetologist

A. M. Pedanov, S. M. Fyodorov, A. Yu. Alenichev, I. V. Sharypova

Anti-Aging Medicine Corp., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Clinical Institute of Aesthetic Medicine; Moscow, Russia

Резюме

В статье раскрыты практические аспекты применения современных инъекционных препаратов богатой тромбоцитами с дополнительной активацией аутологичным тромбином и в комбинации с гиалуроновой кислотой (препарат Cellular Matrix). Даны практические рекомендации по оптимальной инъекционной технике, тактике построения курсов процедур в моно варианте и в комбинации с аппаратными косметологическими процедурами. Разобраны ключевые моменты взаимодействия с пациентами, имеющими показания к эстетической коррекции.

Ключевые слова: лифтинг лица, богатая тромбоцитами плазма, гиалуроновая кислота, клеточный матрикс, RF-лифтинг.

Summary

The article describes the practical aspects of the use of modern injectable preparations rich in platelets with additional activation by autologous thrombin and in combination with hyaluronic acid (Cellular Matrix). Practical recommendations are given on the optimal injection technique, tactics for constructing courses of procedures in a mono version and in combination with hardware cosmetology procedures. The key points of interaction with patients who have indications for aesthetic correction are analyzed.

Key words: facial lifting, platelet rich plasma, hyaluronic acid, cellular matrix, RF-lifting.

Введение

Среди регенеративных биологических технологий, которые применяются в современной косметологии, PRP-терапия занимает особое место в первую очередь благодаря универсальности, физиологичности и безопасности. Относительная простота забора исходного биоматериала, крови пациента, в сочетании с эргономичными протоколами получения из нее инъекционного препарата объясняет популярность этого метода. Для работы с препаратами PRP косметологу не требуется получать навыки и сертификаты хирурга или гематолога, при работе с качественными медицинскими изделиями технологии работы минимально манипулированы и легко воспроизводимы в косметологическом кабинете.

PRP-терапия — это относительно молодой медицинский метод, далеким прообразом которого было применение аутологичной цельной крови, которую в начале XX века в военные годы начали применять русские хирурги для лечения тяжелых инфицированных ран. Сегодняшние медицинские изделия для получения препаратов обогащенной тромбоцитами плазмы ушли далеко вперед от таких методов и дают возможность воспользоваться всей полнотой эффектов этой уникальной технологии.

Основными эффектами препарата PRP, основываясь на многочисленных клинических данных, являются регенераторный, противовоспалительный, что безус-

ловно привлекательно в клинической практике [1–4]. Реализация этих эффектов зависит от многих факторов, включая особенности медицинских изделий и методик получения препарата. В дополнение к объединению нескольких эффектов PRP-терапия является физиологичным методом, поскольку основывается на запуске в тканях, в которые вводится препарат, естественной каскадной реакции восстановления, состоящей из фаз коагуляции, воспаления, пролиферации и ремоделирования ткани.

В этом каскадном процессе участвуют и клеточные, и плазматические составляющие препарата (рис. 1), функциональное состояние которых должно быть максимально близко к естественному. Немаловажна и аутологичность

методики, которая сводит к минимуму возможные иммунные и инфекционные нежелательные явления.

Как и всегда в природе, явные плюсы PRP-терапии компенсируются моментами, требующими внимания на этапе процессов получения препарата, взаимодействия с пациентом и анализа состояния организма пациента. Биологический характер метода диктует необходимость сохранения функциональности клеточных и плазматических элементов, это должны обеспечить медицинские изделия для терапии. Аутологичность обязывает задуматься о присутствии в крови и плазме пациента инфекционных, аутоиммунных, токсических и фармакологических факторов, а физиологичность методики подсказывает, что эффект терапии не будет молниеносным и для его раскрытия потребуются время и кумуляция. Вознаграждением за компетентное применение метода PRP-терапии и терпеливую работу косметолога будет выраженный и продолжительный эффект на всех уровнях омоложения.

Юридические вопросы применения PRP

Юридический аспект применения PRP в косметологии в настоящее время проработан, и косметологу для работы с медицинскими изделиями дополнительной сертификации по работе с препаратами крови не требуется. Но и здесь имеются обязательные моменты: в частности для лечебных задач пригодны только изделия, зарегистрированные в Российской Федерации для применения *in vivo*, использование диагностических пробирок полностью исключается по причине неподтвержденности эффекта и безопасности получаемого продукта для пациента.

Актуальные варианты PRP-терапии

Помимо базовых методов PRP-терапии, в современной инъекционной косметологии успешно применяются методы, комбинирующие плазматические и тромбоцитарные факторы с особыми вариантами гиалуроновой кислоты (ГК), а также способы дополнительной активации PRP и придания ей гелевого и воло-

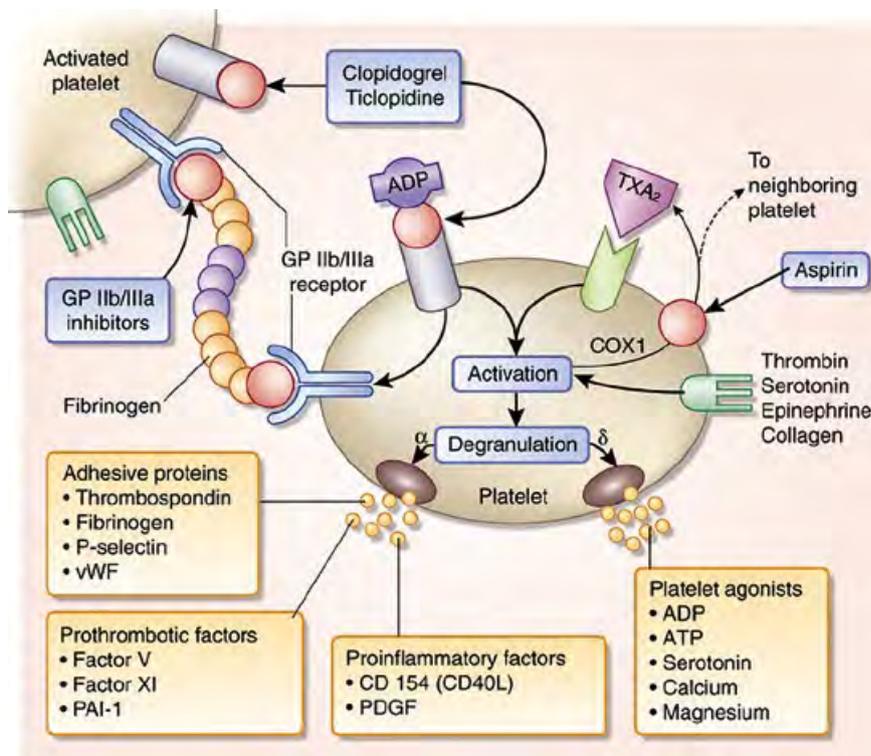


Рисунок 1. Влияние гемодиализа на количество и функцию тромбоцитов и связанную с гемодиализом тромбоцитопению.

John T. Daugirdas, Angelito A. Bernardo
Kidney International Volume 82, Issue 2, Pages 147-157 (July 2012) DOI: 10.1038/ki.2012.130

нистого состояния для заполнения зон дефицита ткани и армирования участков атрофичной дермы.

Комбинации PRP и ГК

В частности, интересен метод комбинации ГК и PRP, предложенный швейцарской компанией Regen Lab. Препарат (изделие медицинского назначения) зарегистрирован и запатентован под названием Cellular Matrix («Клеточный матрикс») и позволяет из цельной крови пациента за один этап в полностью закрытой стерильной апиrogenной системе получить имплантат на основе гиалуроновой кислоты ферментативного происхождения, содержащий факторы роста и тромбоциты пациента. В Cellular Matrix используется именно неретикулированный вариант ГК для обеспечения максимальных концентраций факторов роста, которые снижаются с повышением степени ретикуляции [5]. Отсутствие компонентов для формирования поперечных связей в молекуле ГК способствует максимально физиологичной деградации тромбоцитов. Находящаяся в пробирке не-

стабилизированная гиалуроновая кислота работает как каркасный структурный элемент, родственный коже, в то время как обогащенная тромбоцитами плазма обеспечивает репаративный и регенерирующий эффекты. Присутствие гиалуроновой кислоты непосредственно в момент коагуляции и полимеризации фибрина обеспечивает формирование трехмерных пространственных плотно упакованных ячеек, в которых находятся тромбоциты. Эти ячейки колонизируются фибробластами, что обеспечивает увеличение синтеза компонентов внеклеточного матрикса и упорядоченной реконструкции дермы. Так, при введении в ткани комплексного препарата, полученного из аутологичной PRP пациента и ГК, содержащейся в пробирке, формируется биологически обогащенная сеть — матрикс, который облегчает миграцию и пролиферацию клеток, способствует гидродинамике тканей и обеспечивает распространение микроэлементов, метаболитов и гормонов. Клеточный матрикс играет роль резервуара для активации факторов роста и увеличивает время их пре-

бывания в ткани по сравнению с PRP в отдельности. Синергизм биологического действия PRP и гиалуроновой кислоты в едином клеточном матриксе важен с практической точки зрения, так как при этом клинические эффекты значительно более выражены и превосходят отдельное применение указанных компонентов. В контексте быстрого эстетического эффекта Cellular Matrix при линейно-армирующей технике интрадермальных инъекций обеспечивает выраженный моделирующий, заполняющий морщины и складки кожи эффект, мощно гидратирует дерму.

