

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 1, 2018 г.

Дерматология и косметология

Главный редактор: Вербовой Д.Н., Москва

Заместитель главного редактора:
Корчажкина Н.Б., профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: Зубарев А.В.,
профессор, д.м.н., Москва

Научный редактор номера: Круглова Л.С.,
д.м.н., Москва

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

No. 1, 2018

Dermatology and cosmetology

Chief Editor: Verbovoy D.N. (Moscow)

Deputy Editor: Korchazhkina N.B. (Moscow)

Executive Editor: Zubarev A.V. (Moscow)

Scientific Editor: Kruglova L.S. (Moscow)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абельцев В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Алекян Б.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Амосова Н.А., к.м.н. (Москва)
Бенберин В.В., профессор, д.м.н. (Казахстан)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Брехов Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Григорьев А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Давыдов М.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Даренков С.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Зарубина Е.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Есин Е.В., доцент, к.м.н. (Москва)
Козлов В.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Круглова Л.С., д.м.н. (Москва)

Малиновский Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Караулов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Мороз В.В., член-корреспондент РАН,
профессор, д.м.н. (Москва)
Назаренко А.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Пасечник И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Самушия М.А., д.м.н. (Москва)
Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Онищенко Г.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Фоминых В.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шмырев В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Ющук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 1993 г.
Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных
изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации
материалов диссертационных работ
ISSN 1818-460X

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
19.03.1998, перерегистрирован 18.11.2005. ПИ № ФС 77-22382

Учредитель и издатель:

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская
академия» Управления делами Президента Российской
Федерации
Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А
Тел.: +7 499 140 20 78
Редакция:
E-mail: info@cgma.su
Web: www.kremlin-medicine.ru
Зав. редакцией А.П. Якушенкова

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300
Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых материалов
Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели

Kremljovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik
(Kremlin Medicine Journal) is peer-reviewed medical journal
The journal has been published since the 1993.

ISSN 1818-460X
Published 4 time per year

Publisher is not responsible for the information contained
in the Advertising

The opinion expressed in the Kremlin Medicine Journal are those
of the authors and do not necessary reflect those of the Editorial
Board.

Publishing House:
Central State Medical Academy of Department of Presidential
Affairs

Contacts information: E-mail: info@cgma.su
Web : www.kremlin-medicine.ru
Managing Editor: A.Yakushenkova
Adress: Marshala Timoshenko str., 19 -1 A. Moscow, 121359, Russia

CONTENTS

No 1, 2018

Literature review

Sergeev Y.Y., Sergeev V.Y.

8 Dermoscopy use in daily dermatological practice

Ambarchian E.T., Materikin A.I., Turbovskaya S.N., Epishev R.V.

16 Relevant management methods of pediatric psoriasis with comorbidities

Full articles

Kruglova L.S., Talibova A.M., Gluzmina M.M.

21 Genetic study of the gene polymorphism distribution frequency in atrophic postacne scars

Khobeysh M.M., Sysoev K.A., Sokolovskiy E.V., Lapin S.V.

26 Genetic study of the gene polymorphism distribution frequency in atrophic postacne scars

Manturova N.E., Ikonnikova E.V., Stenko A.G.

35 The role of genetic polymorphism in the occurrence of hyperpigmentation

Shakhnovich A.A., Korchazhkina N.B.

40 The development of a onychodystrophy severity index

Dontsova E.V., Novikova L.A.

45 Comparative indicators` characteristic of oxidative stress in patients with psoriasis of varying severity and metabolic syndrome

Koroleva T.V., Murashkin N.N.

49 Gene expression in children with atopic dermatitis

Manturova N.E., Talibova A.M., Ikonnikova E.V.

52 Genetic predictors the occurrence of atrophic acne scars

СОДЕРЖАНИЕ

№ 1, 2018

Обзор литературы

Сергеев Ю.Ю., Сергеев В.Ю.

8 Применение дерматоскопии в практической дерматологии

Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Турбовская С.Н., Епишев Р.В.

16 Современные подходы к терапии псориаза у детей с учетом особенностей коморбидного фона

Оригинальные статьи

Круглова Л.С., Талыбова А.М., Глузмина М.М.

21 Акне и сиптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии

Хобейш М.М., Сысоев К.А., Соколовский Е.В., Лапин С.В.

26 Роль адипокинов и цитокинов в патогенезе псориаза у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями

Мантурова Н.Е., Иконникова Е.В., Стенько А.Г.

35 Роль генетического полиморфизма в развитии гиперпигментаций

Шахнович А.А., Корчажкина Н.Б.

40 Разработка индекса оценки степени тяжести ониходистрофии

Донцова Е.В., Новикова Л.А.

45 Сравнительная характеристика показателей оксидативного стресса у больных псориазом с различной степенью тяжести процесса и метаболическим синдромом

Королева Т. В., Мурашкин Н. Н.

49 Экспрессия генов при атопическом дерматите у детей

Мантурова Н.Е., Талыбова А.М., Иконникова Е.В.

52 Генетическое исследование частоты распределения полиморфизма генов при атрофических рубцах постакне

Агафонова Е.В., Софинская Г.В.

- 57** Комбинированное применение низких доз изотретиноина, неодимового лазера и ивермектина при розацеа

Детская дерматология

Мурашкин Н.Н., Макарова С.Г., Епишев Р.В., Ясаков Д.С., Ерешко О.А., Чумбадзе Т.Р., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т.

- 61** Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Мохова В.И., Глузмина М.М., Савелова А.А.

- 66** Системные ретиноиды в лечении акне у пациентов детского возраста

Тупыленко А.В., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Дьяконова Е.Ю., Суркова И.А.

- 70** Профилактика рестенозирования стриктур пищевода, после проведенной баллонной дилатации, у детей с буллезным эпидермолизом

Матушевская Е.В.

- 75** Синдром отслаивающейся кожи на конечностях как особая форма врожденного буллезного эпидермолиза

Дерматоонкология

Шатохина Е.А., Круглова Л.С.

- 79** Профилактика ладонно-подошвенного синдрома - кожной токсической реакции таргетной терапии больных онкологического профиля

Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В.

- 84** Скрининг рака кожи в амбулаторных условиях

Agafonova E.V., Sofinsky G.V.

- 57** Experience of combined use of low-dose isotretinoin, a neodmium laser, ivermectin in rosacea

Pediatric dermatology

Murashkin N.N., Makarova S.G., Epishev R.V., Askov D.S., Ereshko O.A., Chumbadze T.R., Materikin A.I., Abarchan E.T.

- 61** Assessment of nutritional imbalance in children with epidermolysis bullosa

Mokhova V.I., Glusmina M.M., Savelova A.A.

- 66** Systemic retinoids in pediatric patients with acne

Tupylenko A.V., Lohmatov A.V., Murashkin N.N., Dyakonova E.Y., Surkova I.A.

- 70** Recensione prevention of esophageal strictures after balloon dilatation in children with epidermolysis bullosa

Matushevckaya E.V.

- 75** Acral Peeling Skin Syndrome as a special form of congenital epidermolysis bullosa

Dermato-Oncology

Shatokhina E.A., Kruglova L.S.

- 79** The prophylaxis of palmar-plantar syndrome - skin toxic reaction of target therapy of oncological patients

Sergeev Y.Y., Mordovtseva V.V.

- 84** Skin cancer screening in outpatient settings

Aesthetic medicine

Mikhaylova N.P., Yusova Z.Y.

89 **Plasmotherapy in Aesthetic Medicine. Optimal parameter choice for obtaining enriched autoplasm**

Griazeva N.V., Stenko A.G., Syhovei Y.G.

94 **Hyaluronic acid – a key "molecule" in the correction of skin photoaging**

Khaliullin R.I., Vissarionova V.V., Denishuk O.I.

100 **Modern possibilities of using injection contour plasty in correcting deformations and involute changes in soft facial tissues**

Yusova Zh.Yu., Tarasova O.V.

104 **Comparative data of the efficacy of autologous plasma laser-phoresis on the qualitative characteristics of the skin with chrono aging**

To help a clinician

Kruglova L.S., Khotko A.A., Koroleva M.A., Glusman M.I.

108 **Use of ustekinumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis**

Sten'ko A.G., Talibova A.M., Kruglova L.S., Korchazhkina N.B.

114 **The use of conjugated hyaluronidase for the prevention and treatment of scar deformities**

Khotko A.A., Glusmin M.I.

119 **Efficacy of the phosphodiesterase 4 inhibitor in patients with moderate-severe psoriasis**

Medical case

Yakovlev A.B., Popova O.Yu.

123 **Andrews pustular bacterid: clinical case**

Эстетическая медицина

Михайлова Н. П., Юсова Ж.Ю.

89 **Плазмотерапия в эстетической медицине. Выбор оптимальных параметров для получения обогащенной аутоплазмы**

Грязева Н.В., Стенько А.Г., Суховой Ю.Г.

94 **Гиалуроновая кислота – ключевая «молекула» в коррекции признаков фотостарения кожи**

Халилуллин Р.И., Виссарионова В.В., Данищук О.И.

100 **Современные возможности использования инъекционной контурной пластики в коррекции деформаций и инволютивных изменений мягких тканей лица**

Юсова Ж. Ю., Тарасова О.В.

104 **Сравнительные данные влияния лазерофореза аутологичной плазмы на качественные характеристики кожи при хроностарении**

В помощь практическому врачу

Круглова Л.С., Хотко А.А., Королева М.А., Глузмин М.И.

108 **Опыт применения устекинумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом**

Стенько А.Г., Талыбова А.М., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б.

114 **Применение конъюгированной гиалуронидазы для профилактики и лечения рубцовых деформаций**

Хотко А.А., Глузмин М.И.

119 **Эффективность применения ингибитора фосфотиэстеразы-4 у пациентов со среднетяжелым псориазом**

Клинический случай

Яковлев А.Б., Попова О.Ю.

123 **Бактерид пустулезный Эндрюса: клинический случай**

Лекция

Яковлев А.Б., Шатохина Е.А.

128 Каплевидный парапсориаз Брока и острый вариолиформный парапсориаз Муха – Хаберманна: вопросы терминологии и терапии

Междисциплинарные проблемы

Романов Д.В., Самушия М.А., Романова Ю.Ю., Плужников И.В., Парфенов Е.А., Миченко А.В., Львов А.Н.

135 Трихотилломания: современное состояние проблемы и аспекты клинической типологии

Образование

Соколовский Е.В., Красносельских Т.В., Тельнюк И.В., Манашева Е.Б.

145 Дистанционное обучение как средство реализации информационно-коммуникационных технологий в системе непрерывного медицинского образования

Разное

Минушкин О.Н., Топчий Т.Б.

151 Некоторые формы нарушения микробиоценоза кишечника: диагностика, лечебные подходы

Горбатова Е. А., Михайлова А. Б., Козлова М. В., Якушечкина Е. П.

159 Особенности гемодинамики микроциркуляторного русла десны пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на этапах комплексного лечения с применением современных фитопрепаратов

Васильева А.Г., Кондрашкина О.В., Ардашев В.Н., Стеблецов С.В.

165 Вариабельность сердечного ритма при тиреотоксикозе

Lecture

Yakovlev A.B., Shatokhina E.A.

128 Teardrop-shaped parapsoriasis and acute Mucha – Habermann varioliform parapsoriasis: questions of terminology and therapy

Cross-disciplinary issues

Romanov D.V., Samushiya M.A., Romanova Y.Y., Pluzhnikov I.V., Parfenov E.A., Michenko A.V., Lvov A.N.

135 Trichotillomania: current state of the problem and aspects of clinical typology

Education

Sokolovskiy E.V., Krasnoselskikh T.V., Telnyuk I.V., Manasheva E.B.

145 Distance education as a means of implementing information and communication technologies in the system of continuing medical education

Miscellanea

Minushkin O.N., Topchiy T.B.

151 Some forms of disturbance of intestinal microbiocenosis: diagnosis, treatment approaches

Gorbatova E.A., Mikhailova A.B., Kozlova M.V., Yakushechkina E.P.

159 Hemodynamics features of gingival microvasculature in patients with inflammatory periodontal diseases at the stages of complex treatment with the use of modern phytopreparations

Vasilyeva A.G., Kondrashkina O.V., Ardashev V.N., Stebletsov S.V.

165 Heart rate variability in patients with thyrotoxicosis

Korchazhkina N.B., Katsnelson V.V., Dracon A.V.

171 Combined use of transcranial magnetotherapy by a running reversible magnetic field and synchronized ophthalmic chromotherapy to improve cognitive abilities in martial arts athletes with peripheral retinal degenerations

Корчажкина Н.Б., Кацнельсон В.В., Дракон А.В.

171 Сочетанное применение транскраниальной магнитотерапии бегущим реверсивным магнитным полем и синхронизированной офтальмохромотерапии для улучшения когнитивных способностей у спортсменов боевых видов с периферическими дистрофиями сетчатки

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации под названием «Кремлевская медицина. Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,
перерегистрирован 18.11.2005 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Кремлевская медицина. Клинический вестник» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Сдано в набор 31.01.2018 г.
Подписано в печать 06.03.2018 г.
Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 10,1. Усл.-печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 000
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.

Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Печатный салон ШАНС»





Вы держите в руках очередной номер журнала «Кремлевская медицина. Клинический вестник», который посвящен актуальным проблемам дерматовенерологии. Современная дерматовенерология — это не только классические болезни кожных покровов. Кожа выполняет множество функций, тесно взаимодействует с внутренними органами и системами всего организма и поэтому представляет собой проецирующий экран различных клинических стигм, являющихся симптомами подчас весьма серьезных заболеваний.

Понимание этого сегодня привело к активному развитию междисциплинарных направлений, таких как детская дерматология, дерматоонкология, косметология, психодерматология и многих других.

Развитие в последние годы фундаментальных исследований в области иммунологии, биофизики и фармакологии позволило сделать рывок в выяснении отдельных звеньев патогенеза, усовершенствовать диагностику и терапию целого ряда дерматозов. Ключевые аспекты развития дерматологии сегодня — это современные методы диагностики (генетические, иммуногистохимические, молекулярно-биологические и т.д.); определение эффективности профилактических мероприятий и превентивного лечения в свете изучения взаимоотношений макроорганизма и окружающей среды; изменение понимания дерматовенерологами конечного результата лечения хронических заболеваний кожи, что напрямую коррелирует с улучшением качества жизни пациентов; разработка высокотехнологичных методов терапии, в том числе генно-инженерных биологических препаратов и фототерапевтических воздействий.

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

Мы надеемся, что предлагаемые вашему вниманию рубрики будут одинаково интересны как представителям научных медицинских школ, так и практическим врачам и ординаторам.

*Зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации,
д.м.н., профессор Круглова Лариса Сергеевна*

Применение дерматоскопии в практической дерматологии

Ю.Ю. Сергеев¹, В.Ю. Сергеев^{2,3}

¹РОО Дерматоскопии и оптической диагностики кожи, Москва,

²ОАО «Институт аллергологии и клинической иммунологии», Москва,

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Dermoscopy use in daily dermatological practice

Y.Y. Sergeev¹, V.Y. Sergeev^{2,3}

¹ROO Dermatoscopy and optical skin diagnostics, Moscow,

²Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russia,

³Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Дерматоскопическое исследование является незаменимой частью повседневной дерматологической практики. В статье приводятся описание и иллюстрации дерматоскопической картины красной волчанки, мастоцитоза, многоформной экссудативной эритемы, контагиозного моллюска, вирусных бородавок, очаговой и андрогенетической алопеции, группы рубцовых алопеций, онихомикоза, псориаза ногтевых пластин и подногтевого кровоизлияния.