Преимущества аутологичной активации PRP собственным тромбином пациента.

Дополнительные лифтинговые возможности косметологу дает активация тромбоцитов с последующей дегрануляцией биоактивных веществ. В естественных условиях заживления ткани активация тромбоцитов происходит под действием тромбина после их прикрепления к фибриновому сгустку, поэтому многие технологии предусматривают добавление к полученной PRP фактора коагуляции, агрегации и активации тромбоцитов. Здесь возможны варианты: если к PRP добавить аутологичный тромбин и сразу использовать полученный препарат, то после инъекции в самой ткани происходит быстрое формирование фибринового матрикса — на нем адсорбируются активизирующиеся тромбоциты, которые будут служить источником факторов роста и других биоактивных веществ на протяжении по меньшей мере еще 7 суток. Нужно отметить, что при правильном проведении процедуры гель на основе фибрина дополнительно обладает моделирующими (филлерными) свойствами и формируется в ткани (*in vivo*) в ходе физиологического процесса. Примером такой технологии является метод Regen ACR. Получение же из PRP геля путем нагревания в различного рода термостатах (плазмоварки, плазмогрейки) ведет к полной потере функциональной биологической активности тромбоцитов, а моделирующий эффект таких «препаратов» длится не более

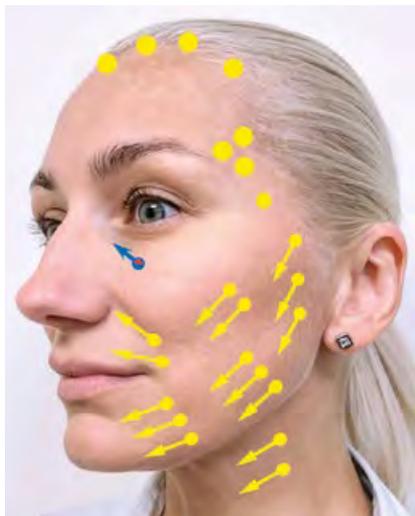


Рисунок 2.

3 недели, что делает их применение необоснованным ни с точки зрения индукции процессов физиологической регенерации, ни с позиции получения стойкого эффекта моделирования контуров лица. Другой компромиссный вариант получения фибринового матрикса заключается в добавлении к PRP солей кальция, что стимулирует дегрануляцию тромбоцитов. По эффективности этот метод уступает более физиологичному пути активации PRP именно аутологичным тромбином и не позволяет использовать моделирующий эффект препарата.

Способы применения PRP

Обеспечить полное раскрытие потенциала методов PRP-терапии можно только при тщательно продуманном алгоритме применения, при этом эффект во многом зависит от способа введения или нанесения препарата, который должен подбираться строго с учетом конкретной задачи косметолога и показаний.

В зависимости от врачебных задач и состояния кожи препарат PRP может применяться:

- с помощью аппликации на поверхность при повреждении кожи, например после лазерных процедур и пилингов;
- с помощью интрадермальных инъекций в мезотерапевтической технике для восстановления дермального матрикса, улучшения метаболизма и микроциркуляции кожи — папульная инъекционная техника;

- с помощью интрадермальных инъекций в технике «филлер» для коррекции морщин, атрофических дефектов, биоармирования кожи — векторная и болюсная техника с учетом биомеханики мягких тканей лица и морфотипа старения.

Применение PRP с целью лифтинга и эстетической коррекции мягких тканей лица

Показано, что введение технологически правильно полученного препарата PRP способствует синтезу в дерме молодых коллагеновых волокон и других компонентов внеклеточного матрикса [6]. Поэтому при правильном формировании векторов и болюсов препарата в дермальном слое вновь синтезированные волокна коллагена и эластина усилят каркас мягких тканей лица и обеспечат лифтинговый эффект. Общая тактика введения PRP при проведении эстетической коррекции возрастных изменений (рис. 2) направлена именно на повышение эластичности и тургора дермы и самых поверхностных слоев подкожной клетчатки, инъекцию препарата оптимально проводить в эти слои с помощью игл 30–32 G прошивающей армирующей техникой [7]. Введение PRP и препаратов на ее основе в более глубокие слои нецелесообразно, поскольку происходит быстрое удаление из ткани активных компонентов биологического «коктейля». Поверхностная инъекция препарата PRP в дерму на границе с эпидермисом тоже не дает полного результата по причине меньшего содержания в этих слоях активных клеток и капилляров, а введенный препарат в этом случае будет дольше контурироваться и визуализироваться на поверхности кожи.

Особенности инъекционной техники введения комбинированного имплантата ГК и PRP

Для получения имплантата цельная кровь пациента забирается в запатентованное медицинское изделие, содержащее оптимальную форму ГК, и в процессе одноэтапного центрифугирования

гирования в полностью закрытой стерильной апиrogenной системе из нее готовится биологически идентичный материал для немедленного применения (рис. 3)

Далее препарат вводится внутридермально в линейной ретроградной технике, ориентированной на лифтинг мягких тканей лица и бюлсно. Векторы формируются по ходу крупных складок кожи лица (рис. 4) с учетом довольно высокой гигроскопичности препарата, который сразу включается в биологические процессы в ткани. Говорить о процессе биодеградации (в прямом понимании) подобной комбинации в ткани нельзя, данный имплантат проходит в тканях скорее биотрансформацию, что выгодно отличает его от классических филлеров. Показано, что в матрикс ГК, содержащий тромбоцитарные факторы роста и аутологичный фибрин, активно вырастают молодые капилляры [8]. При этом трофические и анаболические процессы в ткани активизируются, усиливается синтез упругих и объемобразующих компонентов внеклеточного матрикса, входящая в комбинацию ГК используется тканью в пластических целях, и все это обеспечивает продолжительный лифтинговый и умеренный объемно-моделирующий эффект.

Следует отметить, что в некоторых случаях для тонкой «настройки» вязкости смеси ГК и PRP, особенно для тонких участков атрофичной кожи, в уже готовую комбинацию дополнительно добавляется некоторое количество заранее полученной богатой тромбоцитами плазмы пациента. В зонах особенно деликатной кожи (веки, наружная часть орбиты, носослезная борозда) во время процедуры предпочтительно использовать варианты PRP, вообще не содержащие гиалуронатов (рис. 4). Данная тактика высокоэффективна при фото- и хроностарении, особенно у пациентов с морщинистым морфотипом. В кожу таких пациентов можно вводить препарат с умеренным гиперэффектом, не опасаясь перегрузки тканей.

Работая с деформационным типом старения, напротив, для обеспечения

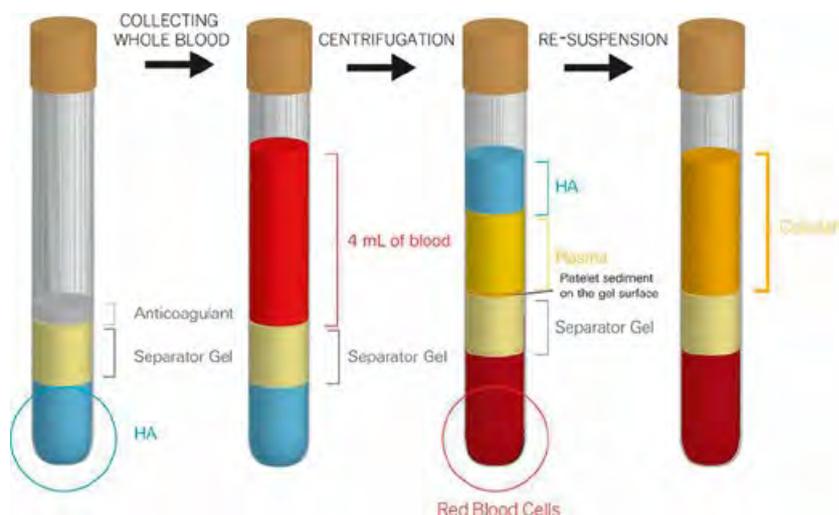
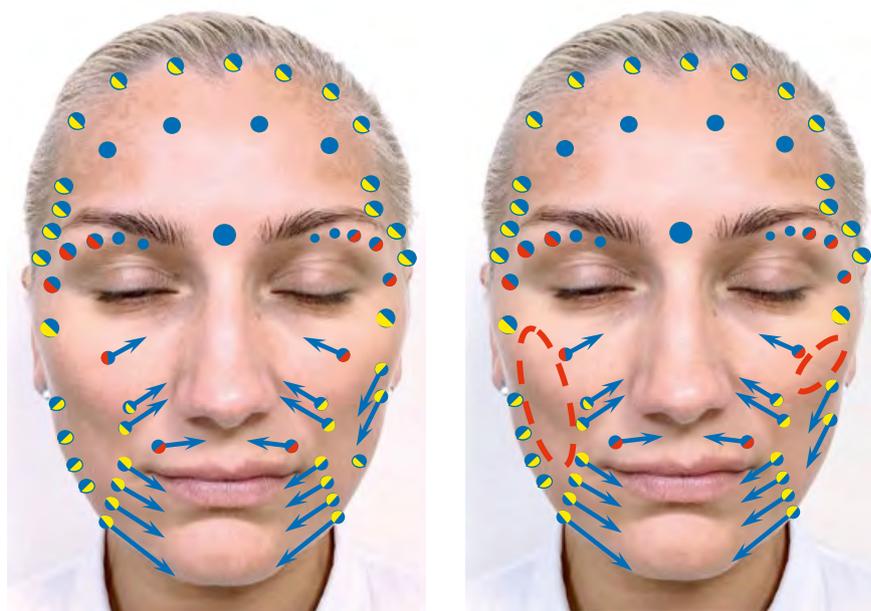


Рисунок 3.