Ключевые слова: дерматоскопия, трихоскопия, онихоскопия.

Abstract

Dermoscopic examination is an indispensable part of daily dermatological practice. The article provides description and illustrations of lupus erythematosus, mastocytosis, erythema multiforme, molluscum contagiosum, viral warts, alopecia areata and androgenic alopecia, various cicatricial alopecias, onychomycosis, nail psoriasis and subungual hematomas. Dermoscopic criteria are given for the differential diagnosis of papules-squamous dermatoses, nonscarring alopecia, mycosis of the scalp and nail plate diseases.

Key words: dermatoscopy, trichoscopy, onychoscopy.

Дерматоскопия – особый способ осмотра кожных покровов, получивший широкое распространение в России и мире в конце XX века. За рубежом дерматоскопия длительно использовалась в дифференциальной диагностике пигментных новообразований кожи, в частности меланомы, однако в последние десятилетия область применения дерматоскопии расширилась. Отечественная школа дерматоскопии берет свое начало с 1928 г., когда советскими дерматологами во главе с П.В. Никольским были описаны изменения сосудов при некоторых заболеваниях кожи (псориаз, красный плоский лишай, красная волчанка и др.) [1]. Значительный вклад в развитие неинвазивной диагностики дерматозов в современной России внес профессор Ю.В. Сергеев, внедривший в 1995–2001 гг. в повседневную дерматологическую практику метод видеоскопии и цифровой дерматоскопии [2], впоследствии основавший российское Общество дерматоскопии и оптической диагностики кожи (2008 г.). Сегодня отечественными авторами накоплен богатый опыт диагностики папулосквамозных дерматозов [3], грибковых инфекций кожи и ногтевых пластин [4], ин-

фестаций кожи [5], описаны критерии диагностики склероатрофического лишена [6], розацеа [7], актинического кератоза [8], воспалительных заболеваний волосистой части головы [9], гнездовой и рубцовых алопеций [10] и других заболеваний кожи. Дерматоскопия используется для оценки глубины повреждения тканей при ожогах [11] и состояния сосудов околоногтевых валиков больных с кожными проявлениями хронической реакции трансплантат против хозяина; разрабатываются протоколы удаленного консультирования дерматоскопических изображений новообразований кожи и автоматизированной диагностики меланомы [12].

Использование дерматоскопии при оценке неопухоловой патологии кожи имеет особенности. «Классический» дерматоскопический осмотр при оценке новообразований кожи проводится чаще всего с нанесением жидкости (спирт, масло или гель для УЗИ) на поверхность исследуемого элемента – иммерсионная дерматоскопия. Необходимо понимать, что использование жидкости не позволит увидеть шелушение на поверхности высыпаний, которое не всегда заметно при клиническом осмотре, за-

труднит осмотр светлых волос и скроет измененную структуру ногтевых пластин. Таким образом, высыпания последовательно осматриваются без нанесения иммерсионной жидкости, а затем – с нанесением, для оценки специфических структур.

Осмотр волосистой части головы часто сопряжен с большой вероятностью обнаружения неспецифических структур (нитки от головных уборов, следы краски для волос и т.д.), которые затрудняют диагностику. Ограничением классической дерматоскопии является стандартное 10-кратное увеличение, в ряде случаев недостаточное для точной оценки морфологического типа сосудистых структур, в том числе в пределах околоногтевых валиков, визуализации структуры волоса.

Алгоритм интерпретации дерматоскопической картины воспалительных заболеваний кожи заключается в пошаговой оценке морфологического типа сосудистых структур, их распределения в пределах высыпаний, фонового окрашивания высыпаний и сохранности волосяных лукович [9]. Правильное применение дерматоскопического осмотра в общей дерматологии невозможно без четкого понимания патогенетических механизмов развития того или иного заболевания. Например, при дерматозах, сопровождающихся атрофией эпидермиса (липоидный некробиоз, пойкилодермия), наиболее заметным дерматоскопическим признаком является выраженный сосудистый рисунок, напоминающий сосуды в очагах базально-клеточного рака кожи. Однако трактовать такой сосудистый рисунок при указанных дерматозах как патологический неверно, так как эти сосуды представляют естественную капиллярную сеть кожи. Зачастую осмотр с увеличением позволяет выявить классические симптомы дерматозов – «серозные

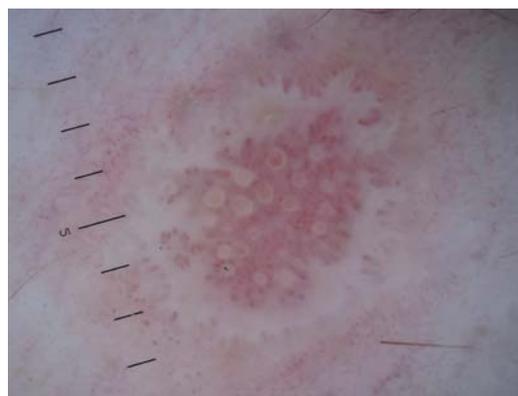


Рис. 1. Дерматоскопическая картина гипертрофической формы красного плоского лишая. Выявляются точечные и линейно-извитые сосуды в периферической части образования, волосяные фолликулы расширены и заполнены комедоноподобными структурами, структуры белого цвета представляют сетку Уикхема.

колодцы» при экземе, симптом «кровавой росы» при псориазе, сетку Уикхема при красном плоском лишае (рис. 1) и т.д. Также необходимо помнить, что клинические и дерматоскопические проявления дерматозов могут существенно меняться на фоне лечения, в том числе получаемой терапии по поводу соматической патологии (в частности, при аутоиммунных заболеваниях). Дерматоскопические проявления наиболее изученных дерматозов представлены в табл. 1. В данной статье мы предлагаем рассмотреть дерматоскопическую картину некоторых дерматозов, менее подробно освещенных в отечественных публикациях.

При осмотре очагов дискоидной красной волчанки (рис. 2) наиболее часто определяются отдельные линейные или ветвящиеся сосуды, причем их расположение имеет случайный характер. На поверхности высыпаний присутствуют чешуйки белого цвета, волосяные фолликулы нередко за-

Таблица 1

Дифференциальная диагностика папулосквамозных дерматозов с помощью дерматоскопии

Диагностический критерий	Псориаз	Экзема/ контактный дерматит	Розовый лишай	Красный плоский лишай
Морфологический тип сосудистых структур	Точки (при большем увеличении – шпильки)	Точки	Сосудистый рисунок не выражен	Точки, линейно-извитые сосуды
Распределение сосудистых структур	Равномерное	Очаговое		По периферии
Общий фон высыпаний	Эритематозный	Эритематозный	Эритематозный	Эритематозный
Шелушение	Присутствует, чешуйки белого цвета	Присутствует, чешуйки белого и желтого цвета	Присутствует, чешуйки белого цвета формируют «воротничок» по периферии	Не выражено
Волосяные фолликулы	Не вовлечены в процесс	Не вовлечены в процесс	Не вовлечены в процесс	Возможны явления рубцовой алопеции
Дополнительные симптомы	Симптомы псориатической триады	Возможно обнаружение серозных колодцев, трещин	Отсутствуют	Сетка Уикхема Структуры регресса Комедоноподобные структуры

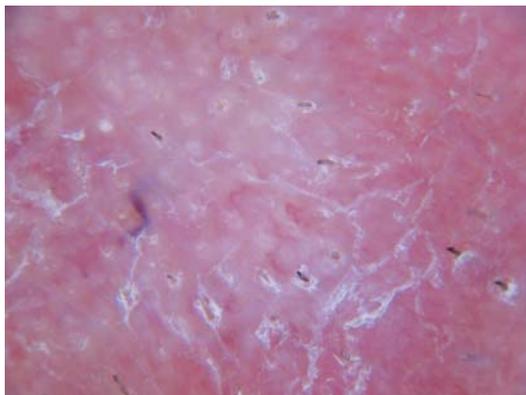


Рис. 2. Дерматоскопическая картина дискоидной красной волчанки. На фоне выраженной эритемы определяется диффузное шелушение, некоторые волосяные фолликулы заполнены роговыми массами и окружены белым венчиком, присутствуют отдельные линейные сосуды.

полнены роговыми массами и окружены белесоватым венчиком. Все эти структуры располагаются на эритематозном фоне, в пределах которого могут встречаться участки атрофии белого цвета [13].

Дерматоскопическая картина мастоцитоза зависит от формы заболевания. Так, при пигментной



Рис. 3. Распространенные высыпания на коже туловища у мужчины средних лет, существующие не менее 2 лет. Пациент отмечает выраженное усиление окраски высыпаний и появление зуда после физической нагрузки и употребления алкоголя.



Рис. 4. Дерматоскопическая картина высыпаний того же пациента, всю площадь образования занимает пигментная сеть. Аналогичная картина определяется и в остальных элементах.



Рис. 5. Дерматоскопическая картина стойкой пятнистой телеангиэктазии представлена выраженным сосудистым рисунком из пересекающихся телеангиэктазий.

крапивнице и узловатом мастоцитозе в эритематозных высыпаниях обнаруживается пигментная сеть или диффузное светло-коричневое окрашивание (рис. 3-4). Ведущим проявлением стойкой пятнистой телеангиэктазии является выраженный сосудистый рисунок, напоминающий сеть и представленный пересекающимися друг с другом телеангиэктазиями (рис. 5). Солитарные мастоцитомы характеризуются диффузным желто-оранжевым окрашиванием. Иногда у одного и того же пациента можно выявить одновременно несколько клинических вариантов мастоцитоза, что отражается полиморфизмом дерматоскопической картины [14].

При многоформной экссудативной эритеме (МЭЭ) (рис. 6-7) дерматоскопическую картину, как и клиническую, можно разделить на три зоны. Центральная «темная область» представлена глыбками красного, синего, черного или фиолетового цвета; в промежуточной «светлой области» выявляется бесструктурное, более бледное по сравнению с другими структурами элемента окрашивание; внешняя «эритематозная область» представлена в основном множественными линейными сосудами [15]. В зависимости от варианта клинического течения МЭЭ (бул-



Рис. 6. Единичные высыпания на коже туловища у пациентки с системной красной волчанкой. Постоянно принимает иммуносупрессивные препараты (гидроксихлорохин, циклоспорин).



Рис. 7. Дерматоскопическая картина высыпаний той же пациентки, типичная для многоформной экссудативной эритемы. Сочетание красной волчанки и МЭЭ описано в литературе как синдром Роуэлла.



Рис. 9. Плоская бородавка, наблюдается равномерное распределение точечных сосудов по всему элементу сыпи. Симптомы псориатической триады не выявлены.

лезная форма) возможны вариации дерматоскопической картины.

Не менее важной является роль дерматоскопии в диагностике дерматозов вирусной этиологии. Так, при контагиозном моллюске (рис. 8) дерматоскопический осмотр позволяет точнее (96,7% против 50,2% при клиническом осмотре) выявить характерное пупковидное вдавление в центральной части папулезных элементов. Если очаг контагиозного моллюска существует давно или является крупным, то при дерматоскопическом осмотре можно одновременно выявить несколько углублений на поверхности образования. В большинстве (89,1%) очагов контагиозного моллюска выявляются сосудистые структуры – линейные или точечные, располагающиеся преимущественно по периферии или диффузно в пределах высыпаний. В ряде случаев можно обнаружить эксориации в пределах высыпаний или явления перифокальной экземы [16].

Характерным проявлением вирусных бородавок (рис. 9) является выраженный сосудистый компонент, проявляющийся точечными сосудами в преде-

лах всего исследуемого элемента. Аналогичные дерматоскопические проявления имеют и псориатические высыпания, поэтому мы рекомендуем всегда проверять наличие симптомов псориатической триады в очагах с преобладанием точечных сосудов. В обычных бородавках (рис. 10) сосудистый компонент большего калибра и по сравнению с плоскими бородавками дополнительно определяется папилломатозная поверхность высыпаний, возможны выраженные гиперкератотические наслоения [17]. Ценность дерматоскопического исследования при вирусных заболеваниях заключается также в проведении контроля излеченности пациентов после деструктивных процедур.

Диагностику заболеваний волос в настоящее время трудно представить без проведения трихоскопии. При проведении осмотра следует помнить, что в норме около 10% волос являются vellusными и не более трети фолликулов от общего числа содержат только один волос. Необходимо обращать внимание на сохранность волосяных фолликулов, их заполнение гиперкератотическими массами или другими структурами, целостность, форму и толщину стержней волос, а также на количество волос, растущих из одного во-



Рис. 8. Множественные очаги контагиозного моллюска в поле зрения дерматоскопа. Во всех очагах определяется центральное углубление, заполненное аморфными массами, и сосудистый компонент по периферии.



Рис. 10. Обычная бородавка, отмечаются выраженная папилломатозная поверхность высыпаний, крупнокалиберные точечные сосуды, располагающиеся в пределах сосочков.



Рис. 11. Очаговая алопеция, отмечается замещение стержней волос черными и желтыми точками, некоторые волосы более тонкие в области устья волосяного фолликула, что придает им сходство со знаком восклицания.



Рис. 13. Красный плоский лишай (синдром Пиккарди – Лассюэра – Грехема – Литтла), отмечается замещение волосяных фолликулов диффузными участками эритемы и атрофии. Также на коже скальпа имеются следы от краски для волос.



Рис. 12. Андрогенная алопеция, отмечается выраженный анизотрихоз (стержни волоса имеют неоднородную толщину), преобладают фолликулы с одним волосом

лосяного фолликула. При нерубцовых алопециях в пределах волосяных фолликулов выявляют черные точки, представляющие собой обломанные волосы, и желтые точки, являющиеся кератиновыми массами. Дерматоскопические проявления группы нерубцовых алопеций (рис. 11-12) и ми-

коза волосистой части головы приведены в табл. 2 [18]. При рубцовых алопециях волосяные фолликулы заменяются белыми точками, свидетельствующими о разрушении фолликула, или диффузными очагами эритемы и/или атрофии. К дополнительным симптомам относят выраженное шелушение или наличие белесовато-желтых чешуек при пустулезных высыпаниях.

Дерматоскопические проявления красного плоского лишая (синдром Пиккарди – Лассюэра – Грехема – Литтла) (рис. 13) и дискоидной красной волчанки (рис. 14) на волосистой части головы в целом соответствуют вышеописанным изменениям [19]. Ключевым проявлением декальвирующего фолликулита (рис. 15) является рост 5 – 20 волос из одного волосяного фолликула [20] (сходный симптом роста нескольких волос из одной волосяной воронки можно наблюдать при фолликулярном шиповидном декальвирующем кератозе Сименса).