- PRP+Аутотромбин
- Cellular Matrix

Морщинистые зоны и участки липодистрофии заполняем Cellular Matrix
Орбита - зона PRP
Акцентируем овал
Гиперкоррекция допускается

Рисунок 4.

- PRP+Аутотромбин
- Cellular Matrix

Ретроградная векторная техника
Заполняем носогубные складки: bolus+vector
Армируем губоподбородочные складки
Не перегружаем препаратом скулу и щечную область

Рисунок 5.

лифтинга необходимо учитывать относительно высокую гигроскопичность таких комбинированных имплантатов и не допускать перегрузки тканей, особенно в зонах, формирующих брыли — скуловой и щечной (рис. 5), тактика при таком морфотипе направлена на создание в дерме дополнительной волокнистой каркасной структуры, удерживающей зоны птоза.

Тактика построения курсов PRP-терапии с активацией аутотромбином и курсов применения имплантата ГК и PRP

Общим для этих современных методов PRP-терапии является довольно продолжительное, около 14–28 дней, время развития лифтингового эффекта после инъекций. Объясняется это биологическим и физиологичным характе-



Рисунок 6. Варианты комбинации PRP-терапии с аппаратными процедурами.

ром воздействия на ткани при котором работает инициируемая препаратами PRP каскадная реакция восстановления тканей. Как сказано выше, каскад состоит из четырех наслаивающихся этапов, развивающихся в полном объеме за 14–28 дней. Именно поэтому интервал между процедурами в курсах терапии, направленных на эстетическую коррекцию возрастных изменений, устанавливается в таком диапазоне и, как правило, состоит из 2–3 процедур.

Если же курс PRP направлен на развитие противовоспалительного и противоболевого эффекта, интервалы между инъекциями устанавливаются более краткие, в диапазоне 7–10 дней, и это обеспечивает постоянное присутствие в ткани противовоспалительных интерлейкинов тромбоцитарного происхождения и плазматических факторов. Аналогичным образом строятся курсы для ускорения реабилитации после косметологических процедур с дозированной травматизацией. Успешное сочетание PRP-терапии и аппаратных методик (рис. 6) было показано нами в более ранних работах (диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук А. Ю. Аленичева «Комбинированное применение фракционной радиочастотной терапии и аутологичной плазмы с тромбоцитами в коррекции инволютивных изменений кожи», г. Москва, 2018) Аналогичным образом с применением PRP могут быть скомбинированы и другие косметологические аппаратные методы: лазерные, световые и ультразвуковые [10].

Взаимодействие с пациентом

Работа с пациентом, имеющим показания к PRP-терапии и комбинированным методам, помимо тщательного сбора анамнеза для исключения противопоказаний и использования медикаментов, снижающих эффект, обязательно должна включать следующие этапы:

- формирования приверженности и понимания естественных биологических методов;
- информирования о сроках развития эффекта и необходимости курсового воздействия;
- обозначения места PRP-терапии в комплексе омоложения;
- формирования критериев оценки результата процедур;
- соблюдения определенных рекомендаций до и после PRP-терапии.

Внимательная работа с пациентом является залогом значимого и продолжительного эстетического эффекта и в разрезе применения биологических методов приобретает особенно большое значение.

Заключение

Принципиальное отличие PRP-терапии от других клеточных технологий заключается в аутоиндукции в собственных тканях пациента благоприятных и физиологично сбалансированных условий для создания собственного мощного регенеративного потенциала. Использование официально зарегистрированных

в России изделий медицинского назначения для получения биоматериала пациента и дальнейшего проведения процедур обеспечивает высокую безопасность метода, а универсальность и сочетаемость с другими методами лечения обуславливают его привлекательность не только в отношении эстетической коррекции, но и целого ряда иных состояний или патологий, при ведении которых возникает необходимость обеспечения физиологических условий регенерации. Примечательно, что углубление понимания механизмов биологических взаимодействий PRP и тканей пациента приводит к более полному раскрытию потенциала этого метода. Примеры технологий, основанных на комбинации PRP с ГК и дополнительной активации аутологичными факторами, были рассмотрены в данной статье.

Список литературы

1. Marx R. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant dent*, 2001; 10: 225.
2. Турзи А. Стандартизация PRP и клеточная терапия. *Biobridge Foundation*; 2018.
3. Yamaguchi I.R. Effects of Platelet Rich Plasma on Intestinal Anastomotic Healing in Rats: PRP Concentration is a Key Factor. *J Surg Res* 2012; 173 (2): 258–266.
4. Rapp L.M. Effect of platelet-rich plasma gel in a physiologically relevant platelet concentration on wounds in persons with spinal cord injury. *IntWound J* 2011; 8 (2): 187–195.
5. Ariyati N., Handono K., Nurdiana N., Wirohadidjojo Y.W. What is the best degree of hyaluronic acid crosslinking in increasing growth factors level of Platelet-Rich Fibrin Lysate? *J Stem Cells Regen Med* 2019; 15 (1): 3–7.
6. Abuaf OK, Yildiz H, Baloglu H, Bilgili ME, Simsek HA, Dogan B. Histologic Evidence of New Collagen Formulation Using Platelet Rich Plasma in Skin Rejuvenation: A Prospective Controlled Clinical Study. *Ann Dermatol* 2016; 28: 718–24.
7. Redaelli A., Romano D., Marciano A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 466–472.
8. Smith, J.D., M.E. Melhem, et al. Improved growth factor directed vascularization into fibrin constructs through inclusion of additional extracellular molecules. *Microvasc Res* 2007; 73 (2): 84–94.
9. Аленичев А. Ю. Комбинированное применение фракционной радиочастотной терапии и аутологичной плазмы с тромбоцитами в коррекции инволютивных изменений кожи. Москва; 2018.
10. Деев А. И., Шарова А. А., Брагина И. Ю. Новая косметология. Аппаратная косметология и физиотерапия. М.: ООО ИД «Косметика и медицина», 2014.

Для цитирования. Педанов А. М., Аленичев А. Ю., Федоров С. М., Шарыпова И. В. Практические аспекты и алгоритмы применения интрадермального имплантата Cellular Matrix («Клеточный матрикс») и технологии активации аутологичным тромбином плазмы, богатой тромбоцитами в практике врача-косметолога // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — 26 (401). — С. 110–114.





regenlab®

PRP* & CELL THERAPY SPECIALISTS

RegenACR (Autologous Cellular Regeneration¹) – инновационная швейцарская технология клеточной регенерации тканей, основанная на введении аутологичной богатой жизнеспособными тромбоцитами плазмы (PRP) с фибриновым матриксом. Запатентованная уникальная методика биологической активации PRP не требует нагрева или химического воздействия и позволяет получить моделирующий аутогель, богатый жизнеспособными тромбоцитами.

Под действием физиологически сбалансированного коктейля факторов роста клетки тканей синтезируют коллаген, эластин и неволоконный матрикс, обеспечивая укрепление и лифтинг; формируются молодые капилляры, обновляется эпидермис, нормализуется функция кожных желез и волосяных фолликулов.

REGEN LAB – СЕРТИФИЦИРОВАННЫЕ В РФ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ

Области применения швейцарской клеточной технологии Regen Lab:

КОСМЕТОЛОГИЯ

Значимый омолаживающий эффект курса Regen ACR подтвержден международными и российскими клиническими исследованиями, у большинства пациентов он сохраняется до 18-24 месяцев.

ТРИХОЛОГИЯ

После курса инъекционных процедур Regen PRP у пациентов увеличивается плотность и средняя толщина волос, а также снижается их патологическое выпадение².

ГИНЕКОЛОГИЯ

Regen PRP применяется в лечении генитоуринарного синдрома, вагинитов, склероатрофического лихена, стрессового недержания мочи, цервицитов и других заболеваний.

REGEN ACR PLUS

Regen ACR Plus
Технология Regen Lab гарантирует удаление 99,7% эритроцитов и провоспалительных лейкоцитов, и обеспечивает высокое содержание жизнеспособных тромбоцитов (до 90%), моноцитов и факторов роста в полученной плазме³.



CELLULAR MATRIX

Инновационный запатентованный препарат Cellular Matrix – сбалансированная комбинация гиалуроновой кислоты и обогащенной тромбоцитами плазмы, позволяющая одновременно производить 3D-моделирование и коррекцию визуальных дефектов в сочетании с регенерацией и реорганизацией микроструктуры тканей.

Эксклюзивный дистрибьютор Regen Lab в России – «КОРПОРАЦИЯ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Москва, Новый Арбат, 31/12, тел.: +7 (495) 637 6276

www.aestpharm.ru

Реклама

1. «Аутологичное клеточное омоложение». 2. «Эффект применения Аутологичной, Богатой Тромбоцитами Плазмы (AA-PRP) в лечении выпадения волос: клиническая и гистоморфометрическая оценка», V. Cervelli, S. Garcovich, A. Bielli, G. Cervelli, B. C. Curcio, M. G. Scioi, A. Orlandi, 3 and P. Gentile, BioMed Research International. 3. Test of evaluation on 60 volunteers cells counts & functionality performance by Regen Lab

Трудности дифференциальной диагностики атипичных форм дерматофибромы и меланомы (клинический случай)

Е. Ю. Вертиева, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней¹

Э. К. Сарибекян, д.м.н., в.н.с.²

О. Ю. Олисова, д.м.н., проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней¹

Т. С. Бересток, хирург-онколог²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена» Минздрава России, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Difficulties in differential diagnosis of atypical forms of dermatofibroma and melanoma (clinical case)

E. Yu. Vertieva, E. K. Saribekyan, O. Yu. Olishova, T. S. Berestok

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow Cancer Research Institute named after P. A. Herzen; Moscow, Russia

Резюме

Дерматофиброма представляет собой доброкачественную, часто встречающуюся мезенхимальную опухоль с крайне низким злокачественным потенциалом. В редких случаях возможна трансформация данного образования в дерматофибросаркому. Дерматофиброма характеризуется широким спектром клинических проявлений благодаря обилию морфологических вариантов. Типичные варианты трудностей диагностики обычно не вызывают. Однако атипичные формы дерматофибромы способны клинически и дерматоскопически мимикрировать под другую агрессивную опухоль — меланому.

Ключевые слова: дерматофиброма, атипичная дерматофиброма, меланома, дерматоскопия, опухоли кожи.

Summary

Dermatofibroma is a benign, often occurring, mesenchymal tumor with extremely low malignant potential. In rare cases, the transformation of this formation into a dermatofibrosarcoma is possible. Dermatofibroma is characterized by a wide range of clinical manifestations due to the abundance of morphological options. Typical variants of diagnostic difficulties usually do not cause. However, atypical forms of dermatofibroma can clinically and dermatoscopically mimic another aggressive tumor, melanoma.

Key words: dermatofibroma, atypical dermatofibroma, melanoma, dermatoscopy, skin tumors.

Дерматофиброма — одна из наиболее часто встречающихся опухолей кожи. Наиболее часто представляет собой солитарный (реже множественные) узелок красно-коричневой или розовой окраски, плотной консистенции, чаще на коже нижних конечностей, реже на коже туловища, верхних конечностей [1]. Гистологически опухоль характеризуется скоплением фибробластов в дерме с примесью макрофагов и других воспалительных клеток, таких как лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, в сочетании с хаотичными пучками коллагеновых волокон, часто с гиперплазией эпидермиса, волосяных фолликул и меланоцитов [2].

Описано большое количество морфологических форм дерматофибром: гемосидерическая, эпителиоидная, атрофическая, келоидная, лихеноидная, аневризмоподобная, миксоидная, атипичная. Обилие клинических форм, обусловленных различными морфотипами, делают это доброкачественное образование в некоторых случаях

труднодиагностируемым [3]. Иногда дерматофибром невозможно дифференцировать от меланомы не только клинически, но и дерматоскопически. Диагноз выставляется только по данным морфологического исследования.

Дерматоскопически самым распространенным вариантом является пигментная сеть по периферии с центральной зоной по типу рубца. В литературе описаны и другие типичные для дерматофибром паттерны, а именно:

- тотальная пигментная псевдосеть;
- псевдосеть по периферии, центральная зона по типу рубца;
- псевдосеть по периферии, белая негативная сеть в центре;
- псевдосеть по периферии, центральная гомогенная пигментация;
- тотальная белая негативная сеть;
- тотальная гомогенная пигментация;
- тотальная зона по типу рубца;
- периферическая гомогенная пигментация, центральная зона по типу рубца;

- периферическая гомогенная пигментация, белая негативная сеть в центре [2].

В 5–6% случаев мы имеем дело с атипичным паттерном, когда дерматоскопически диагноз выставить не удастся. Такие пациенты должны направляться на эксцизионную биопсию с гистологическим исследованием с целью исключения меланомы. В атипичных дерматофибромах могут визуализироваться сосудистые структуры: эритема, сосуды-шпильки, точечные сосуды, клубочковые сосуды и линейные неправильные сосуды. Кроме того, в подобных образованиях могут встречаться и другие дерматоскопические признаки, нехарактерные для дерматофибром, такие как точки и глобулы, структуры по типу хризалид и даже изъязвления (при аневризмоподобных формах) [2, 4].

В литературе также встречаются казуистические случаи сочетания морфологических черт меланомы и дерма-

тофибром. У мужчины 56 лет с отягощенным анамнезом по меланоме было выявлено образование в виде розовой папулы диаметром 0,5 см на коже бедра. При окраске гематоксилин-эозином определялись неровные гнездовые скопления атипичных меланоцитов в эпидермисе и сосочковом слое дермы, единичные педжетоидные клетки, фигуры митоза. В сетчатом слое — скопление фибробластов с коллагеновыми волокнами. При иммуногистохимическом исследовании определялась положительная реакция с MART-1 и S-100 [5].

В связи с вышеописанными трудностями в дифференциальной диагностике меланомы и атипичной дерматофибромой публикуются данные клинические случаи.

Клинический случай 1

Пациентка, 20 лет, обратилась с жалобами на образование на коже бедра. Со слов больной, образование появилось около 6 месяцев назад, не меняется, субъективно не беспокоит.

Клиническая картина представлена ассиметричным узловым образованием диаметром 5 мм, розово-фиолетовой окраски, плотным при пальпации (рис. 1). Дерматоскопически визуализируется беспигментное ассиметричное образование, часть которого представлена массивной зоной по типу рубца, по периферии которого имеются неравномерно расположенные бесструктурные сосуды (рис. 2). В связи с дифференциальным диагнозом между атипичной дерматофибромой и меланомой больной проведена эксцизионная биопсия. Гистологическая картина представлена мягкотканым веретенчаточным образованием кожи, соответствующим дерматофибrome (рис. 3, 4).

Клинический случай 2

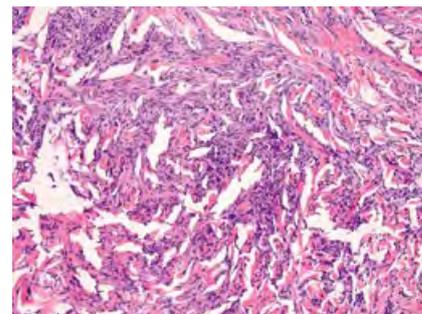
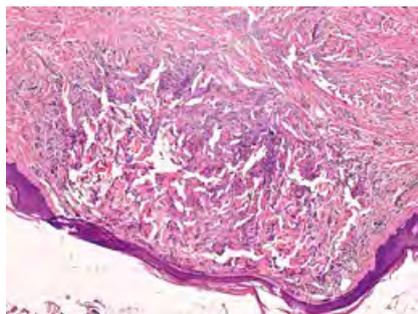
Пациентка Н., 56 лет, обратилась в клинику по поводу экземы, при осмотре было выявлено образование в области бедра, клинически представленное узелком диаметром около 4 мм, красно-фиолетовой окраски (рис. 5). Время возникновения образования пациентка указать не может. Семейный анамнез по опухолям кожи не отягощен.



Рисунок 1. Атипичная дерматофиброма у пациентки 20 лет.



Рисунок 2. Дерматоскопическая картина: зона по типу рубца и атипичные линейные извитые сосуды.



Рисунки 3, 4. Гистологическая картина дерматофибром.

При дерматоскопии определяется слабопигментированное образование, представленное тотальной зоной по типу рубца фиолетово-белой окраски. На верхнем полюсе справа визуализируется остаточный фрагмент пигментной сети (рис. 6)

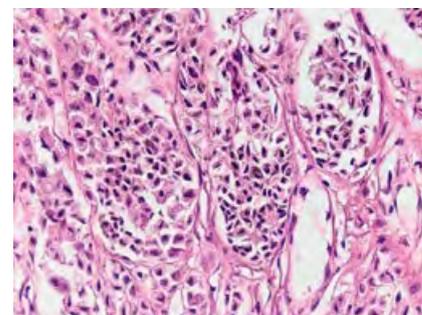
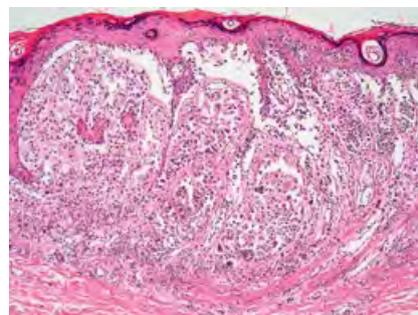
В связи с трудностями в дифференциальной диагностике для исключения меланомы пациентке проведена эксцизионная биопсия, по данным которой был выставлен диагноз «неизъявленная эпителиоцитная меланом, третий уровень инвазии по Кларку, толщина



Рисунок 5. Меланом у пациентки Н.