Таблица 2

Дифференциальная диагностика нерубцовых алопеций и микоза волосистой части головы

Диагностический критерий	Очаговая алопеция	Андрогенная алопеция	Трихотилломания	Микоз волосистой части головы
Стержень волоса	В виде восклицательного знака Веллусные волосы Деформированы	Анизотрихоз Веллусные волосы	Деформированы Обломаны на разной высоте	Деформированы (в виде запятой или клубочка) Обломаны на одной высоте
Количество волос в волосяном фолликуле	Преобладают фолликулы с одним волосом	Преобладают фолликулы с одним волосом	Не изменяется	Не изменяется
Волосяные фолликулы	Желтые точки Черные точки	Желтые точки	Черные точки	Черные точки
Перифолликулярные участки	---	Пигментация коричневого цвета	---	Шелушение Эритема
Сосуды	Диагностически незначимы	Диагностически незначимы	Диагностически незначимы	Диагностически незначимы
Дополнительные симптомы	---	---	---	Голубовато-зеленое свечение в лучах лампы Вуда

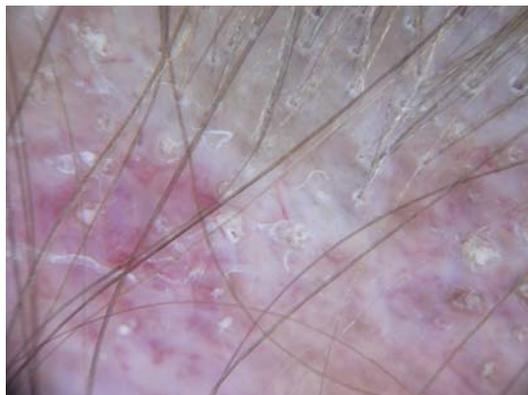


Рис. 14. Дискоидная красная волчанка, большинство волосяных фолликулов заполнены роговыми массами, часть фолликулов замещена диффузными эритематозными участками с явлениями атрофии. Также визуализируются отдельные линейные сосуды.



Рис. 16. Онихомикоз, дистально-латеральная форма. В области свободного края ногтевой пластины наблюдается формирование неоднородных по длине линейных структур белого и черного цвета, идущих в проксимальном направлении.



Рис. 15. Декальвирующий фолликулит, отмечается замещение фолликулов диффузными очагами эритемы, шелушением. В пределах нескольких волосяных фолликулов имеется выраженный политрихоз.



Рис. 17. Псориаз ногтевых пластин, отмечается сглаженный переход пораженной части ногтевой пластины в здоровую, наличие точечных углублений, окрашенных декоративным лаком, и участки красно-бурого окрашивания.

При оценке изменений ногтевых пластин внимание последовательно обращают на цвет ногте-

вой пластины, структуры, определяемые на ее поверхности, наличие изменений в области свободного края ногтевой пластины и проксимального око-

Таблица 3

Дифференциальная диагностика заболеваний ногтевых пластин

Диагностический критерий	Онихомикоз	Псориагическая ониходистрофия	Посттравматический онихолизис
Цвет ногтевой пластины	Белый Желтый Оранжевый Коричневый Серый Зеленый (при псевдомонадной онихии)	Белый Желтый Оранжевый Красный Бурый	Белый Желтый Коричневый Зеленый (при псевдомонадной онихии)
Поверхность ногтевой пластины	Зазубренный проксимальный край пораженной части («признак пилы») Линейные структуры белого или желтого цвета Бесструктурное окрашивание черно-коричневого цвета (при поражении грибами, продуцирующими меланин)	Сглаженный край пораженной части Точечные углубления Точечные или линейные кровоизлияния Расширение капилляров в дистальной части ногтевого ложа	Сглаженный край пораженной части Точечные углубления
Свободный край ногтевой пластины	Подногтевой гиперкератоз	Подногтевой гиперкератоз Полиморфные сосуды в области гипонихия	Онихолизис Подногтевой гиперкератоз
Проксимальный околногтевой валик	Обычно не поражается (за исключением кандидозной онихии)	Дезорганизация и увеличение количества визуализируемых сосудов	Обычно не поражается



Рис. 18. Та же пациентка, на фоне псориаптической ониходистрофии развилась псевдомонадная онихия с характерным зеленовато-желтым окрашиванием.



Рис. 19. Подногтевое кровоизлияние в области проксимальной части ногтевой пластины, отмечается преимущественно бесструктурная область красно-коричневого цвета с резкими границами.



Рис. 20. Подногтевое кровоизлияние в области дистальной части ногтевой пластины, имеются отдельные линейные участки красного цвета (синдром Сладковича, splinter-syndrom – синдром «занозы». Прим. ред.).

лоногтевого валика. Дерматоскопический осмотр существенно упрощает проведение дифференциальной диагностики между онихомикозом (рис. 16), псориаптической ониходистрофией (рис. 17-18) и посттравматическим онихолизисом (табл. 3) в случае изолированного поражения ногтевых пластин у пациента [21].

Наиболее часто в практике встречается подногтевое кровоизлияние (рис. 19-20), причем факт

предшествующей травмы не всегда упоминается пациентами при сборе анамнестических данных. Показано, что дерматоскопическая картина зависит от особенностей строения ногтевого ложа и меняется в зависимости от расположения гематомы – так, в проксимальной части ногтевой пластины определяются четко очерченные глыбки или бесструктурные области красно-черного или коричневого цвета, а в дистальной части ногтевой пластины – параллельные линейные структуры тех же оттенков. Важным клиническим симптомом является факт перемещения очага кровоизлияния по мере отрастания ногтевой пластины [22].

Таким образом, дерматоскопическое исследование облегчает диагностику большого количества дерматозов, как воспалительной, так и инфекционной природы. Накапливаемый российскими учеными опыт свидетельствует о продолжающемся развитии метода в нашей стране. Определяются направления, в которых российские работы получают преимущество перед зарубежными исследованиями. Приоритетом дальнейших разработок видится внедрение в широкую практику отечественных цифровых дерматоскопов высокого разрешения, таких как РДС-2, и интеграция их в глобальную систему удаленного консультирования.

Литература

1. Сергеев А.Ю., Сергеев В.Ю. Дерматоскопия: становление и развитие в России и за рубежом. Клиническая дерматология и венерология. 2008; 1: 1-9 [Sergeev A.Yu., Sergeev V.Yu. Dermatoscopy: formation and development in Russia and abroad. Clinical dermatology and venereology. 2008; 1; 1-9].
2. Сергеев Ю.В., Иванов О.Л., Сергеев В.Ю., Черкасова М.В. Цифровая видеодерматоскопия: новые подходы к диагностике, лечению и профилактике заболеваний кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2004; 23-27 [Sergeev, Y.V., Ivanov O.L., Sergeev V.Yu., Cherkasova M.V., Digital videodermoscopy: new approaches to diagnosis, treatment and prevention of skin diseases. Russian journal of skin and venereal diseases. 2004; 23-27].
3. Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.В., Иванов О.Л. Видеодерматоскопия: новое в повседневной врачебной практике дерматовенеролога. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009; 4: 15-20 [Sergeev V.Yu., Sergeev Yu.V., Ivanov O.L. Videodermatoscopy: new in daily medical practice dermatologist. Russian journal of skin and venereal diseases. 2009; 4: 15-20].
4. Халдин А.А., Сергеев В.Ю., Изюмова И.М. Современные представления о паховых дерматофитиях: этиология, эпидемиология, клиника и эффективная терапия. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; 5: 43-48 [Haldin A.A., Sergeev V.Yu., Izumova I.M. Modern ideas about the groin tinea: etiology, epidemiology,

clinical features and effective therapy. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2005; 5: 43-48].

5. Мальярчук А.П., Соколова Т.В., Лопатина Ю.В., Киселева А.В. Дерматоскопия при чесотке. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2011; 6: 23-28 [Malyarchuk A.P., Sokolova T.V., Lopatina Yu.V., Kiselev A.V. Dermoscopy for scabies. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2011; 6: 23-28].

6. Потеекаев Н.С., Плиева Л.Р., Теплюк Н.П., Сергеев Ю.Ю. Полиморфный вариант склероатрофического лишена. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 12(2): 35-40 [Potekaev N.S. Plieva L.R., Teplyuk N.P. Sergeev Y.Y. Polymorphic variant etiology of lichen sclerosus. *Clinical dermatology*. 2014; 12(2): 35-40].

7. Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Розацеа: диагностика и лечение. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 4: 27-35 [Kubanova A.A., Machakova Y.B. Rosacea: diagnosis and treatment. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2015; 4: 27-35].

8. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. Физиотерапия в дерматологии. М.: ГЭОТАР, 2016. 304 с. [Kruglova L.S., Kotenko K.V., Korchazhkina N.B., Turovskaya S.N. Physical therapy in dermatology. М.: GEOTAR. 2016. 304 s.].

9. Миченко А.В., Кочетков М.А. Особенности дерматоскопических признаков заболеваний сочетанной локализации на скальпе и других участках кожного покрова: воспалительные дерматозы. *Трихология*. 2017; 1: 84-89 [Michenko A.V., Kochetkov M.A. Features of dermatoscopic signs of disease co-localization on the scalp and other parts of the skin: inflammatory dermatoses. *Trichology*. 2017; 1: 84-89].

10. Воронкова М.В., Иванов О.Л., Кошелева И.В., Мареева Е.Б. Современные подходы к лечению рубцовых алопеций. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 5: 26-29 [Voronkova M.V., Ivanov O.L., Kosheleva I.V., Mareeva E.B. Modern approaches to the treatment of cicatricial alopecia. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2012; 5: 26-29].

11. Клеменова И.А., Стручков А.А. Использование дерматоскопии в оценке ожогов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015; 6(14): 116-119 [Kelemenova A.I., Struchkov A.A. the Use of dermatoscopy in the evaluation of burns. *Clinical dermatology*. 2015; 6(14): 116-119].

12. Козлов С.В., Неретин Е.Ю., Куколина В.В. Перспективы применения «машинного зрения» в цифровой дерматоскопии при подозрении на меланому кожи. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014; 10(2): 281-

285 [Kozlov S.V., Neretin E.Yu., Chukalina V.V. prospects of application of «machine vision» in digital Dermoscopy for suspected melanoma of the skin. *Saratov journal of medical scientific*. 2014; 10(2): 281-285].

13. Lallas A., Argenziano G., Apalla Z. et al. Dermoscopic patterns of common facial inflammatory skin diseases. *J. Eur. Acad. Dermatol Venereol*, 28: 609–614. doi:10.1111/jdv.12146.

14. Akay B.N., Kittler H., Sanli H. et al. Dermoscopic findings of cutaneous mastocytosis. *Dermatology*. 2009; 218(3): 226-30. doi: 10.1159/000182260.

15. Kaliyadan F. Dermoscopy of erythema multiforme. *Indian. Dermatol. Online. J*. 2017; 8(1): 75. doi: 10.4103/2229-5178.198771.

16. Ianhez M., Cestari Sda C., Enokihara M. Y., Seize M.B. Dermoscopic patterns of molluscum contagiosum: a study of 211 lesions confirmed by histopathology. *An. Brasil. Dermatol*. 2011; 86(1): 74-79. doi: 10.1590/S0365-05962011000100009.

17. Zalaudek I., Giacomel J., Cabo H. et al. Entodermoscopy: a new tool for diagnosing skin infections and infestations. *Dermatology*. 2008; 216: 14-23. doi: 10.1159/000109353.

18. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A. Atlas of trichoscopy: dermoscopy in hair and scalp disease. London: Springer, 2012; 205-279.

19. Duque-Estrada B., Tamler C., Sodr e C.T. et al. Dermoscopy patterns of cicatricial alopecia resulting from discoid lupus erythematosus and lichen planopilaris. *An. Bras. Dermatol*. 2010; 85(2): 179-83. doi: 10.1590/S0365-05962010000200008.

20. Fabris M.R., Melo C.P., Melo D.F. Folliculitis decalvans: the use of dermatoscopy as an auxiliary tool in clinical diagnosis. *An. Brasil. Dermatol*. 2013; 88(5): 814-816. doi:10.1590/abd1806-4841.20132129.

21. Piraccini B.M., Balestri R., Starace M., Rech G. Nail digital dermoscopy (onychoscopy) in the diagnosis of onychomycosis. *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol*. 2013; 27: 509–513. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04323.x.

22. Sato T., Tanaka M. The reason for red streaks on dermoscopy in the distal part of a subungual hemorrhage. *Dermatol. Pract. Concept*. 2014; 4(2): 83-85. doi:10.5826/dpc.0402a18.

Для корреспонденции/Corresponding author
Сергеев Юрий Юрьевич/ Sergeev Yury
tosergeev@gmail.com

Современные подходы к терапии псориаза у детей с учетом особенностей коморбидного фона

Э.Т. Амбарчян, А.И. Матеркин, С.Н. Турбовская, Р.В. Епишев
ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва

Relevant management methods of pediatric psoriasis with comorbidities

E.T. Ambarchian, A.I. Materikin, S.N. Turbovskaya, R.V. Epishev

National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Аннотация

Псориаз – распространенное хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание кожи, начинающееся в детском возрасте почти в одной трети случаев. Несмотря на то, что у детей клиническая картина псориаза соответствует таковой у взрослых, поражения могут различаться по локализации и морфологии, а их клинические симптомы при манифестации могут отличаться от тех, которые встречаются у взрослых пациентов. Тем не менее диагностика псориаза в первую очередь основана на клинических особенностях. Псориаз часто связан с коморбидными заболеваниями, такими как ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и псориатический артрит, а в детском и подростковом возрасте также оказывает сильное воздействие на психологическое здоровье. Поскольку большинство системных методов лечения не одобрены для применения в детском возрасте, лечение детского псориаза остается актуальной проблемой. В данной статье рассматриваются современные концепции детского псориаза, включая эпидемиологию, коморбидные состояния, методы современной терапии.

Ключевые слова: псориаз, дети, коморбидность, терапия.

Abstract

Psoriasis is a common chronic immune-mediated inflammatory skin disease that begins in childhood in almost one-third of the cases. Despite the fact that the children's clinical picture of psoriasis corresponds to adults, lesions can differ in localization and morphology, and their clinical symptoms during manifestation may differ from those that occur in adults. However, the diagnosis of psoriasis is primarily based on clinical features. Psoriasis is often associated with some comorbidity, such as obesity, hypertension, hyperlipidemia, diabetes and psoriatic arthritis, and have a strong impact on psychological health during the childhood. Since most system therapy methods are not approved for assign in pediatric population, treatment of pediatric psoriasis remains a recent problem. This article shows modern concepts of pediatric psoriasis, including epidemiology, comorbidity and modern methods of therapy.

Key words: psoriasis, children, comorbidity, therapy.

Псориаз является распространенным хроническим аутоиммунным воспалительным заболеванием, вовлекающим в патологический процесс кожный покров, придатки кожи (ногти), а также суставы. Этим заболеванием страдает от 2 до 3,5% мирового населения, а по некоторым последним данным до 8,5% в зависимости от исследуемой популяции [1]. Псориаз начинается в детстве почти в трети случаев [1], а опубликованные показатели заболеваемости у детей с 1970 г. увеличились более чем в два раза [2]. Псориатические поражения кожи характеризуются вполне определенными клиническими проявлениями: эритематозными бляшками с чешуйками на поверхности. Псориаз, как правило, имеет хроническое и рецидивирующее течение. Степень тяжести колеблется от наличия нескольких бляшек до вовлечения почти всей поверхности тела [3].

Псориаз у детей и подростков может оказать существенное влияние на качество жизни, снижая самооценку, приводя к нарушению поведения в се-

мье и социальной дезадаптации [4]. У детей, страдающих псориазом, также отмечается более высокая распространенность сопутствующих заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет, гипертоническую болезнь, псориатический артрит, болезнь Крона и психические расстройства, по сравнению с таковой у детей без псориаза [1, 5]. В связи с обилием интеркуррентной патологии ранняя диагностика и лечение данных изменений у детей имеют важное значение.