Рисунок 6. Дерматоскопическая картина: тотальная зона рубца с фрагментами остаточной пигментации.



Рисунки 7, 8. Гистологическая картина меланомы.

по Бреслоу — 1 мм, с низкой митотической активностью, слабо выраженной лимфоидно-плазматической инфильтрацией» (рис. 7, 8). В связи с этим большой была выполнена повторная операция — хирургическое иссечение зоны рубца с отступом 1,5 см и исследованием региональных лимфатических узлов.

Обсуждение

Одной из тенденций современной медицины являются разработка и внедрение неинвазивных методов диагностики. Имеющиеся методы дерматоскопии и УЗ-сканирования не позволяют дифференцировать меланому от атипичной дерматофибromы. Последнее время внимание уделяется конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. Данный метод позволяет анализировать морфологические структуры эпидермиса и верхних слоев дермы без повреждения кожного покрова. Так, при исследовании меланомы методом конфокальной микроскопии определяются такие черты, как нарушение

структуры шиповатого слоя и дермальных сосочков, появление плеоморфных отростчатых клеток с крупными ядрами в эпидермисе и в дерме, формирование атипичных сосудистых структур. Возможно, данная методика может способствовать правильной постановке диагноза в трудных случаях.

Заключение

В клинической практике врачи часто сталкиваются с дерматофибромой. Чаще всего проблем с этими образованиями не возникает. Однако атипичные формы дерматофибром могут мимикрировать меланоме. В настоящее время ни один из существующих неинвазивных методов не способен дать точный диагноз. Таким образом, необходимо уделять особое внимание пациентам с атипичными формами дерматофибром. При наличии таких признаков, как атипичные полиморфные сосуды, атипичные точки, глобулы, фрагменты пигментной сети на фоне характерных

для дерматофибром черт при дерматоскопии необходимо в первую очередь исключать диагноз меланомы. Единственным достоверным методом диагностики по-прежнему остается гистологическое исследование, и данные пациенты должны быть направлены на эксцизионную биопсию.

Список литературы

1. Kelati A., Aqil N., Baybay H., Gallouj S., Memissi F. Beyond classic dermoscopic patterns of dermatofibromas: a prospective research study. *Journal of Medical Case Reports* (2017) 11: 266.
2. Zaballos P., Puig S., Llambrich A., Malveyh J.. Dermoscopy of Dermatofibromas. A Prospective Morphological Study of 412 Cases *Arch Dermatol*. 2008; 144 (1): 75–83.
3. Parish L.C., Yazdani S., Lambert W.C., Lambert P.C. Dermatofibroma: a curious tumor. *Skinmed*. 2012; 10 (5): 268–70.
4. Ferrari A., Argenziano G., Buccini P., Cota C., Sperduti I., De Simone P., Eibenschutz L. Typical and atypical dermoscopic presentations of Dermatofibroma. *JEADV* 2013, 27, 1375–1380.
5. Bradley T., Boyd A. Melanoma associated with a Dermatofibroma. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 420–422.
6. Shahriari N., Grant-Kels J., Rabinovitz H., Oliviero M., Scope M. Reflectance Confocal Microscopy Features of Melanomas on the Body and Non-Glabrous Chronically Sun-Damaged Skin. *J Cutan Pathol*. 2018 Oct; 45 (10): 754–759.

Для цитирования. Вертеева Е. Ю., Сарибекян Э. К., Олисова О. Ю., Бересток Т. С. Трудности дифференциальной диагностики атипичных форм дерматофибromы и меланомы (клинический случай) // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 2. — № 26 (401). — С. 116–118.









IV Специализированная выставка

Медицина

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ:

- ◆ Медицинская техника и оборудование
- ◆ Медицинские и оздоровительные центры
- ◆ Специализированная литература
- ◆ IT-технологии в области медицины
- ◆ Фарминдустрия
- ◆ Стоматология
- ◆ Охрана зрения и др.



20–22
ноября
2019

(3532) 67-11-08
45-31-31

ДКиС «Газовик»
г. Оренбург
ул. Чкалова, 1

ООО «УралЭкспо»

uralexpo@yandex.ru, www.uralexpo.ru

Саркома Капоши: клиническая картина и методы лечения (лекция)

А. Б. Яковлев, к.м.н., доцент

О. А. Голанова, ординатор

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

Kaposi's sarcoma: clinical picture and treatment methods (lecture)

A. B. Yakovlev, O. A. Golanova

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

Резюме

Статья представлена в формате лекционного материала. Материал содержит данные об этиологии и патогенезе саркомы Капоши, клинической картине дерматоза и современных методах терапии.

Ключевые слова: саркома Капоши, патогенез, клиническая картина, фактор роста эндотелия сосудов, сунитиниб, матриксные металлопротеиназы, талидомид.

Summary

The article is presented in the format of a lecture. The material presents data on the etiology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma, the clinical picture of dermatosis, and modern methods of therapy.

Key words: Kaposi's sarcoma, pathogenesis, clinical picture, vascular endothelial growth factor, sunitinib, matrix metalloproteinases, thalidomide.

Саркома Капоши (СК) — системная многоочаговая опухоль эндотелиального происхождения, развивающаяся из кровеносных и лимфатических сосудов дермы.

Впервые саркома Капоши была описана австро-венгерским дерматологом Морицем Капоши (Kaposi Moritz Kohn, 1837–1902) под названием «идиопатическая множественная пигментная саркома»: в 1872 году он опубликовал результаты наблюдения пятерых больных с множественными кожными и внекожными проявлениями. Позднее заболевание получило название в честь своего первооткрывателя и долгое время было известно под термином «ангиоретикулез Капоши» [1].

До настоящего времени СК была широко распространена на территории Центральной Африки, а также встречалась у пожилых мужчин в Восточной Европе и Средиземноморье. Однако позднее, с увеличением числа больных ВИЧ-инфекции, заболевание стало выявляться на всех континентах земного шара. Заболеваемость среди мужчин значительно выше, чем у женщин. Этот факт подтверждается и исследованием А. А. Каламкаряна (1971), который обобщил данные литературы

о 3469 больных, из них 90% (3123) пришлось на долю мужчин, и всего 10% (346) — женщин [1, 2].

В основе патогенеза СК лежит связь с ВПГ восьмого типа. Этот аргумент был подтвержден в 1994 году профессором Юань Чангом (Yuan Chang) благодаря многочисленным исследованиям, которые позволили обнаружить ДНК вируса во всех элементах СК. Установлено, что ВПГ-8 обладает наибольшей тропностью к сосудистым, лимфатическим эндотелиальным клеткам, а также к В-лимфоцитам [2, 3].

Существует четыре варианта клинического течения данного заболевания [1]:

- классическая форма СК, возникающая у пожилых людей;
- эндемическая (африканская), чаще наблюдается в детском и молодом возрасте;
- иммуносупрессивная, ассоциированная с трансплантацией внутренних органов или лимфопролиферативными заболеваниями;
- эпидемическая, встречающаяся у лиц с ВИЧ-инфекцией (рис. 1, 3).

В своем течении заболевание имеет три клинические стадии: пятнистую, папулезную и опухолевую [1].



Рисунок 1. Пятнисто-бляшечные высыпания СК с изъязвлениями в области голеней у ВИЧ-инфицированного пациента 34 лет. Фото О. А. Голановой.



Рисунок 2. Пятнистая стадия у пациента 48 лет с классической формой СК: характерны выраженные микоз стоп и онихомикоз. Фото А. Б. Яковлева.

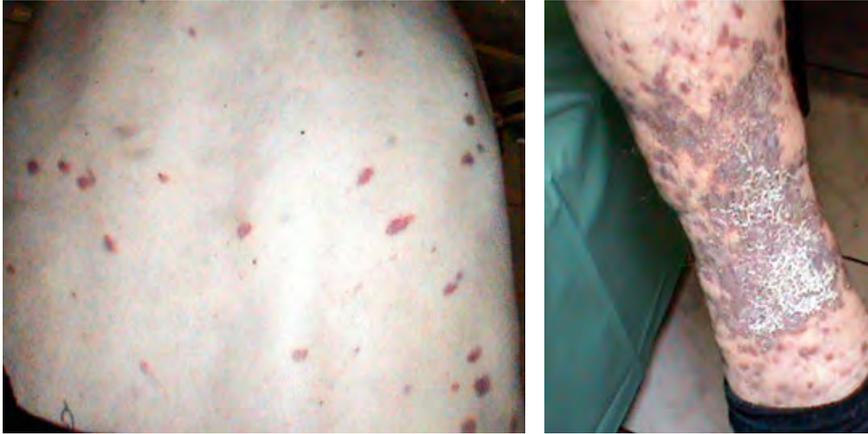


Рисунок 3. Папулезные высыпания на коже спины (а) и сливные папулезно-бляшечные высыпания на коже голени (б) у ВИЧ-инфицированного пациента 32 лет с СК. Фото А. Б. Яковлева.

Пятнистая стадия — самая ранняя. Она характеризуется появлением красновато-синюшных пятен размером 1–5 мм неправильной формы с гладкой поверхностью (рис. 2). Количество пятен постепенно увеличивается, занимая значительную поверхность поражения.

В папулезной стадии формируются узелки полушаровидной формы от 2 до 10 мм в диаметре буро-красного цвета плотноэластической консистенции (рис. 3 а, б). При слиянии папул образуются бляшки с гладкой или шероховатой поверхностью (по типу апельсиновой корки). Бляшки имеют оттенки от буро-красного до темно-коричневого и достигают в размере 10–15 см [1, 3].

Самая поздняя стадия, опухолевая, сопровождается единичными или множественными узлами красновато-синюшного цвета (рис. 4). Узлы имеют тенденцию к слиянию и изъязвлению. Язвы могут захватывать подкожно-жировую клетчатку, сопровождаться кровотечением, вегетациями и болезненностью [1, 4].

Чаще очаги располагаются в области дистальных отделов нижних конечностей, вокруг элементов характерно образование отека, который в последующем может трансформироваться в фиброз. Больные могут предъявлять жалобы на парестезии и боль, обычно усиливающиеся в ночное время. Помимо конечностей, заболевание также затрагивает внутренние органы, слизистые оболочки и лимфатические узлы. Поражение внутрен-



Рисунок 4. Саркома Капоши, классическая форма, опухолевая стадия у пациента 78 лет. Болен 3 года. Заболевание поначалу симулировало хромомикоз. Опухоли локализируются на тыле левой кисти и коже обеих голени. Фото А. Б. Яковлева.

них органов наблюдается чаще при иммуносупрессивном и ВИЧ-ассоциированном вариантах СК, с преимущественным вовлечением в патологический процесс легких, а также органов ЖКТ [1, 3].

Поражение слизистых оболочек проявляется в виде пятен или узлов синюшно-красного цвета от 1 до 3 см в диаметре. Очаги могут изъязвляться с формированием умеренно болезненных эрозий. Появление желтого ореола вокруг очагов говорит о поступлении из новообразования продуктов распада гема и может свидетельствовать об активном росте опухоли [5]. В целом динамика высыпаний на слизистых несколько отстает в развитии от кожных проявлений, в то время как на коже уже формируются па-

пулы и сливные бляшки, на видимых слизистых процесс остается представленным преимущественно пятнистым компонентом.

По остроте течения СК подразделяется на острую, подострую и хроническую формы [1]. Острая имеет прогрессирующее течение и характеризуется выраженной интоксикацией, генерализацией кожного процесса с вовлечением внутренних органов; продолжительность жизни больных при острой форме составляет в среднем от 2 месяцев до 2 лет; более благоприятное течение имеет подострая форма (продолжительность жизни от начала заболевания составляет 3–5 лет); и самой доброкачественной является хроническая, характеризующаяся медленным прогрессированием с отсутствием генерализации патологического процесса (продолжительность жизни 8–12 лет).

При подозрении на СК необходимо провести ряд исследований, а именно: собрать полный анамнез жизни и заболевания, тщательно осмотреть не только кожные покровы, но и слизистые, провести рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Патогистологическое исследование очагов СК является неотъемлемой частью в постановке диагноза. При гистологическом исследовании материала обращает на себя внимание сочетание трех признаков: незавершенный ангиогенез, пролиферация веретенообразных клеток, а также наличие иммуноклеточной мононуклеарной инфильтрации [6].

Определение ВИЧ-статуса больного является обязательным при постановке диагноза СК у лиц молодого возраста. При необходимости (неясной патоморфологической картине) следует определить наличие маркеров к ВПГ-8 [7].

Лечение СК в зависимости от локализации процесса и формы заболевания подразделяется на местное и системное. При ограниченной форме заболевания применяются местные методы лечения, направленные на деструкцию патологического очага. К этим методам лечения

относятся хирургическое иссечение новообразования, криотерапия, лучевая терапия, применение топической 9-цисретиновой кислоты.

В последние годы с успехом применяют лазер-индуцированный метод термотерапии (ЛИТТ) у больных с идиопатическим, иммуносупрессивным, а также СПИД-ассоциированным типом СК. Этот метод основан на избирательном перегреве опухолевых тканей, приводящем к нарушению кровотока в патологических очагах с явлениями сосудистого отека и формированием микротромбов [8].

При диссеминированном типе СК лечение подбирается с учетом ВИЧ статуса больного и формы заболевания. До применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) СК поражала около 35% гомо- и бисексуальных мужчин с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) [3, 9]. В эру ВААРТ частота СПИД-ассоциированной СК, по данным за 2001 год в Италии, снизилась до 0,03 случая на тысячу больных СПИДом [8]. ВААРТ следует считать первой линией терапии при СПИД-ассоциированной СК, так как применение данного метода приводит к значительному снижению вирусной нагрузки, а также к повышению CD4⁺T-лимфоцитов.

При распространенной идиопатической форме СК в нашей стране применяют такие препараты, как винбластин, доксирубицин, интерферон-альфа и липосомальные антрациклины.

В настоящее время разрабатываются новые эффективные методы лечения СК, некоторые из которых уже с успехом применяются в различных странах. К этим методам относятся препарат талидомид, васкулярный эндотелиальный фактор роста-антисенс, а также ингибитор матриксной металлопротеиназы COL3.

Как известно, в физиологический условиях ангиогенез детерминирован динамическим балансом между его ингибиторами (эндостатин, тромбоспондин, ингибиторы MMPs, ангиостатин, растворимые рецепторы VEGF, рестин, вазостатин и др.) и его стимуляторами (VEGF, PDGF, MMPs, ангиогенин, фактор роста фиброб-

ластов FGF, эпидермальный фактор роста EGRF, инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующие факторы роста α и β , NO, интерлейкин-8) [10]. Отклонение чаши весов в ту или иную сторону приводит к изменению в формировании сосудистого русла.

Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) представляет собой сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимуляции васкуло- и ангиогенеза. Именно VEGF играет существенную роль в ремоделировании уже существующих и формировании новых сосудов. Кроме того, что VEGF является индуктором ангиогенеза, он представляет собой лиганд для связывания с соответствующими рецепторами (VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3), экспрессирующимися на стенках кровеносных и лимфатических сосудов. Связывание лиганда VEGF с VEGFR приводит к его активации и пролиферации эндотелия с формированием сосудов в направлении опухоли [11]. Именно второй тип рецептора при связывании с VEGF обладает наибольшей ангиогенной активностью, поэтому VEGFR-2 играет большое значение в формировании СК. Помимо выраженного ангиогенеза, причиной формирования СК являются мутации генов, кодирующие различные тирозинкиназы. Эти мутации проявляются гиперэкспрессией белка c-Kit и (или) гиперстимуляцией PDGFR.

Основываясь на вышеизложенных данных, стоит отметить такой препарат, как сунитиниб, хорошо зарекомендовавший себя в борьбе с почечно-клеточным раком. Препарат представляет собой небольшой липофильный белок, оказывающий подавляющее действие на VEGFR-2 путем аутофосфорилирования. Сунитиниб также обладает сродством к рецепторам PDGF, FLT-3 и c-Kit, содержание которых повышено при СК [12]. Таким образом, следует предположить, что препарат может с успехом применяться при лечении СК.

Эффективность препарата подтверждает и экспериментальное исследование *in vitro* на моделях

мышей путем сравнения препаратов иматиниб и сунитиниб в отношении опухоли, ассоциированной с СК [13]. Иматиниб — препарат, одобренный Управлением по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения как идиопатической, так и СПИД-ассоциированной СК. Обладает противоопухолевыми и антиангиогенными свойствами в контексте онкогенеза ВПГ-8. Однако было обнаружено, что даже самые высокие дозы препарата лишь частично ингибируют фосфорилирование PDGFRA и не полностью предотвращают рост опухоли. В сравнении с ним сунитиниб показал более сильный противоопухолевый эффект, привел к полному ингибированию роста опухоли, а также полной блокаде фосфорилирования PDGFRA.

Как было отмечено ранее, очаги СК могут поражать не только кожные покровы и слизистые, но и внутренние органы. Большая роль в метастазировании опухоли принадлежит матриксным металлопротеиназам (MMPs), экспрессия которых в большом количестве определяется в клетках при данном заболевании.

Было установлено, что ВПГ-8 усиливает экспрессию таких матриксных металлопротеиназ, как MMP-1, MMP-2 и MMP-9 [13, 14]. При этом повышенная экспрессия MMP-1 наблюдается на 6-м часу после инфицирования ВПГ-8 и сохраняется до 24 часов. Экспрессия MMP-9 наблюдается через 6 часов после инфицирования и поддерживается до 48 часов, а экспрессия MMP-2 снижается к 12 часам.