Эпидемиология. Показатели распространенности псориаза у детей незначительно колеблются в зависимости от возраста, пола, географического положения и распространенности процесса. Клиническая картина и степень тяжести этого заболевания также могут способствовать изменению показателей распространенности и заболеваемости [1]. Хотя псориаз у детей не является редкостью, на сегодняшний день имеются ограниченные эпидемиологические данные. Известно, что примерно у 30-50% людей развитие психо-

риза отмечено в возрасте до 20 лет [6,7]. Распространенность псориаза в детском возрасте в Великобритании составила около 0,55% у детей в возрасте 0-9 лет и 1,37% у детей в возрасте 10-19 лет [8]. Это исследование также показало, что распространенность увеличивается более быстрыми темпами у женщин по сравнению с мужчинами моложе 20 лет. Этот вывод, вероятно, связан с тем, что женщины уделяют более пристальное внимание своей коже, но предполагает взаимодействие между полом и развитием фенотипа псориаза у молодых пациентов [8]. Сопоставимые результаты распространенности были зарегистрированы в Германии (в возрасте от 0 до 9 лет - 0,18%, от 10 до 19 лет - 0,83%) [1] и Нидерландах (0-10 лет - 0,4%, 11-19 лет - 1%) [6]. В отличие от Европы, детский псориаз практически отсутствовал в эпидемиологическом исследовании детских дерматозов, проводимом в Азии [9]. Этот глобальный географический разброс, по-видимому, отражает тот факт, что псориаз является сложным заболеванием, вызванным факторами окружающей среды у генетически восприимчивых субъектов.

В период с 1970 по 2000 г. заболеваемость детским псориазом увеличилась более чем в два раза. М.М Tollefson и соавт. установили, что общий годовой показатель заболеваемости псориазом с учетом возраста и пола составляет 40,8 на 100 000 человек. Потенциальным объяснением подобного роста заболеваемости могло бы стать увеличение влияния факторов, вызывающих псориаз, таких как психосоциальный стресс, хронические инфекции и избыточная масса тела [2]. Другие усугубляющие факторы включают травматизацию и/или раздражение кожи, а также использование некоторых лекарств, таких как β -адренергические антагонисты, препараты на основе лития, ингибиторы фактора некроза опухоли ($\text{ФНО-}\alpha$), используемые для лечения детей с болезнью Крона или ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [10-12]. Большинство исследований не сообщают о гендерных особенностях детского псориаза. Средний возраст начала заболевания колебался от 8 до 11 лет [6, 11]. Около 30% лиц с псориазом имеют хотя бы одного члена семьи первой степени родства, страдающего псориазом [12], при этом отягощенная наследственность является фактором риска раннего развития дерматоза [13]. Показано, что у австралийского населения 71% детей с псориазом имели родственника, болеющего псориазом, первой степени родства. [1]. В одном из исследований в США отягощенный семейный анамнез псориаза был зарегистрирован у 51,4% детей с псориазом, причем родственники первой степени родства имелись в 59,8% из этих случаев [14]. Данные различия ука-

зывают на роль генетического фона в каждой популяции больных ювенильным псориазом.

Коморбидные состояния. Согласно недавним исследованиям, частота сопутствующих заболеваний у лиц моложе 20 лет с псориазом в два раза выше (14,4%), чем у лиц без псориаза (7,2%) [15]. Ожирение как сопутствующая патология наиболее часто встречается в сообщениях о детском псориазе. При этом в одном исследовании было показано, что у 48% детей с избыточной массой тела и ожирением есть родитель, страдающий ожирением [16]. У детей с псориазом чаще отмечается центральный (абдоминальный) тип ожирения. Существует взаимосвязь между массой тела и тяжестью псориаза, при легкой и средней тяжести псориаза чаще отмечается избыточная масса тела, а при средней и тяжелой форме – ожирение; абдоминальное ожирение связано преимущественно со средним и тяжелым течением заболевания [17]. Вполне вероятно, что связь между ожирением и псориазом является двунаправленной. Так, развитие ожирения и увеличение тяжести и заболеваемости псориазом отмечается с 7 до 8 лет – в возрасте, в котором обычно и начинается увеличение массы тела. В одном пилотном исследовании более чем у 90% пациентов, страдающих псориазом и имеющих избыточную массу тела и/или ожирение, отмечено развитие псориаза по меньшей мере через 2 года от начала увеличения массы тела, а также показано, что ожирение сохранялось в течение 2 лет после манифестации процесса, несмотря на начало терапии. Снижение физической активности и/или влияние психосоциальных факторов после развития псориаза также могут привести к увеличению массы тела [12].

Тем не менее увеличение риска развития метаболических нарушений диктует необходимость раннего начала мониторинга за такими пациентами и изменения образа жизни [11]. В недавно опубликованных европейских рекомендациях по скринингу сопутствующих заболеваний для детей с псориазом представлены соответствующие схемы по мониторингу коморбидных состояний [18].

По данным литературы, у детей с псориазом наблюдается более высокая распространенность метаболического синдрома (30%), а риск развития гиперлипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ревматоидного артрита и болезни Крона в 2-4 раза выше, чем в контрольной группе (7,4%) [19,20]. Вполне вероятно, что развитие кардиометаболических нарушений при псориазе связано с основным хроническим системным воспалением, имеющим место при псориазе [21]. Было обнаружено, что у детей с псориазом имеется более выраженный атерогенный и кардиометаболический профиль риска, свидетельствующий о резистент-

ности к инсулину и дисфункции липопротеинов, что также может служить основой для наблюдаемой связи между псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями во взрослом возрасте [22].

Псориазический артрит у детей с псориазом является одним из частых (от 6 до 41%) и тяжелых коморбидных состояний [1]. Международные исследования показывают, что распространенность псориазического артрита в Соединенных Штатах выше, чем в Европе, что скорее всего связано с более высокой распространенностью в США факторов риска, таких как ожирение [17]. Доказано, что наличие ожирения в старшем юношеском возрасте увеличивает риск развития псориазического артрита в более старшем возрасте [23]. Псориазический артрит может возникать и при отсутствии поражения кожи. Чаще развитие псориазического артрита у детей с вовлечением кожи отмечается в возрасте от 9 до 12 лет. Наиболее распространенным типом является ювенильный псориазический артрит с поражением менее 5 суставов (олигоарткулярный артрит), который выявляют примерно у 2/3 всех детей с проявлениями артрита. Олигоарткулярный псориазический артрит чаще имеет легкое течение. К другим типам относится псориазический полиартрит и энтезит-ассоциированный псориазический артрит. Несмотря на то, что развитие псориазического артрита может произойти в любое время, у детей в отличие от взрослых дебют псориазического артрита возникает чаще одновременно с псориазом [24].

Терапия. Для определения наиболее подходящего терапевтического вмешательства необходимо учесть несколько факторов, касающихся пациента, таких как возраст, клинические особенности и морфология псориаза, дебют, обострение или стационарная стадия заболевания, распространенность и вовлеченные части поверхности кожи, скорость прогрессирования, история болезни, текущие и предшествующие методы лечения, факторы, повлиявшие на проявление заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, влияние на качество жизни, комплаентность, а также стоимость и доступность лекарственных препаратов [19].

В последнее время педиатрическая парадигма лечения псориаза смещается. Наличие внекожных коморбидных состояний, формирование ранней хронизации заболевания и необходимость длительной поддерживающей терапии потребовали выработки более агрессивного плана лечения у некоторых групп пациентов. Так, применяемый ранее постулат «чем меньше лечения - тем лучше» в современной терапии псориаза у детей имеет все меньший смысл.

Системная терапия. Несмотря на то, что для лечения псориаза у взрослых существует множество методов терапии, в том числе и системной, многие методы лечения имеют существенные ограничения для применения у детей, особенно с тяжелыми формами заболевания. Метотрексат, циклоспорин и ацитретин являются наиболее часто используемыми системными препаратами у взрослых для лечения среднетяжелой и тяжелой форм псориаза [25].

Следует отметить, что Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) не одобрило эти препараты для использования в лечении у детей, поскольку их эффективность и безопасность не были оценены в рандомизированных контролируемых исследованиях у детей. Применение их в лечении псориаза у детей основано на сочетании отдельных, несистематических и частных наблюдений доказательства безопасности и эффективности при широко распространенном их использовании при других состояниях в педиатрии.

Метотрексат является наиболее часто назначаемым препаратом для лечения псориаза у детей в международной практике и наименее дорогостоящим лекарством для системного лечения. Было показано, что добавление к лечению фолиевой кислоты снижает риск побочных эффектов метотрексата. Терапевтический эффект от лечения может быть получен через 3-6 мес [26]. Установлено, что циклоспорин дает более быстрый терапевтический ответ, поэтому является оправданным выбором при быстропрогрессирующем течении заболевания, а также крайне тяжелой степени псориаза, включая пустулезный псориаз [27]. Несмотря на то, что ацитретин медленнее действует, он имеет преимущество в том, что данный препарат не является иммуносупрессивным, но его тератогенность и риск развития побочных эффектов в отношении костной ткани ограничивают его использование у определенных групп пациентов [15]. Сочетание топических средств, системной терапии и фототерапии повышает эффективность лечения и снижает риск развития кумулятивной токсичности [15]. Например, сочетание узкополосной средневолновой ультрафиолетовой (УФВ 311 нм) терапии с ацитретином или метотрексатом представляет собой синергическую комбинацию, которая позволяет использовать более низкие дозировки как ацитретина, так и узкополосной фототерапии, тем самым снижая риск развития побочных эффектов при повышенной эффективности [27, 28]. Важно помнить, что применение системной терапии при псориазе у детей требует определенного клинического и лабораторного мониторинга [29].

Биологическая терапия. С развитием таргетной терапии появились новые возможности лечения псориаза. Поскольку биологические препараты непосредственно нацелены на цитокины в воспалительном каскаде псориаза, они, как правило, имеют меньшую степень токсичности, чем стандартные препараты системной терапии. В настоящее время в России имеются 3 зарегистрированных препарата для лечения псориаза у детей. К ним относятся: адалимумаб, разрешенный для лечения псориаза у детей с 4 лет, этанерцепт, разрешенный для лечения псориаза у детей с 6 лет, и устекинумаб, зарегистрированный для лечения у детей с 12 лет [30, 31].

Стоит отметить, что на сегодняшний день единственным биологическим препаратом, одобренным FDA для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза у детей от 4 лет и старше, является анти-ФНО- α – этанерцепт. Ранее этот препарат был одобрен в Европе на основании рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования и обнадеживающих долгосрочных данных о безопасности с существенным воздействием на показатели качества жизни детей с псориазом [32, 33].

Опубликованные результаты клинических исследований и увеличение публикаций отдельных клинических наблюдений также подтверждают использование других ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- α) и ингибитора IL-12/23 устекинумаб для лечения псориаза у детей [34, 35].

В одном исследовании была подтверждена безопасность и эффективность препарата устекинумаб для лечения среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза у подростков в возрасте от 12 до 17 лет [36]. В 2015 г. в Европе, как и в России, устекинумаб был одобрен для использования у подростков с возраста 12 лет и старше, а адалимумаб – для использования у детей в возрасте от 4 лет и старше, а также у подростков с псориазом, у которых ранее был недостаточный ответ на терапию или невозможность использования как местной терапии, так и фототерапии. За последнее время опубликовано мало сведений об использовании биологических препаратов против IL-17 у детей, хотя недавние данные свидетельствуют о том, что он может играть важную роль в терапии псориаза у детей [37].

Таким образом, течение псориаза у детей отличается от проявлений у взрослых пациентов наличием разнообразных коморбидных состояний, в большей степени формирующихся и наблюдающихся уже в дебюте заболевания, что требует не простого терапевтического поиска и выбора метода лечения. Назначение адекватной своевременной терапии детям, включая системные базисные и генно-инженерные препараты, является не-

обходимым, так как может снизить риск развития «псориатического марша»: от формирования иммунного воспаления в детстве и его ассоциаций с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью во взрослом возрасте.

Литература

1. Augustin M., Glaeske G., Radtke M.A. et al. *Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br. J. Dermatol.* 2010; 162(3): 633–636.
2. Tollefson M.M., Crowson C.S., McEvoy M.T., Maradit Kremers H. *Incidence of psoriasis in children: a population-based study. J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62(6): 979–987.
3. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Тяжелые формы псориаза в детском возрасте. *Фарматека.* 2016; 11(324): 34–39 [Murashkin N.N., Ambarchian E.T., Materikin A.I., Epishev R.V. Severe psoriasis in children. *Pharmateca.* 2016; 11(324): 34–39].
4. De Jager M.E., De Jong E.M., Evers A.W. et al. *The burden of childhood psoriasis. Pediatr. Dermatol.* 2011; 28(6): 736–737.
5. Paller A.S., Mercy K., Kwasny M.J. et al. *Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. J.A.M.A. Dermatol.* 2013; 149(2): 166–176.
6. De Jager M.E., Van de Kerkhof P.C., De Jong E.M., Seyger M.M. *Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis: a survey among medical professionals. J. Dermatol. Treat.* 2009; 20(5): 254–258.
7. Matusiewicz D., Koerber A., Schadendorf D. et al. *Childhood psoriasis—an analysis of German health insurance data. Pediatr. Dermatol.* 2014; 31(1): 8–13.
8. Gelfand J.M., Weinstein R., Porter S.B. et al. *Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. Arch. Dermatol.* 2005; 141(12): 1537–1541.
9. Chen G.Y., Cheng Y.W., Wang C.Y. et al. *Prevalence of skin diseases among schoolchildren in Magong, Penghu, Taiwan: a community-based clinical survey. J. Form. Med. Ass. Taiwan yi zhi.* 2008; 107(1): 21–29.
10. Griffiths C.E., Barker J.N. *Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet.* 2007; 370(9583): 263–271.
11. Tsankov N., Angelova I., Kazandjieva J. *Drug-induced psoriasis. Recognition and management. Am. J. Clin. Dermatol.* 2000; 1(3): 159–165.
12. Cullen G., Kroshinsky D., Cheifetz A.S., Korzenik J.R. *Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34(11–12): 1318–1327.
13. Tollefson M.M. *Diagnosis and management of psoriasis in children. Pediatr. Clin. North. Am.* 2014; 61(2): 261–277.
14. Mercy K., Kwasny M., Cordoro K.M. et al. *Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. Pediatr. Dermatol.* 2013; 30(4): 424–428.