Ингибитором MMPs является химически модифицированный тетрациклин COL-3, который отличается способностью снижать активность и продукцию MMPs [15].

В одном рандомизированном исследовании зарубежных коллег было проведено исследование препарата COL-3 у больных со СПИД-ассоциированной СК. Испытуемые были поделены на две группы, первая из которых получала препарат перорально в дозировке 50 мг, вторая — в дозировке 100 мг в сутки.

У всех испытуемых до исследования были получены данные о содержании MMPs в плазме крови и опухолевых узлах. Конечными точками исследования были прогрессирование заболевания и токсичность препарата, ограничивающая дозу. В ходе применения COL-3 наблюдались значительное снижение уровня MMP-2 и MMP-9 в плазме крови от исходного значения, а также регрессия очагов СК. Исследование показало, что прием препарата в дозировке 50 мг (группа А) дал наиболее выраженный эффект в ответ на таргетную терапию СК (41 %) в сравнении со 100 мг в группе В (29 %).

В результате данного исследования можно прийти к выводу, что эффективность препарата COL-3 является дозозависимой.

Еще одним препаратом, который с успехом может применяться в лечении СК, является талидомид. Трагическая история этой молекулы, известной с 1954 года, взволновала весь мир, когда привела к массовому рождению детей с физическими пороками развития. Изначально препарат зарекомендовал себя как снотворное средство, был разрешен женщинам в период беременности, указывая на свою абсолютную безопасность. Талидомид также показал эффективность при лечении симптомов токсикоза [16]. Однако позднее, ввиду беспрецедентной частоты рождения детей с тяжелыми редукционными аномалиями конечностей, талидомид был снят с производства.

Исследования препарата не прекращались, и уже через несколько лет после талидомидной трагедии были открыты новые свойства этого лекарства [17]. Выяснилось, что талидомид является ингибитором фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF). Благодаря этому факту в 1965 году израильский дерматолог Sheskin сообщил об эффективности препарата в лечении лепронозной узловой эритемы (*erythema nodosum leprosum*, ENL) [18].

На сегодняшний день установлено, что препарат ингибирует миграцию лейкоцитов, изменяет ко-

личество Т-киллеров и Т-хелперов, вызывает рост уровня интерлейкинов и интерферона-Г, оказывая противовоспалительное, антиангиогенное и иммуномодулирующее свойства. В настоящее время талидомид применяется для лечения не только лепронозной узловой эритемы, но и множественной миеломы, наследственной геморрагической телеангиэктазии, показан при неэффективности стандартной терапии таких заболеваний, как псориаз, системная красная волчанка, синдром Шегрена, саркаидоз, ревматоидный артрит, а также СК. Однако следует помнить о тератогенном свойстве данного препарата, тем самым с осторожностью назначать его женщинам репродуктивного возраста, предварительно обсудив эффективные методы контрацепции во время терапии.

В заключение хотелось бы отметить, что на сегодняшний день перед нами открываются новые возможности в лечении СК, которые позволят облегчить течение данного заболевания и существенно продлить жизнь пациентов.

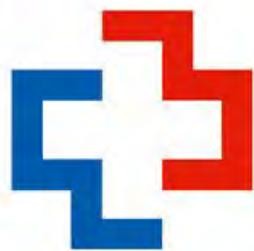
Список литературы

1. Каламкьян А. А., Мордовцев В. Н., Тросфинова Л. Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: «Айастан», 1989. С. 461–471.
2. Прокофьев А. А., Карташова М. Г. Саркома Капоши. *Consilium Medicum. Дерматология. (Прил.)* 2010. № 2. С. 3–6.
3. Schwartze R. A. Kaposi sarcoma advances and perspectives. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996. Vol. 34. P. 804–814.
4. Молочков А. В. Саркома Капоши // *Лечебное дело*. 2006. № 3. С. 3–12.
5. Казанцева К. В., Молочков А. В., Молочков В. А., Сухова Т. Е., Прокофьев А. А., Каприн А. Д., Галкин В. Н., Иванов С. А., Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015. Т. 18. № 1. С. 7–15.
6. Молочков А. В. Саркома Капоши // *Врач*. 2006. № 2. С. 23–26.
7. Молочков А. В., Казанцева И. А., Гурцевич В. Э. Саркома Капоши. М.: Бином-Пресс. 2003.
8. М. Г. Карташова, В. А. Молочков, К. В. Казанцева. Лазероиндуцированная термотерапия СПИД-Ассоциированной Саркомы Капоши // *Фарматека*, 2018. С. 84.
9. Portsmouth S., Stebbing J., Gill J., et al. A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi sarcoma. *AIDS*. 2003. Vol. 17. P. 17–22. DOI: 10.1097/01.aids.0000076309.76477.f1.

10. Шатохина Е. А., Круглова Л. С. Иммунопатологические механизмы кожных токсических реакций противоопухолевой терапии мультиткиназами ингибиторами ангиогенеза // *Саратовский научный журнал*. 2017.
11. Феденко А. А. Таргетная терапия в лечении сарком мягких тканей. // *Практическая онкология*. Т. 14, № 2–2013.
12. Лучшев М. Д. Ингибиторы тирозинкиназы при лечении онкологических заболеваний // *Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: сб. ст. по мат. ХLI междунар. студ. науч.-практ. конф.* № 5 (40).
13. Lucas E. Cavallin, Qi Ma, Julian Naipauer, Sachin Gupta, Mani Kurian, et al. KSHV-induced ligand mediated activation of PDGF receptor-alpha drives Kaposi sarcomagenesis // *PLoS Pathogens*. 2018 Jul. Vol. 14. No 7: e1007175.
14. Li-Wu Qian, Jianping Xie, Fengchun Ye, Shou-Jiang Gao. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection Promotes Invasion of Primary Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Inducing Matrix Metalloproteinases // *Journal of Virology*. 2007 Jul. Vol. 81. No 13. P. 7001–7010.
15. Dezube BJ, Krown SE, Loe JY, Bauer KS, Aboulafia DM. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. // *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Mar 20. Vol. 24 No 9. P. 1389–1394.
16. Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet*. 1998. Vol. 351. P. 1197–1199.
17. Иванова А. А., Михайлов А. В., Колбин А. С. Тератогенные свойства лекарств. История вопроса // *Педиатрическая фармакология*. 2013.
18. Vianna F. S., Lopez-Camelo J. S., Leite J. C. et al. Epidemiological surveillance of birth defects compatible with thalidomide embryopathy in Brazil. *PLoS One*. 2011. Vol. 6. No 7: e21735.

Для цитирования. Яковлев А. Б., Голанова О. А. Саркома Капоши: клиническая картина и методы лечения (лекция) // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология»*.— 2019.— Т. 2.— 26 (401).— С. 119–122.





РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK*

* Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ
On the annual list of events supported by the Russian Ministry of Health Care

2–6 декабря 2019



За здоровую жизнь

X Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

29-я международная выставка
«Медицинская техника, изделия медицинского
назначения и расходные материалы»



Здоровый образ жизни

13-я международная выставка «Средства реабилитации
и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика
и товары для здорового образа жизни»

2–5 декабря 2019



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

3-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.zdravo-expo.ru



Организаторы:
– Государственная Дума ФС РФ
– Министерство
здравоохранения РФ
– АО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:
– Совета Федерации ФС РФ
– Министерства промышленности и торговли РФ
– Российской академии наук
– ТПП РФ
– Всемирной организации здравоохранения
– Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

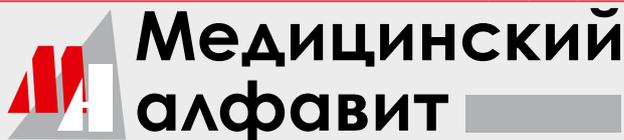
60 ЭКСПОЦЕНТР



Россия, Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

Реклама **12+**

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (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 | <p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа)</p> <p>7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p>Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год</p> <p>(наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p> |
| Квитанция | <p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа)</p> <p>7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p>Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год</p> <p>(наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p> |

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.

Капсулы 10 мг №30 и 20 мг №30

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АКНЕ²:

- **УЗЕЛКОВО-КИСТОЗНЫЕ И КОНГЛОБАТНЫЕ АКНЕ**
 - **АКНЕ С РИСКОМ ОБРАЗОВАНИЯ РУБЦОВ**
 - **АКНЕ НЕ ПОДДАЮЩИЕСЯ ДРУГИМ ВИДАМ ТЕРАПИИ**
- ✓ Первая линия терапии тяжелых форм акне согласно российским и европейским рекомендациям^{3,4}
 - ✓ Снижает риски возникновения рубцов, улучшая качество жизни пациента¹⁻⁵
 - ✓ Помогает обеспечить клиническое выздоровление у 90% пациентов^{1,6-7,*}
 - ✓ Направлен на снижение рецидивов акне (более 60% пациентов не требовался повторный курс терапии)¹
 - ✓ Имеет мировой опыт применения: более 10 лет в США и странах Европы^{3,7-9}



№ РУ ЛП-000828

Сотрет
изъяны!**

Rx-Sotr-Health-11-2-19

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОТРЕТ

МНН: изотретиноин. **Лекарственная форма:** капсулы, изотретиноин 10, 20 мг. **Показания к применению:** тяжелые формы акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов); акне, не поддающиеся другим видам терапии. **Противопоказания:** беременность, кормление грудью; способность к деторождению у женщин, не соблюдающих контрацепцию при приеме препарата Сотрет; печеночная недостаточность; гипервитаминоз А; выраженная гиперлипидемия; сопутствующая терапия тетрациклинами; повышенная чувствительность к изотретиноину или вспомогательным веществам препарата Сотрет; аллергия на арахис и сою; детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению):** внутрь, во время еды два раза в день. Лечение препаратом Сотрет следует начинать с дозы 0,5 мг/кг/сутки. В большинстве случаев доза колеблется между 0,5 и 1 мг/кг/сутки, в редких случаях доза может достигать 2,0 мг/кг/сутки. Ожидать существенной дополнительной пользы в дозе свыше 120–150 мг/кг не следует. Для достижения ремиссии обычно достаточно курса терапии в 16–24 недели. **Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению):** головная боль, дерматит, сухость кожи и слизистых оболочек, ониходистрофия, усиленное разрастание грануляционной ткани, сыпь, зуд, эритема лица, хейлит, легкая травмируемость кожи, гематурия, протеинурия, миалгия, артралгия, транзиторное и обратимое повышение активности «печеночных» трансаминаз, анемия, увеличение скорости оседания эритроцитов, тромбоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения, носовой полости кровотечения, сухость слизистой оболочки носа и гортани, назофарингит, блефарит, конъюнктивит, синдром сухого глаза, раздражение глаз, гипертриглицеридемия, снижение показателей липопротеидов высокой плотности, гиперхолестеринемия, гипергликемия. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.**

* минимум рецидивов – 10% рецидивов в течение 18 месяцев после окончания терапии в дозе 1 мг/кг/сутки ** Уменьшает количество элементов акне и воспаление на коже.

1. Leyden J. et al. The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris. Supplement To The Journal Of Clinical and Aesthetic Dermatology, Feb 2014. Vol 7. Number 2. 2. Инструкция к медицинскому применению препарата Сотрет. 3. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. -5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. 4. Nast. (2016). European Evidence-based (S3) Guideline for the Treatment of Acne. European Dermatology Forum, 1-56. 5. Российский журнал кожных и венерических болезней №5, 2014/ Современные аспекты эффективной терапии acne vulgaris/ Перламуртов Ю.Н., Ольховская К.Б. 6. Tan J. K. L., Perspectives on Isotretinoin and the Canadian Consensus Guidelines on Treatment of Acne. Skin Therapy Letter, Vol. 6 No. 2. 7. Acta Derm Venereol. 2007;87(3):246-54. /Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris/ Oprica C. et al. 8. Клиническая дерматология и венерология 2, 2014/ Опыт применения больных различными формами акне препаратом системного изотретиноина/ М.М.Кохан и соавт. 9. <http://www.medicines.org.uk/> <http://www.accessdata.fda.gov/>

Возможные побочные явления дозозависимы, являются обратимыми, и как правило, не требуют отмены препарата¹⁻²

За дополнительной информацией просьба обращаться в Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва Адрес: 107023, Москва, Электrozаводская ул., д. 27, стр. 8, офисы 29, 30. Телефон: +7 (495) 234-56-11; факс: +7 (495) 234-56-19; www.sunpharma.com.

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании Сан Фарма просьба информировать об этом своего регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании Сан Фарма в России по телефону: +7(495) 234 56 11 (доб.4) или по электронной почте drugsafety.russia@sunpharma.com



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОЗНАКОМЬТЕСЬ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



ОДИН РАЗ В ДЕНЬ
СОЛАНТРА®
1% ИВЕРМЕКТИНА КРЕМ

НА
60%

больше[‡] пациентов достигли результата «чистая кожа» («clear» IGA=0)* по сравнению с метронидазолом^{†1§}



ВРЕМЯ ПЕРЕМЕН



КОНЦЕПЦИЯ «ЧИСТОЙ КОЖИ» ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЗАЦЕА («CLEAR» IGA=0)*

Значительное уменьшение числа воспалительных элементов заметно уже с 3-й недели терапии розацеа^{†1}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ КРЕМА СОЛАНТРА® (ИВЕРМЕКТИН 1%)

Перед применением лекарственного препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

Лекарственная форма: крем для наружного применения (ивермектин 1%). **Показания к применению:** Лечение воспалительных поражений кожи при розацеа (папуло-пустулезная форма) у взрослых пациентов. **Способ применения и дозы:** один раз в день на протяжении периода длительностью до 4 месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить. При отсутствии улучшения после 3 месяцев применения лечение следует прекратить. Небольшое количество крема (размером с горошину) нанести на кожу каждой из пяти зон лица: лоб, подбородок, нос и щеки. Только для наружного применения. Распределить по всему лицу, избегая попадания в глаза, на губы и слизистые оболочки. Данные о применении препарата у пациентов младше 18 лет отсутствуют. У пациентов с нарушением функции почек и пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата; Беременность;

Период грудного вскармливания; Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата для данной возрастной категории не изучалась). **Особые указания и меры предосторожности:** После высыхания лекарственного препарата можно наносить косметические средства. Сразу же после нанесения крема необходимо вымыть руки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени препарат должен применяться с осторожностью. Солантра® содержит: цетиловый спирт и стеариловый спирт, которые могут вызывать местные реакции со стороны кожи (например, контактный дерматит); метилпарагидроксибензоат (E218) и пропилапарагидроксибензоат (E216), которые могут вызывать аллергические реакции (в т. ч. замедленного типа); пропиленгликоль, который может вызывать раздражение кожи. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** исследований по изучению взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводилось. Одновременное применение

крема Солантра® с другими препаратами для наружного и системного применения для лечения розацеа не изучено. Результаты исследований in vitro свидетельствуют о том, что ивермектин преимущественно метаболизируется ферментами цитохрома CYP3A4. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении ивермектина с мощными ингибиторами CYP3A4, поскольку концентрация препарата в плазме крови может значительно повышаться. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** препарат не рекомендуется применять в период беременности. Риск для грудного ребенка не может быть исключен. В случае необходимости применения препарата следует проконсультироваться с лечащим врачом для принятия решения о прекращении грудного вскармливания. **Побочное действие:** в клинических исследованиях самые частые нежелательные реакции, как правило, характеризовались легкой или средней степенью тяжести и обычно ослабевали при продолжении терапии.

Нежелательные реакции включают: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): чувство жжения кожи; нечасто (от $> 1/1000$ до $< 1/100$): раздражение кожи, зуд, сухость кожи; неизвестно: эритема, контактный дерматит, аллергический дерматит, обострение розацеа, отек лица. **Форма выпуска:** Ламинированная туба 30 г. **Условия отпуска:** по рецепту. **Примечание:** перед началом применения ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.

Солантра® (крем ивермектина 1%), регистрационный номер: ЛП-003692.

Претензии потребителей направлять по адресу:
000 «ГАЛДЕРМА» 125284, Москва,
Ленинградский проспект, дом 31А, стр.1, эт. 21,
пом.ком.1 Тел.: +7 495 540 50 17

 **GALDERMA**

[†]Основной конечной точкой исследования считалось относительное (%) уменьшение числа воспалительных элементов в период от исходной оценки до конца 16-й недели; эффективность крема СОЛАНТРА® статистически значимо превышала эффективность крема с метронидазолом, 0.75% (83% по сравнению с 73,7%; $p < 0,001$) к 16-й неделе!

[‡](34,9–21,7)/21,7 = 0,608; данный показатель свидетельствует о том, что число пациентов с результатом «чистая кожа» (IGA 0; $n = 167$) в конце периода лечения (16-я неделя) в группе, применявшей крем СОЛАНТРА®, было на 60% больше, чем в группе, применявшей крем с метронидазолом 0.75% ($n = 105$). Многоцентровое, слепое для исследователя, рандомизированное исследование III фазы в параллельных группах, по сравнению эффективности и безопасности препарата Солантра®, крем для наружного применения ивермектин 1%, один раз в сутки с 0,75% кремом метронидазола два раза в сутки у 962 пациентов в возрасте 18 лет и старше с умеренными или тяжелыми воспалительными элементами при розацеа (показатель IGA 3 или 4) в течение 16-недельного периода лечения!

[§]Выраженность розацеа, оцениваемая исследователем по 5-балльной шкале общей оценки исследователя (IGA) для определения успешности лечения, соответствовала результатам «чистая кожа» (IGA 0) или «почти чистая кожа» (IGA 1). Конечная оценка IGA 0 означает результат «чистая кожа» — полное отсутствие воспалительных элементов

Список литературы:

1. Taieb A, et al. 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;172:1103–1110.

Almost is not clear – почти чисто не значит чисто (дословный перевод с английского языка)

*IGA (Investigator Global Assessment scale) – шкала общей оценки исследователя, от 0 до 4-х баллов, где (IGA=0) – чистая кожа «clear», отсутствие воспалительных элементов, нет эритемы; а 4 балла (IGA=4) – тяжелая степень.