15. Cordoro K.M. *Management of childhood psoriasis. Adv. Dermatol.* 2008; 24: 125-169.
16. Becker L., Tom W.L., Eshagh K. et al. *Excess adiposity preceding pediatric psoriasis. J.A.M.A. Dermatol.* 2014; 150(5): 573–574.
17. Barisic-Drusko V., Rucevic I. *Psoriasis in childhood. Coll. Anthropol.* 2004; 1: 211-285.
18. Osier E., Wang A.S., Tollefson M.M. et al. *Pediatric psoriasis comorbidity screening guidelines. J.A.M.A. Dermatol.* 2017; 153: 698-704.
19. National Psoriasis Foundation. *Psoriasis and Children Issue Brief. Available at <https://www.psoriasis.org/sites/default/les/advocacy/Psoriasis and Children Issue Brief one pager.pdf>*
20. Au S.C., Goldminz A.M., Loo D.S. et al. *Association between pediatric psoriasis and the metabolic syndrome. J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66: 1012-1013.
21. Gottlieb A.B., Chao C., Dann F. *Psoriasis comorbidities. J. Dermatol. Treat.* 2008; 19: 5-21.
22. Tom W.L., Playford M.P., Admani A. et al. *Characterization of lipoprotein composition and function in pediatric psoriasis reveals a more atherogenic profile. J. Invest. Dermatol.* 2016; 136: 67-73.
23. Kimball A.B., Wu E.Q., Guerin A. et al. *Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 67(4): 651–657 (e1–2).
24. Ogdie A., Weiss P. *Epidemiology of psoriatic arthritis. Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2015; 41: 545-568.
25. Серов Д.Н., Круглова Л.С. *Комбинированные методы системной иммуносупрессивной терапии у пациентов с тяжелыми формами псориаза и коморбидной патологией. Физиотерапевт.* 2016; 5: 28-34 [Serov D.N., Kruglova L.S. *Combined methods of systemic immunosuppressive therapy in patients with severe forms of psoriasis and comorbid pathology. Physical therapist.* 2016; 5: 28-34].
26. Bronckers I.M.G.J., Seyger M.M.B., West D.P. et al. *Safety of systemic agents in pediatric psoriasis: an international multicenter study. J.A.M.A. Dermatol.* 2017; 153: 1147.
27. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. *Эффективность терапии тяжелых форм псориаза у детей с применением низких доз метотрексата в сочетании с узкополосной фототерапией (увб 311 нм). Вопросы современной педиатрии.* 2016; 15(S1): 196 [Murashkin N.N., Ambarchian E.T., Materikin A.I., Epishev R.V. *the Effectiveness of treatment of severe forms of psoriasis in children with the use of low doses of methotrexate in combination with narrowband UVB phototherapy (uvb 311 nm). Issues of modern Pediatrics.* 2016; 15(S1): 196].
28. Мурашкин Н.Н., Пониц Е.С., Амбарчян Э.Т. *Ультрафиолетовая терапия у детей: современные рекомендации по применению у больных псориазом. Физиотерапевт.* 2015; 6: 24-33 [Murashkin N.N., Panic E.S., E.T. *Abarcan Ultraviolet therapy in children: current recommendations for use in patients with psoriasis. Physiotherapist.* 2015; 6: 24-33].
29. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. *Псориазическая болезнь. М.: МДВ. 2014. 264 с. [Potekaev N.N., Kruglova L.S. *Psoriatic disease. М.: MDV. 2014. 264 p.*]*
30. Росете-Пидаль Е.А., Круглова Л.С., Пониц Е.С., Чорбинская С.А., Филатова Е.В. *Лечение больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски (Обзор литературы). Медицина труда и промышленная экология.* 2017; 8: 33-36 [Rosete-Pedal E.A., Kruglova L.S., Panich E.S., Chorbinskaya S.A., Filatov E.V. *In the Treatment of patients with psoriasis with concomitant metabolic syndrome drugs biological therapy: predictors of effectiveness and potential risks (literature Review). Occupational medicine and industrial ecology.* 2017; 8: 33-36].
31. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Пониц Е.С. *Методы фототерапии в рекомендациях по ведению пациентов с тяжелыми формами псориаза. Физиотерапевт.* 2016; 2: 70-75 [Sokolovsky E.V., Kruglova L.S., E. Panic *With Methods of phototherapy in the guidelines for the management of patients with severe forms of psoriasis. Physical therapist.* 2016; 2: 70-75].
32. Langley R.G., Paller A.S., Herbert A.A. et al. *Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 64: 64-70.
33. Papp K., Thaci D., Marcoux D. et al. *Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, phase 3 trial. Lancet.* 2017; 390: 40-49.
34. Tsang V., Dvorakova V., Enright F. et al. *Successful use of infliximab as first line treatment for severe childhood generalized pustular psoriasis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30: e1117-e1119.
35. AbuHilal M., Ho N. *Successful treatment of severe psoriasis in an adolescent with ustekinumab. Pediatr. Dermatol.* 2015; 32: 377-380.
36. Landells I., Marano Colleen, Hsu M.C. et al. *Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 73: 594-603.
37. Cordoro K.M., Hitraya-Low M., Taravati K. et al. *Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 77: 417-424.

Для корреспонденции/Corresponding author
Турбовская Светлана Николаевна / Turbovsckaya Svetlana
detm@yandex.ru

Акне и симптомокомплекс постакне: клиническая картина и методы терапии

Л.С. Круглова¹, А.М. Талыбова¹, М.М. Глузмина²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,
²ГБУ Здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

Genetic study of the gene polymorphism distribution frequency in atrophic postacne scars

L. S. Kruglova¹, A. M. Talibova¹, M. M. Gluzmina²

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,
²Clinical dermatovenerologic dispensary of the Ministry of healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, Russia

Аннотация

Наиболее часто в клинической практике встречаются атрофические рубцы постакне, обусловленные потерей дермального матрикса в результате разрушения коллагена, индуцируемого воспалением, в том числе в силу повышения экспрессии матриксных металлопротеиназ. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 50 пациентов с тяжелой степенью акне, которые в качестве основного лечения получали системный ретиноид – изотретиноин – в стандартных дозировках (начальная доза 0,7-0,8 мг/кг/сут с последующим снижением дозы до 0,4-0,5 мг/кг /сут, длительность курса не менее 6 мес). После достижения IGA 0-1 пациенты с атрофическими рубцами постакне были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 24 пациента, во 2-ю группу – 26 пациентов. Пациенты 1-й группы после окончания курса изотретиноина использовали наружно препарат с фиксированной комбинацией адапалена 0,1%/бензоил пероксида 2,5% 1 раз в день на протяжении 6 мес. Пациенты 2-й группы не получали никакого лечения. Клиническая картина у пациентов 1-й и 2-й группы была представлена атрофическими рубцами, поствоспалительной пигментацией и очагами застойной эритемы. **Результаты исследования.** В 1-й группе ни в одном клиническом случае не возник рецидив заболевания. Во 2-й группе к 3-му месяцу у 15,4% пациентов отмечалось появление новых воспалительных элементов. Через 3 мес применения фиксированной комбинации адапалена 0,1%/бензоил пероксида 2,5% в 2 раза увеличилось количество пациентов с чистой кожей, в 1,5 раза улучшились качественные характеристики и рельеф рубцовых деформаций в умеренно выраженных рубцах. Через 6 мес в 1-й группе количество пациентов с оценкой по шкале SGA «почти чистая кожа» увеличилось в 7 раз, в то время как во 2-й группе через 3 и 6 мес положительная динамика отсутствовала. **Выводы.** Эффезел обладает определенной профилактической направленностью при формировании рубцов, что подтверждалось отсутствием появления новых вторичных элементов, при этом доля пациентов с оценкой SGA «почти чистая кожа» (едва заметные рубцы) увеличилась с 6,4 до 46,7% при применении комбинированного препарата и не изменилась в группе контроля.

Ключевые слова: акне, атрофические рубцы постакне, фиксированная комбинация адапален/бензоил пероксид, эффезел.

Abstract

The most common in clinical practice are atrophic scars caused by the loss of the dermal matrix due to the destruction of collagen, induced by inflammation, including increased expression of matrix metalloproteinases. **Material and methods.** There were 50 patients with severe acne, who received the systemic retinoid - isotretinoin - in standard dosages (the initial dose was 0.7-0.8 mg / kg / day with the subsequent dose reduction to 0.4-0, 5 mg / kg / day, the duration of the course is not less than 6 months). After reaching IGA 0-1, patients with atrophic scars were divided into 2 groups: 1st group (24 patients) and 2nd group (26 patients). Those who were in the first group after the end of the therapy used a topic agent with a fixed combination of adapalene 0.1% / benzoyl peroxide 2.5% once a day for 6 months. Second group patients didn't receive any post cycle therapy. The clinical finding of both groups was presented by atrophic scars, post-inflammatory pigmentation and foci of congestive erythema. **The results of the study.** In the 1st group, no recurrence of the disease occurred in any clinical case. In the 2nd group, by the 3rd month, 15.4% of patients reported the appearance of new inflammatory elements. After 3 months of application of a fixed combination of adapalene 0.1% / benzoyl peroxide 2.5%, the number of patients with clean skin increased twice, quality characteristics and relief of scar deformations of moderately expressed scars improved 1.5 times. After 6 months in first group with an SGA rating of "almost clean skin", the number of patients increased sevenfold, while in the second group at 3 and 6 months there was no positive dynamics. **Conclusions.** Effazel has a certain preventive orientation in the formation of scarring, which was confirmed by the absence of the emergence of new secondary cell, the proportion of patients with SGA a rating of "almost clear skin" (barely visible scars) increased from 6.4% to 46.7% when using a combination drugstore and has not changed in the control group.

Key words: acne, atrophic scars post-acne fixed-dose combination of adapalene/benzoyl peroxide, effazel.

Акне относится к хроническим воспалительным заболеваниям сально-волосяного аппарата кожи и характеризуется образованием ретенционных (открытые и закрытые комедоны), воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы), которые зачастую разрешаются с образованием вторичных элементов (поствоспалительная гиперпигментация, рубцы). Данный дерматоз встречается практически повсеместно, в странах Европы и Америки им страдает от 60 до 80% подростков, что ставит проблему лечения таких пациентов в разряд социально значимых [1]. В механизмах развития акне ведущую роль играют следующие факторы: гипертрофия сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, гиперколонизация *Propionibacterium acnes* (возможно, определенного фенотипа) и воспаление, которое в ряде случаев может предшествовать появлению ретенционных элементов [2]. Как правило, фоном для развития акне является себорея, связанная с гиперпродукцией кожного сала и изменением его качественного состава. Триггерным фактором в возникновении акне чаще становится повышенная чувствительность рецепторов клеток сальных желез к производным тестостерона, так называемая относительная гиперандрогения, реже встречается гиперандрогения в виде абсолютного увеличения количества андрогенов яичникового или надпочечникового происхождения.

Международные и российские клинические рекомендации по лечению больных акне учитывают прежде всего степень тяжести патологического процесса, в том числе локализацию высыпаний и наличие симптомов постакне [3]. При этом особое внимание специалистов должно быть привлечено к таким составляющим терапии, как качество жизни, что по сути является конечной целью лечебных мероприятий. Данные литературы и собственный опыт показывают, что именно наличие симптомокомплекса постакне уже после разрешения воспалительных элементов является основным фактором неудовлетворенности терапией и снижения качества жизни у данной категории пациентов.

По данным А.М. Layton и соавт. [4], частота образования различной степени выраженности рубцов у пациентов с тяжелыми акне составляет 95%, при этом распределение в зависимости от локализации, по данным J.К. Tap и соавт. [5], составляет 55%, 24% и 14% на лице, спине и груди соответственно. При тяжелых формах акне рубцевание как исход воспаления отмечается в 3,4–6,8 раза чаще, чем у пациентов с более легкой формой акне, у пациентов, не проходивших эффективного лечения в первые 3 года от начала заболевания, рубцы образуются в 1,6–2,8 раза чаще [6].

Симптомокомплекс постакне клинически проявляется развитием стойкой поствоспалительной эритемы, нарушением пигментации и образованием рубцовых деформаций. И если первые два клинических симптома носят «проходящий» характер и, как правило, разрешаются самопроизвольно, то сформировавшиеся рубцы требуют коррекции.

Механизм возникновения рубцов постакне обусловлен глубоким воспалительным процессом (или механическим повреждением, как, например, при эксфолиированных акне), когда в ответ на воспаление происходят репаративные и деструктивные изменения в дермальных слоях, исходом которых могут быть как атрофические рубцы, так и гипертрофические (реже келоидные), что определяется реактивностью дермального матрикса [7]. Образование патологических рубцовых деформаций связано с генетической предрасположенностью (аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования), имеются сведения о корреляции с А (II) группой крови, также отмечено, что келоидные рубцы чаще возникают у темнокожих людей [8]. Предикторами развития рубцов постакне считаются:

- глубокий воспалительный процесс (узловатое акне, конглобатное акне и другие тяжелые клинические формы акне);
- поздно начатое или неадекватное степени тяжести лечение, которое по сути приводит к более глубокому воспалительному процессу и формированию тяжелых форм акне;
- эксфолиированные акне;
- механическое удаление элементов акне (глубокое повреждение при попытке неквалифицированного удаления).

Патогенез формирования рубца отражает степень равновесия между процессами образования коллагена и разрушения временного матрикса. Фибробластами, тучными клетками, клетками эндотелия и макрофагами вырабатываются специальные ферменты, матриксные металлопротеиназы, участвующие в процессах перестройки и разрушения. Развитию фиброза препятствуют интерфероны, вырабатываемые фибробластами, Т-лимфоцитами и лейкоцитами. Таким образом, происходит нормальное заживление. Нарушение одного из механизмов репаративных процессов приводит к образованию патологического рубца [3]. В формировании рубца выделяют несколько этапов: воспаление, регенерацию и пролиферацию, эпителизацию и реорганизацию. При воспалении (или механическом повреждении тканей) выделяется большое количество факторов роста, что привлекает к месту повреждения нейтрофилы и моноциты. Кроме фагоцитоза и уничтожения микроорганизмов,

нейтрофилы вырабатывают медиаторы воспаления, под действием которых активизируются кератиноциты и макрофаги. Моноциты в свою очередь в качестве макрофагов уничтожают оставшиеся микроорганизмы и погибшие клетки. Кроме того, макрофаги выделяют факторы роста, которые привлекают в зону повреждения фибробласты, а также стимулируют пролиферацию кератиноцитов. Стадия заживления начинается с образования грануляционной ткани, в которой повышено содержание коллагена I и III типа. Количество клеток регулируется механизмом апоптоза. Образованию грануляционной ткани способствуют миофибробласты, обладающие свойствами фибробластов и гладкомышечной клетки, содержащие также сократительные белки актин и десмин. Этот процесс продолжается до тех пор, пока не возникнет механическое напряжение, стимулирующее миграцию кератиноцитов и процесс эпителизации, после чего подается сигнал о прекращении напряжения. В качестве одного из механизмов развития рубцов постакне рассматривается роль *Propionibacterium acnes*, которые синтезируют фермент коллагеназу, что в ряде случаев приводит к разрушению коллагеновой ткани. Вследствие дефекта коллагеновых волокон кожа «провисает» и образуется атрофический рубец [9].

Современная классификация рубцов постакне выделяет следующие клинические формы [10]:

- атрофические рубцы с вовлечением мезо- и гиподермальных слоев – 50-60% клинических случаев;

- V-образные (Icepick),
- M-образные (Rolling),
- U-образные (Boxcar);
- гипертрофические рубцы – 30-40% в структуре рубцов постакне;

- келоиды, на долю которых приходится до 2-5%.

Наиболее часто в клинической практике встречаются атрофические рубцы, обусловленные потерей дермального матрикса в результате разрушения коллагена, индуцируемого воспалением, в том числе в силу повышения экспрессии матриксных металлопротеиназ [11]. Эти же ферменты участвуют в ремоделировании дермального матрикса. Препараты ретиноидов для наружного применения могут стимулировать фибробласты дермы, в результате чего продуцируется большее количество проколлагена [12, 13]. Это свойство топических ретиноидов делает их потенциально важными для лечения и профилактики формирования атрофических рубцов постакне.

Несмотря на достаточное понимание механизмов образования рубцовых изменений кожи, проблема их коррекции по-прежнему остается ак-

туальной, в том числе остается неизученным вопрос эффективности стандартной топической и системной терапии акне в отношении потенциала образования рубцов постакне. В зависимости от клинической разновидности рубцов в настоящее время используются как достаточно агрессивные (хирургическое иссечение, лазерная шлифовка, срединный и глубокий химические пилинги, пескоструйная дермабразия), так и более щадящие (IPL-технологии, RF- терапия, ультразвуковая терапия, КВЧ-терапия, Букки-терапия, инъекции ферментных, цитостатических препаратов) методы [14, 15].

Важно учитывать тот факт, что одним из предикторов возникновения рубцов постакне является несоответствующая степени тяжести или поздно начатая терапия. Поэтому своевременная и правильно подобранная терапия акне является наиболее важным фактором в профилактике постакне [16]. Препаратом первого выбора топической терапии акне является фиксированная комбинация адапалена 0,1%/бензоила пероксида 2,5% (Эффезел). Полученные в настоящее время данные пилотного исследования об эффективности комбинации в отношении качественных характеристик сформировавшихся атрофических рубцов постакне, а также профилактической направленности действия препарата представляют большой интерес [5].

Дизайн данного многоцентрового рандомизированного слепого исследования с использованием фиксированной комбинации адапалена 0,1%/бензоил пероксида 2,5% и геля-основы в качестве контроля включал отдельное их применение на двух половинах лица продолжительностью 6 мес. Критерии включения: умеренная степень тяжести акне, не менее 10 атрофических рубцов, симметричность расположения очагов. Оценка эффективности проводилась с учетом подсчета числа первичных элементов акне, атрофических постакне рубцов, а также общей оценки степени тяжести рубцов (Scar Global Assessment (SGA)).

В результате исследования было показано, что наряду с высокой терапевтической эффективностью (58% в отношении редукции невоспалительных элементов, 72% в отношении воспалительных элементов) Эффезел обладает профилактической направленностью при формировании рубцов, что подтверждалось отсутствием появления новых вторичных элементов (11,1 до терапии и 11,6 после терапии), в то время как в контроле среднее число рубцов увеличилось на 24,8%: с 10,9 до 13,6 соответственно ($P = 0,036$) (рис. 1). Таким образом, в группе Эффезел через 6 мес число новых рубцов постакне было в 5,5 раза меньше по сравнению с группой плацебо (гель-основа).

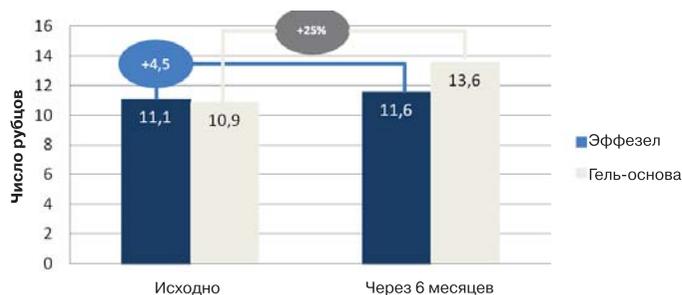


Рис. 1. Сравнительные данные количества атрофических рубцов постакне до и после применения геля Эфвезел и геля-основы [B. Dreino и соавт., 2017].

При этом доля пациентов с оценкой SGA «почти чистая кожа» (едва заметные рубцы) увеличилась с 9,7 до 45,2% при применении комбинированного препарата и не изменилась при использовании геля-основы ($P = 0,0032$) (рис. 2).



Рис. 2. Общая оценка рубцов в исходном состоянии, через 3 и 6 мес: сравнение геля Эфвезел (А/ВРО) и геля-основы [B. Dreino и соавт., 2017].

Таким образом, в исследовании было установлено, что при использовании геля Эфвезел в течение 6 мес снижается риск образования новых атрофических рубцов акне и улучшается общее состояние уже сформировавшихся рубцов. Полученные данные позволяют предположить вероятные механизмы реализации эффектов: купирование воспаления, что предупреждает формирование рубцов, и влияние (в большей степени адапалена) на продукцию коллагена и перестройку дермального матрикса, что потенциально может приводить к улучшению качественных характеристик рубца.

Необходимо отметить, что данные об эффективности стандартной терапии в отношении профилактики формирования и коррекции рубцов постакне пока носят единичный характер и требуют дальнейшего изучения, однако уже можно предположить, что именно адекватная по эффективности и срокам назначения терапия имеет наибольший потенциал, поскольку может предупреждать развитие рубцов.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 50 пациентов, из них 28 (56%) мужчин и 22 (44%) женщины, (средний возраст $15,7 \pm 1,4$ года) с тяжелой степенью

акне, которые в качестве основного лечения получали системный ретиноид – изотретиноин – в стандартных дозировках (начальная доза 0,7–0,8 мг/кг/сут с последующим снижением дозы до 0,4–0,5 мг/кг/сут, длительность курса не менее 6 мес). После достижения IGA 0–1 пациенты с атрофическими рубцами постакне были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 24 пациента и во 2-ю группу – 26 пациентов. Пациенты 1-й группы после окончания курса изотретиноина использовали наружно препарат с фиксированной комбинацией адапалена 0,1%/бензоил пероксида 2,5% 1 раз в день на протяжении 6 мес. Пациенты 2-й группы не получали никакого лечения. Клиническая картина у пациентов 1-й и 2-й группы была представлена атрофическими рубцами, поствоспалительной пигментацией и очагами застойной эритемы.

Оценка эффективности проводилась с учетом подсчета числа первичных элементов акне и атрофических постакне рубцов (ВАШ 5-балльная система степени тяжести по каждому элементу сыпи), а также общей оценки степени тяжести рубцов (Scar Global Assessment (SGA)).

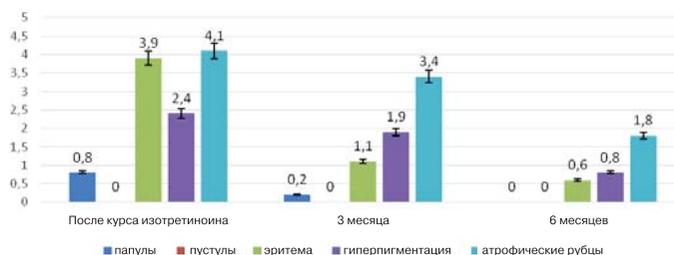


Рис. 3. Общая оценка клинических симптомов акне и постакне в исходном состоянии, через 3 и 6 мес у пациентов 1-й группы.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе на фоне применения Эфвезела ни в одном клиническом случае не отмечался рецидив заболевания – папулы и пустулы отсутствовали в клинической картине, что свидетельствует о профилактической направленности препарата. В отношении симптомов постакне наблюдалась выраженная положительная динамика: поствоспалительная эритема уменьшилась на 85%, пигментация разрешилась на 70%, морфологическая структура рубцов, их рельеф и количество уменьшились на 56,1%, в большей степени за счет рубцов легкой и умеренной степени тяжести (рис. 3).

Во 2-й группе к 3-му месяцу у 15,4% пациентов отмечалось появление новых воспалительных элементов (папул, пустул), которые носили характер единичных высыпаний. Достоверная динамика в отношении поствоспалительной эритемы и пигментации отмечалась лишь к 6-му месяцу, однако степень выраженности данных симптомов уменьши-

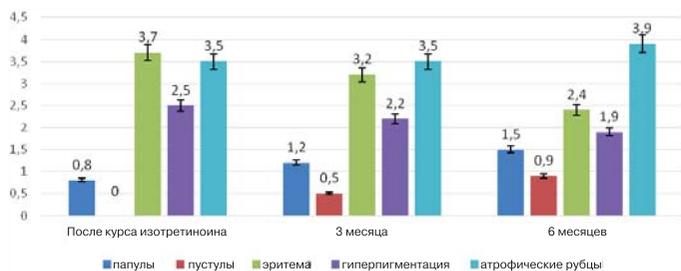


Рис. 4. Общая оценка клинических симптомов акне и постакне в исходном состоянии, через 3 и 6 мес у пациентов 2-й группы.

лась лишь на 35 и 24% соответственно. Морфологическая структура рубцов и их рельеф не имели тенденции к улучшению, более того, на местах новых высыпаний продолжали формироваться рубцы, что привело к увеличению их количества (рис. 4).

Общая оценка степени выраженности атрофических рубцов постакне проводилась с учетом шкалы SGA (рис.5). Через 3 мес применения фиксированной комбинации адапалена 0,1%/бензоил пероксида 2,5% в 2 раза увеличилось количество пациентов с чистой кожей, в 1,5 раза улучшились качественные характеристики и рельеф рубцовых деформаций в умеренно выраженных рубцах. Через 6 мес в 1-й группе количество пациентов с оценкой по шкале SGA «почти чистая кожа» увеличилось в 7 раз, в то время как во 2-й группе через 3 и 6 мес положительная динамика отсутствовала. Таким образом, Эффезел обладает определенной профилактической направленностью при формировании рубцов, что подтверждалось отсутствием появления новых вторичных элементов, при этом доля пациентов с оценкой SGA «почти чистая кожа» (едва заметные рубцы) увеличилась с 6,4 до 46,7% при применении комбинированного препарата и не изменилась в группе контроля (рис. 5).

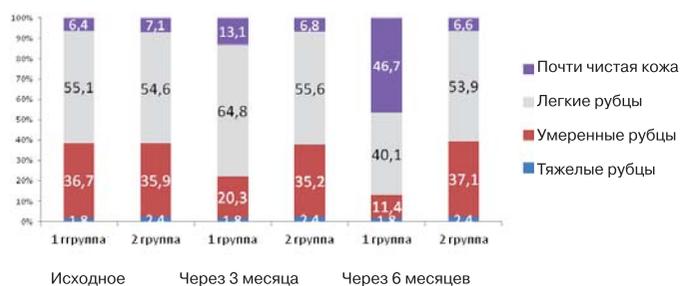


Рис. 5. Общая оценка рубцов (SGA) в исходном состоянии, через 3 и 6 мес у пациентов 1-2-й группы.

Заключение

Таким образом, в исследовании было установлено, что при использовании геля Эффезел в течение 6 мес после основного курса системного ретиноида снижается риск рецидива акне, а также образования новых атрофических рубцов и улучшается общее состояние уже сформировавшихся рубцов постакне.

Литература

1. Webster G.F. Acne vulgaris. Br. J. Dermatol. 2002; 325: 475–479.
2. Goodman G.J., Baron J.A. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. Dermatol. Surg. 2006; 32: 1458–1466.
3. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Work Group: Andrea L. Zaenglein, Arun L. Pathy, Bethanee J. Schlosser, Ali Alikhan, Hilary E. Baldwin, Diane S. Berson. Am. Acad. Dermatol. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037.5,6>.
4. Layton A.M., Henderson C.A., Cunliffe W.J. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. Clin. Exp. Dermatol. 1994; 19: 303–308.
5. Tan J.K., Tang J., Fung K. Development and validation of a Scale for Acne Scar Severity (SCAR-S) of the face and trunk. J. Cutan. Med. Surg. 2010; 14: 156–160.
6. Goodman G.J. Treatment of acne scarring. Int. J. Dermatol. 2011; 50: 1179–1194.
7. Jacob C.I., Dover J.S., Kaminer M.S. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. J. Am. Acad. Dermatol. 2001; 45: 109–117.
8. Jemec G.B., Jemec B. Acne: treatment of scars. Clin. Dermatol. 2004; 22: 434–438.
9. Dasgeb B., Phillips T. What are scars? In: Arndt K.A., Dover J.S., Alam M. eds. scar revision. Procedures in cosmetic dermatology. China: Elsevier Saunders, 2006, 15–18.
10. Талыбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г., Елфимов М.А., Иванова И.И., Илларионов В.Е. Классификация рубцовых поражений и критерии эффективности терапии. Медицина труда и промышленная экология. 2017; 8: 22–26 [Talibova M.A., Kruglova L.S., Sten'ko A.G. Elfimov M.A., Ivanova I.I., Illarionov V.E. the Classification of cicatricial lesions and criteria of effectiveness of therapy. Occupational medicine and industrial ecology. 2017; 8: 22–26].
11. Kang S., Cho S., Chung J.H. et al. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. Am. J. Pathol. 2005; 166: 1691–1699.
12. Trivedi N.R., Gilliland K.L., Zhao W. et al. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. J. Invest. Dermatol. 2006; 126: 1071–1079.
13. Fisher G.J., Datta S., Wang Z. et al. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. J. Clin. Invest. 2000; 106: 663–670.
14. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. Физиотерапия в дерматологии. М.: ГЭОТАР. 2016. 304 с. [Kruglova L.S., Kotenko K.V., Korchazhkina N.B., Turbovskaia S.N. Physical therapy in dermatology. М.: GEOTAR. 2016. 304 p.].
15. Талыбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Лазерная терапия в коррекции атрофических рубцов. Физи-

отерапевт. 2017; 1: 64-70 [Talibova A.M., Kruglova L.S., Sten'ko A.G. Laser therapy in the correction of atrophic scars. The physical therapist. 2017; 1: 64-70].

16. Колчева П.А., Круглова Л.С. Комбинированная терапия акне с применением изотретиноина в режиме «низких доз» и радиочастотных микроигл. Пластическая хирургия. 2015; 2: 204-209 [Kolcheva P.A., Kruglova L.S. Combination therapy of acne with the use of isotretinoin in the

«low-dose» microneedles and radiofrequency. Plastic surgery. 2015; 2: 204-209].

Для корреспонденции/Corresponding author
Круглова Лариса Сергеевна/Kruglova Larisa
kruglovals@mail.ru

Роль адипокинов и цитокинов в патогенезе псориаза у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями

М.М. Хобейш¹, К.А. Сысоев², Е.В. Соколовский¹, С.В. Лапин¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург,

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург

The role of adipokines and cytokines in the pathogenesis of psoriasis in patients with concomitant metabolic disorders

M.M. Khobeys¹, K.A. Sysoev², E.V. Sokolovskiy¹, S.V. Lapin¹

¹First Saint-Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, St.-Petersburg, Russia,

²Institute of Physiology n.a. I.P. Pavlov of Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, Russia

Аннотация

Актуальность. Псориаз - системное иммуноассоциированное заболевание с характерным коморбидным фоном. Проявления метаболического синдрома у пациентов с псориазом - это изменения, развивающиеся на фоне системного иммуноассоциированного воспалительного процесса и, в свою очередь, способствующие прогрессированию хронического воспаления. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 36 пациентов с псориазом. Целью исследования было определение содержания основных адипокинов, цитокинов в сыворотке периферической крови и проведение корреляционного анализа со степенью тяжести, активностью псориаза, характером метаболических нарушений. **Результаты исследования и выводы.** Полученные данные позволили судить об адипокинах как посредниках между иммунной и эндокринной системами. Нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными эффектами адипокинов, наблюдаемое при псориазе, демонстрирует дисфункцию липидного обмена как один из возможных провоцирующих факторов хронического воспаления, определяющих тяжесть основного заболевания. Уровни адипокинов и цитокинов при этом, вероятно, являются ранними биологическими маркерами тяжести процесса у пациентов с метаболическим синдромом и псориазом, контроль за которыми можно использовать для оптимизации терапии.

Ключевые слова: псориаз, метаболические нарушения, патогенез, адипокины, цитокины.

Abstract

Relevance. Psoriasis is a systemic immune-associated disease with a specific comorbidity. The manifestations of the metabolic syndrome in this category of patients presented as changes that develop on systemic immune-associated inflammatory psoriatic process background and contribute to the progression of chronic inflammation. **Material and methods.** We supervised 36 patients with psoriasis. The aim of the study was to determine main adipokines and cytokines content in the serum of peripheral blood, severity and activity of the disease in patients with psoriasis; clinical and laboratory evaluation of metabolic disorders. **The results of the study and conclusions.** The interconnection between the production of adipokines and cytokines in psoriasis was analyzed depending on the severity and activity of the psoriatic process and the nature of metabolic disorders. The obtained data allow us to define adipokines as mediators between immune and endocrine systems. The imbalance between the proinflammatory and anti-inflammatory effects of adipokines observed in psoriasis demonstrates lipid metabolism dysfunction as one of the possible provoking factors of chronic inflammation determining the severity of the underlying disease. The levels of adipokines and cytokines are probably the earliest biological markers in patients with metabolic syndrome and psoriasis, the control of adipokines and cytokines level can be used to optimize therapy.

Key words: psoriasis, metabolic disorders, pathogenesis, adipokines, cytokines.

В настоящее время следует считать доказанным, что псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. При псориазе, псориатическом артрите наблюдается нарушение развития и функционирования определенной популяции Т-лимфоцитов с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов. Этот постоянный процесс характеризует своеобразный «порочный круг» в иммунопатогенезе псориаза. Провоспалительные цитокины и хемокины в связи с этим рассматриваются как привлекательные «мишени», избирательно воздействуя на которые можно контролировать это заболевание.

Благодаря многочисленным исследованиям последних лет стал очевидным тот факт, что для псориаза, псориатического артрита характерно повышение частоты встречаемости ряда коморбидных состояний, таких как метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет II типа, дислипидемия, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая дистрофия печени, воспалительные заболевания кишечника, повышенная тревожность, депрессия [1, 2].

Коморбидный фон значительно осложняет течение псориаза, особенно среднетяжелой и тяжелой формы, псориатического артрита; снижает эффективность терапии и уменьшает продолжительность жизни пациентов, преимущественно за счет сердечно-сосудистых нарушений [3, 4]. Выявлено повышение значения стандартного показателя смертности больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом, псориатическим артритом по сравнению с популяционными показателями, при этом основными причинами летальных исходов (у 36,2% пациентов) являются сердечно-сосудистые заболевания. У данной категории больных показано повышенное, по сравнению с популяцией, распространение атеросклероза – в 1,4 раза, ишемической болезни сердца – в 1,3 раза, заболеваний, связанных с нарушением периферического кровообращения, – в 1,6 раза, сахарного диабета II типа – в 1,5 раза, гиперлипидемии – в 1,2 раза, артериальной гипертензии – в 1,3 раза [5]. При среднетяжелом и тяжелом псориазе, псориатическом артрите у половины пациентов выявляют метаболиче-

ский синдром, а также нарушения сердечной проводимости, признаки субклинического атеросклероза в виде утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, повышение артериальной ригидности, дисфункцию эндотелия магистральных артерий [6, 7]. Таким образом, нельзя не учитывать, что среднетяжелый и тяжелый псориаз, псориатический артрит могут быть ассоциированы с серьезными сердечно-сосудистыми нарушениями.

В последнее десятилетие адипокинам уделяется особое внимание в связи с наличием возможной взаимосвязи метаболических нарушений и хронического иммуноассоциированного воспаления. Обсуждается значение адипокинов в формировании и прогрессировании ожирения, инсулинорезистентности и ассоциированных с ними сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Под наблюдением в клинических условиях находилось 36 пациентов с псориазом (18 мужчин и 18 женщин), из них у 25 (69,44%) пациентов был диагностирован псориатический артрит. Медиана возраста составила 46,55 года (min 19 – max 70).

Пациентам проводилась клиническая, лабораторная оценка проявлений метаболических нарушений (индекса массы тела – ИМТ, метаболического синдрома, дислипидемии, нарушений углеводного обмена), заболеваний сердечно-сосудистой системы. У всех пациентов определяли длительность заболевания, степень тяжести и распространенности псориаза по рекомендованным индексам (BSA, PASI). У пациентов с псориатическим артритом определяли длительность суставного процесса; для оценки активности заболевания пациентом, а также выраженности боли использовали оценку заболевания пациентом (ОЗП), визуальную аналоговую шкалу (ВАШ, мм) и шкалу Likert; для общей оценки активности псориатического артрита врачом использовали шкалу Likert, оценивали число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС) из 28, скорость оседания эритроцитов по Вестергрену, рассчитывали индекс DAS28CRP.

Было проведено исследование содержания адипокинов: С-пептида, грелина, инсулина, глюкагона, лептина, висфатина, резистина, GIP, GLP-1 и PAI-1, а также концентрации цитокинов: IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, эотаксина, FGF-2, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α и VEGF. Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой.

Для определения адипокинов и цитокинов использовали коммерческие наборы Bio-Plex Pro фирмы Bio-Rad (Bio-Plex Pro Human Diabetes 10-Plex для адипокинов и Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay для цитокинов). Сыворотку крови получали стандартным способом, помещали в микропробирки и замораживали до температуры -20°C до проведения исследования. Проведение анализа осуществляли согласно инструкциям производителя.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 10.0. Применялись непараметрические критерии (Манна–Уилкоксона–Уитни — для сравнения групп и Спирмена — для корреляционного анализа). Значимыми считали значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средняя масса тела обследованных пациентов составила 76,77 кг (min 53 – max 142), среднее значение индекса массы тела (ИМТ) – 26,15 (min 18 – max 43,8). Признаки абдоминального ожирения (по критериям ожирения ВОЗ и Критериям абдоминального ожирения Американской ассоциации кардиологов – объем талии более 88 см у женщин и 102 см у мужчин) [2] были определены у 11 пациентов. У 15 больных, согласно диагностическим Критериям метаболического синдрома Американской ассоциации кардиологов [2], констатирован метаболический синдром (наличие у пациентов 3 и более показателей: объем талии более 88 см у женщин и 102 см у мужчин; ТГ > 150 мг/дл или специфическое лечение; ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин или специфическое лечение; АД > 130/85 мм рт. ст. или специфическая гипотензивная терапия; уровень глюкозы > 5,5 ммоль/л). Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, диагностированы у 21 пациента (58,33%). Сахарный диабет II типа определен у 5 пациентов (13,9%). Лабораторные признаки дислипидемии (согласно диагностическим критериям «National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines» [2], выявлены у 8 пациентов: гипертриглицеридемия (ТГ > 2,3 ммоль/л) у 1 (2,77%), гиперхолестеринемия (ХС > 6,2 ммоль/л) у 7 (19,44%).

Длительность заболевания псориазом варьировала от 10 до 35 лет (в среднем – 17,92 года). Общая площадь поражения кожи псориазом по индексу BSA (Body Surface Area, %) у обследованных пациентов была более 10%, диапазон значений индекса PASI (Psoriasis Area Severity Index) составил от 11 до 68 баллов (медиана 19), что соответствует среднетяжелому и тяжелому псориазу [8].

Длительность псориатического артрита в группе обследованных варьировала от 5 до 33 лет (в среднем составила 15,56 года). У всех обследованных отмечалось преимущественное поражение периферических суставов. Для оценки активности заболевания пациентом использовали оценку заболевания пациентом (ОЗП), визуальную аналоговую шкалу (ВАШ, мм) и пятибалльную шкалу Likert (общая оценка активности псориатического артрита пациентом). Для общей оценки активности псориатического артрита врачом использовали пятибалльную шкалу Likert, оценивали число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС) из 28 (оценивали следующие суставы: плечевые, локтевые, лучезапястные, 1-5-е пястно-фаланговые, 1-е межфаланговые, 2-5-е проксимальные межфаланговые, коленные), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену, ОЗП – общая оценка заболевания пациентом, ВАШ, мм. Рассчитывали индекс DAS28СОЭ по формуле: $\text{DAS28} = 0.56 \times (\sqrt{\text{ЧБС}}) + 0.28 \times (\sqrt{\text{ЧПС}}) + 0.70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0.014 \times (\text{ОЗП})$ [9]. Среди обследованных больных с псориатическим артритом, по принятым категориям пороговых значений DAS28СОЭ, у 11 пациентов была выявлена высокая активность псориатического артрита ($\text{DAS} > 5.1$), у 14 – умеренная ($\text{DAS} > 3.2 < 5.1$).

В исследовании было выявлено снижение концентрации С-пептида, GIP, резистина, инсулина, PAI-1 по сравнению с контролем (табл. 1).

Достоверных различий относительно содержания грелина в сыворотке крови больных псориазом по сравнению с данными в группе контроля не выявлено.

У пациентов с псориазом наблюдалось достоверное повышение содержания глюкагона, GLP-1, лептина, висфатина в сыворотке крови по сравнению с контролем (табл. 2).

В результате исследования выявлены положительные корреляции между концентрациями С-пептида, GIP, PAI-1, эотаксина, FGF-2, GM-CSF, инсулина, резистина и содержанием ряда интерлейкинов (табл. 3-5).

При исследовании у пациентов с псориазом отмечено повышение содержания IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, эотаксина, FGF-2, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 β и TNF- α по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

Дополнительно проведено статистическое исследование с использованием показателя Ln(PASI)*ИМТ. Выбор такого параметра был обусловлен тем, что, несмотря на выявление в данном исследовании слабой статистической взаимосвязи между показателями ИМТ и PASI ($r = 0,249$), оче-

Таблица 1

Содержание адипокинов в плазме крови у пациентов с псориазом

Адипокин, пг/мл	Псориаз			Контроль			p
	1 квартиль	медиана	3 квартиль	1 квартиль	медиана	3 квартиль	
С-пептид	130.15	306.81	400.09	593.34	1223.44	5615.28	3.90E-06
GIP	9.70	43.23	62.11	86.53	305.22	1238.70	8.00E-06
Инсулин	7.54	28.09	53.26	1117.17	2778.43	3858.28	1.15E-10
РАI-1	3085.13	4738.03	6913.06	19533.15	31695.28	47195.66	1.15E-10
Резистин	213.53	398.12	568.56	18559.77	21877.00	42191.76	1.15E-10

Таблица 2

Содержание адипокинов в сыворотке крови у пациентов с псориазом

Адипокин, пг/мл	Псориаз			Контроль			p
	1 квартиль	медиана	3 квартиль	1 квартиль	медиана	3 квартиль	
GLP-1	4.46	12.14	16.82	0.00	0.00	0.00	1.15E-10
Глюкагон	71.07	239.28	315.67	0.01	0.01	0.02	1.15E-10
Лептин	1380.44	2279.06	4660.18	152.43	619.20	1339.75	2.00E-03
Висфатин	35.66	239.28	352.46	0.00	0.00	163.38	6.00E-03

Таблица 3

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов

Цитокин Адипокин	IL-1 β	IL-1ra	IL-2	IL-4	IL-5	IL-7	IL-8
С-пептид	$r=0.37$ $p=0.037$	-	-	-	-	$r=0.37$ $p=0.035$	-
GIP	$r=0.48$ $p=0.006$	-	$r=0.46$ $p=0.008$	$r=0.44$ $p=0.011$	$r=0.41$ $p=0.021$	$r=0.52$ $p=0.002$	$r=0.41$ $p=0.021$
Инсулин	$r=0.43$ $p=0.015$	$r=0.38$ $p=0.033$	$r=0.44$ $p=0.011$	$r=0.42$ $p=0.025$	$r=0.42$ $p=0.016$	$r=0.49$ $p=0.004$	$r=0.38$ $p=0.033$
РАI-1	$r=0.54$ $p=0.001$	$r=0.49$ $p=0.005$	$r=0.54$ $p=0.001$	$r=0.54$ $p=0.002$	$r=0.54$ $p=0.001$	$r=0.58$ $p=0.0006$	$r=0.50$ $p=0.004$
Резистин	$r=0.44$ $p=0.011$	-	$r=0.40$ $p=0.012$	$r=0.37$ $p=0.037$	$r=0.37$ $p=0.040$	$r=0.39$ $p=0.028$	$r=0.38$ $p=0.033$

Таблица 4

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов

Цитокин Адипокин	IL-10	IL-12 (p70)	IL-13	IL-15	IL-17	ССL11/ эотаксин
С-пептид	-	-	$r=0.41$ $p=0.019$	-	-	-
GIP	$r=0.36$ $p=0.043$	$r=0.35$ $p=0.047$	$r=0.49$ $p=0.004$	$r=0.45$ $p=0.010$	$r=0.36$ $p=0.043$	-
Инсулин	-	$r=0.41$ $p=0.021$	$r=0.49$ $p=0.005$	$r=0.38$ $p=0.032$	-	-
РАI-1	$r=0.53$ $p=0.002$	$r=0.54$ $p=0.002$	$r=0.57$ $p=0.0007$	$r=0.49$ $p=0.005$	$r=0.42$ $p=0.016$	$r=0.40$ $p=0.024$
Резистин	-	-	$r=0.42$ $p=0.016$	$r=0.38$ $p=0.031$	-	$r=0.37$ $p=0.039$

видно, что и тяжесть, распространенность кожного поражения, и избыточная масса тела связаны с активностью заболевания. Введение в формулу логарифма PASI позволило увеличить связь

между предложенным интегральным показателем и исходным значением PASI. Коэффициент корреляции между значением $\text{Ln}(\text{PASI}) \cdot \text{ИМТ}$ и величиной PASI составил 0.611 (средняя статистиче-

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов

Цитокин \ Адипокин	FGF-2	GM-CSF	IFN- γ	CXCL10/ IP-10	CCL3/ MIP-1 α	TNF- α
С-пептид	-	-	-	-	-	$r=0.37$ $p=0.039$
ГИР	$r=0.37$ $p=0.035$	$r=0.39$ $p=0.030$	$r=0.41$ $p=0.019$	-	$r=0.40$ $p=0.022$	$r=0.36$ $p=0.046$
Инсулин	$r=0.39$ $p=0.026$	$r=0.38$ $p=0.034$	$r=0.38$ $p=0.031$	-	$r=0.42$ $p=0.017$	$r=0.39$ $p=0.027$
РАI-1	$r=0.50$ $p=0.003$	$r=0.52$ $p=0.002$	-	-	-	$r=0.50$ $p=0.003$
Резистин	$r=0.35$ $p=0.042$	-	$r=0.40$ $p=0.023$	$r=0.37$ $p=0.034$	$r=0.39$ $p=0.036$	-

ская взаимосвязь). Значение коэффициента корреляции между Ln(PASI)*ИМТ и ИМТ составило 0,895 (сильная статистическая взаимосвязь). Таким образом, предложенный показатель продемонстрировал выраженную связь как со значением ИМТ, так и с PASI и может рассматриваться в качестве интегральной величины, которая позволяет учесть вклад как ИМТ, так и PASI. За пограничное значение выбрали Ln(PASI)*ИМТ = 75. Пациенты с уровнем ниже 75 – группа А, с уровнем выше 75 – группа В. В группе А были выявлены достоверные зависимости Ln(PASI)*ИМТ

и С-пептида ($p<0,0001$) и GLP-1 ($p<0,001$). Определены достоверные различия в группах А и В по инсулину, РАI-1 ($p<0,01$) и резистину ($p<0,001$).

У пациентов с псориазом не выявлено достоверных различий относительно содержания грелина в сыворотке крови по сравнению с контролем. Вместе с тем обнаружены положительные корреляции между содержанием грелина, GLP-1, лептина, висфатина и уровнями отдельных интерлейкинов в сыворотке крови (табл. 6-8).

Несмотря на многочисленные проведенные исследования, патогенетические механизмы раз-

Таблица 6

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов

Цитокин \ Адипокин	IL-1 β	IL-1ra	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-8
Грелин	$r=0.37$ $p=0.036$	$r=0.49$ $p=0.004$	$r=0.37$ $p=0.038$	-	$r=0.38$ $p=0.032$	$r=0.35$ $p=0.046$	$r=0.54$ $p=0.001$	-
GLP-1	$r=0.37$ $p=0.035$	-	$r=0.40$ $p=0.025$	-	$r=0.38$ $p=0.034$	-	$r=0.43$ $p=0.015$	-
Глюкагон	-	$r=0.38$ $p=0.033$	$r=0.36$ $p=0.041$	-	$r=0.37$ $p=0.039$	-	$r=0.46$ $p=0.008$	-
Лептин	$r=0.45$ $p=0.010$	$r=0.41$ $p=0.019$	$r=0.43$ $p=0.014$	$r=0.39$ $p=0.029$	$r=0.44$ $p=0.013$	-	$r=0.52$ $p=0.002$	$r=0.36$ $p=0.042$
Висфатин	$r=0.46$ $p=0.008$	$r=0.47$ $p=0.007$	$r=0.43$ $p=0.014$	$r=0.40$ $p=0.025$	$r=0.44$ $p=0.011$	-	$r=0.56$ $p=0.0008$	$r=0.40$ $p=0.024$

Таблица 7

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов

Цитокин \ Адипокин	IL-10	IL-12 (p70)	IL-13	IL-15	IL-17
Грелин	$r=0.40$ $p=0.022$	$r=0.45$ $p=0.009$	$r=0.55$ $p=0.001$	$r=0.44$ $p=0.012$	-
GLP-1	-	$r=0.36$ $p=0.046$	$r=0.53$ $p=0.002$	$r=0.47$ $p=0.006$	$r=0.36$ $p=0.041$
Глюкагон	-	$r=0.39$ $p=0.029$	$r=0.50$ $p=0.003$	$r=0.42$ $p=0.016$	-
Лептин	$r=0.40$ $p=0.025$	$r=0.43$ $p=0.015$	$r=0.51$ $p=0.003$	$r=0.38$ $p=0.032$	-
Висфатин	$r=0.41$ $p=0.019$	$r=0.46$ $p=0.008$	$r=0.55$ $p=0.001$	$r=0.50$ $p=0.003$	$r=0.39$ $p=0.027$

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов (грелин, GLP-1, глюкагон, лептин, висфатин)

Цитокин \ Адипокин	FGF-2	G-CSF	GM-CSF	IFN- γ	CCL3/ MIP-1 α	TNF- α	VEGF
Грелин	$r=0.39$ $p=0.028$	-	-	$r=0.41$ $p=0.019$	$r=0.45$ $p=0.010$	$r=0.39$ $p=0.029$	$r=0.37$ $p=0.036$
GLP-1	-	-	-	$r=0.39$ $p=0.029$	$r=0.41$ $p=0.020$	-	-
Глюкагон	-	-	-	$r=0.36$ $p=0.046$	$r=0.40$ $p=0.023$	$r=0.37$ $p=0.038$	-
Лептин	$r=0.40$ $p=0.025$	-	$r=0.39$ $p=0.026$	$r=0.38$ $p=0.021$	$r=0.44$ $p=0.011$	$r=0.39$ $p=0.028$	-
Висфатин	$r=0.44$ $p=0.012$	$r=0.59$ $p=0.0006$	$r=0.41$ $p=0.021$	$r=0.48$ $p=0.005$	$r=0.48$ $p=0.005$	$r=0.43$ $p=0.015$	$r=0.35$ $p=0.048$

вития и прогрессирования псориаза нуждаются в дальнейшем изучении. Перспективы современной патогенетической терапии псориаза заключаются в применении и разработке таргетных супрессивных средств и методов, направленных на подавление иммунных реакций в дерме, синовиальных оболочках и устранение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, хемокинами. Продолжается поиск принципиальных «мишеней», воздействие на которые будет способствовать селективному влиянию на самые значимые звенья иммунопатогенеза. Такая терапия, обеспечивая контроль над системным иммуноассоциированным воспалительным процессом, будет давать возможность достижения и обеспечения стойкой ремиссии кожного процесса; уменьшения прогрессии, предотвращения развития и уменьшения степени суставных и костных деструкций; корригирующего влияния на развитие коморбидных заболеваний, значительного улучшения качества жизни пациентов с псориазом, улучшения общего прогноза.

Лимфатическая система, жировая ткань и кожа представляют собой взаимосвязанные структуры, нарушение связей между которыми может быть провоцирующим фактором, осложняющим течение псориаза. Иммунная система, жировой обмен и кожные покровы являются звеньями взаимодействия между внутренней и внешней средой. Обменные нарушения, часто сопровождающие псориаз, являются одной из возможных причин иммунных нарушений, которые обуславливают клинические проявления. Жировая ткань, по современным представлениям, является эндокринным органом. В этом, однако, есть существенное противоречие: в понятие «орган» входит анатомически локализованная структура с изученными функциями (например, щитовидная железа, надпочечники, поджелудочная железа), в то время как жировая ткань диффузно представлена по всему организму.

Подкожная жировая клетчатка пронизана лимфатическими сосудами и насыщена лимфоузлами. Таким образом, корректнее было бы назвать жировую ткань посредником между иммунной и эндокринной системами.

Адипокины обладают широким спектром биологической активности и затрагивают различные аспекты физиологических и патологических процессов.

С-пептид образуется путем расщепления проинсулина на две молекулы — инсулин и С-пептид. В норме соотношение инсулина и С-пептида эквивалентно, однако период полураспада С-пептида значительно больше, чем инсулина (20-30 против 3-5 мин). Хотя рецептор для С-пептида до сих пор не найден, опубликованы сведения о широком спектре биологической активности данной молекулы [10]. Согласно P. Lippri и соавт. [11], С-пептид способен проникать в клетки-мишени путем эндоцитоза через ранние эндосомы. По данным N. Marx и соавт., а также D. Walcher и соавт. [12, 13], С-пептид *in vitro* обладает хемокиноподобной активностью, аналогичной действию хемокинов CCL2/MCP-1 и CCL5/RANTES в отношении Т-лимфоцитов и моноцитов/макрофагов. Не обладая инсулиноподобной активностью, С-пептид способен действовать как противовоспалительный фактор [14]. С-пептид снижает продукцию активных форм кислорода (АФК), ингибирует активность ядерного фактора каппа В (NF- κ B), подавляет экспрессию адгезионных молекул [15].

Грелин является гормоном, стимулирующим выработку соматотропного гормона [16]. Основными продуцентами грелина являются специфические эндокринные клетки слизистой оболочки желудка [16]. Грелин-продуцирующие клетки представлены и в других отделах ЖКТ, однако значительно менее выражены [16]. Выявлено влияние грелина на пищевое поведение, обмен глюкозы, память, а также антидепрессивный эффект

[17]. Считается, что грелин оказывает супрессивный эффект на Т-лимфоциты и моноциты [18].

GIP (глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид) и GLP-1 (глюкогоноподобный пептид) относят к инкретинам - гормонам, синтезируемым в кишечнике и регулирующим выработку инсулина после приема пищи [19]. Рецепторы инкретинов, помимо β -клеток поджелудочной железы, представлены в тканях кишечника, сердца, почек, ЦНС, а также экспрессируются лимфоцитами [19]. GIP стимулирует липогенез, оказывает нейропротективное действие, увеличивает метаболизм триглицеридов тканями сердца, повышает функциональную способность остеобластов [19]. Глюкогоноподобный пептид GLP-1 синтезируется L-клетками тонкой и толстой кишки. Также GLP-1 может продуцироваться в ЦНС в области ствола мозга (клетками ядра солитарного тракта). GLP-1 глюкозозависимым путем стимулирует продукцию инсулина и подавляет синтез глюкагона.

Инсулин и глюкагон являются гормонами, регулирующими обмен глюкозы. Инсулин - гормон, вырабатываемый β -клетками поджелудочной железы, занимает центральное место в регуляции углеводного и жирового обмена. Инсулин регулирует поглощение глюкозы в крови, обмен веществ в печени, скелетных мышцах и жировой ткани. Глюкагон синтезируется α -клетками поджелудочной железы. Наиболее изученным фактором является антагонизм глюкагона в отношении действия инсулина. Помимо этого, глюкагон стимулирует аппетит, увеличение массы жировой ткани и расход энергии. Активность инсулина преобладает в сытом состоянии, способствуя поглощению глюкозы клетками-мишенями, в то время как глюкагон активен натощак, мобилизует выработку глюкозы печенью для поддержания нормогликемии. Баланс продукции инсулина и глюкагона нарушается при метаболическом синдроме, часто осложняющем течение псориаза.

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) является многофункциональным белком, не только регулирующим фибринолиз путем ингибирования активации плазминогена, но и активирующим процессы клеточной сигнализации. PAI-1 ингибирует сериновые протеазы, ферменты, играющие значительную роль для внутриклеточных сигнальных путей. PAI-1 синтезируется эндотелием, адипоцитами, макрофагами, кардиомиоцитами и фибробластами. Недавние исследования выявили ассоциацию PAI-1 с атеросклерозом и метаболическим синдромом [20]. В последнее десятилетие повышенный уровень PAI-1 рассматривается как фактор прогрессирования абдоминального

ожирения, инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии и сердечно-сосудистой патологии [21]. PAI-1 рассматривается как патогенетический фактор развития сахарного диабета 2-го типа [22] и метаболического синдрома [23].

Лептин является гормоном, секретируемым жировой тканью и регулирующим энергетический обмен на центральном уровне [24]. В последнее время особое внимание исследователей обращено к взаимосвязи механизмов иммунитета, питания и метаболизма. Изучение влияния лептина занимает в этой связи ведущее место в логических построениях на стыке иммунологии и эндокринологии. В этой связи эффекты лептина не ограничиваются снижением аппетита, увеличением расхода энергии и стимуляцией термогенеза. Воздействие лептина на иммунную систему включает регуляцию дифференцировки, пролиферации, созревания и активации нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов [25]. Данные механизмы обусловлены экспрессией на поверхности перечисленных клеток рецептора лептина, принадлежащего к первому классу цитокиновых рецепторов. Применительно к псориазу лептин изучается с нескольких позиций. Во-первых, продемонстрировано влияние ожирения на тяжесть течения псориаза [26]. Во-вторых, показано, что лептин находится в прямой корреляции с PASI — индексом тяжести и распространенности псориаза [27]. В-третьих, помимо адипоцитов, лептин способны синтезировать кератиноциты и фибробласты, на которые лептин аутокринно оказывает провоспалительный эффект, стимулируя выработку TNF- α и хемокина CXCL8/интерлейкина 8 (CXCL8/IL-8) [28]. Роль лептина в развитии метаболических нарушений при псориазе активно изучалась в нескольких исследованиях [29]. В ряде работ было показано, что лептин усиливает синтез и продукцию моноцитами и макрофагами ряда провоспалительных цитокинов — IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, относящихся к Th1-цитокиновому профилю. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1, TNF- α , IL-6, непосредственно индуцируют секрецию лептина мононуклеарными фагоцитами, причем выявлена строгая положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов и содержанием лептина в сыворотке крови.

Резистин — богатый цистеином гормон, продуцируемый жировой тканью и обладающий выраженным провоспалительным эффектом при ожирении [30]. Резистин также играет роль в стимуляции инсулинорезистентности при воспалительном процессе, сопровождающем ожирение [30]. Показано индуцирующее действие резистина на экспрессию гена эндотелина-1, приводящее к по-

вышению уровня эндотелина-1 [31]. В то же время резистин оказывает пролиферативный эффект на гладкомышечные клетки аорты, индуцируя экспрессию IL-1, IL-6, IL-12 и TNF- α [32]. Резистин синтезируется в основном моноцитами и макрофагами жировой ткани [33], а также способен продуцироваться клетками костного мозга, плаценты, поджелудочной железы и синовиальной ткани [34].

Висфатин был открыт как ростовой фактор для В-лимфоцитов, продуцируемый клетками печени, скелетных мышц и костного мозга [35]. Жировая ткань и лейкоциты также способны синтезировать висфатин [35]. Роль данного адипокина в метаболизме глюкозы окончательно не определена, хотя в большинстве исследований выявлен инсулиноподобный эффект висфатина [35]. Провоспалительное действие висфатина выражается в индукции продукции IL-1 β , IL-6 и TNF- α лейкоцитами [35]. Висфатин, являясь внеклеточной формой никотинамид-фосфорибозилтрансферазы, участвует в метаболизме глюкозы, стимулируя секрецию инсулина, фосфорилирование рецептора к инсулину, а также индуцируя экспрессию некоторых генов β -клеток поджелудочной железы [36].

Цитокины в настоящее время рассматриваются как медиаторы межклеточного взаимодействия, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IFN- γ), активируют различные фазы и стадии воспаления (IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-10, TNF- α), стимулируют хемотаксис (эотаксин, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES) и являются ростовыми факторами (IL-5, G-CSF, GM-CSF, FGF-2, PDGF-BB, VEGF).

В настоящей работе было обнаружено, что уровни С-пептида, GIP, инсулина, PAI-1 и резистина в сыворотке крови пациентов с псориазом были снижены по сравнению с контролем (см. табл. 1). Учитывая, что псориаз представляет собой хроническое иммуноассоциированное воспаление, логично предположить, что сниженная концентрация перечисленных молекул у пациентов с псориазом свидетельствует о нарушении баланса между про- и противовоспалительными стимулами. Вместе с тем определяются положительные корреляции между уровнями адипокинов (С-пептида, GIP, инсулина, PAI-1 и резистина) и цитокинов (IL-1 β , IL-7, IL-13) (см. табл. 3-5). Данные взаимосвязи указывают на влияние иммунных реакций на обменные процессы в жировой ткани.

Концентрации GLP-1, глюкагона, лептина и висфатина в сыворотке крови у пациентов с псориазом были достоверно повышены по сравнению с контролем. Учитывая известные эффекты GLP-1, глюкагона, лептина и висфатина, можно пред-

положить, что активность данных адипокинов носит ярко выраженный провоспалительный характер. Подтверждением этого являются положительные корреляции между GLP-1, глюкагоном, лептином, висфатином и IL-2, IL-5, IL-7, MIP-1 α (см. табл. 6-8).

Заключение

Таким образом, данные, представленные в литературе [37], и полученные нами результаты свидетельствуют о том, что жировой обмен подвержен воздействию иммунных нарушений, равно как иммунная система находится под влиянием адипоцитов, в связи с чем концентрации адипокинов и цитокинов являются взаимозависимыми показателями.

Для жировой ткани как источника либо мишени адипокинов характерны два ярко выраженных фенотипа: воспалительный (активность GLP-1, глюкагона, лептина, висфатина) и противовоспалительный (эффекты С-пептида, GIP, инсулина). Очевидно, в условиях физиологической нормы наблюдается баланс двух фенотипических состояний жировой ткани, а при псориазе происходит смещение в сторону провоспалительных эффектов. Данное исследование у пациентов, страдающих псориазом, позволяет предположить у адипокинов одновременно свойство гормонов (выраженность системного действия) и цитокинов (аутокринный эффект).

Следовательно, значимыми провоцирующими факторами псориаза являются метаболические нарушения наследственной либо приобретенной природы. Существующий же псориазический процесс – системное иммуноассоциированное воспалительное заболевание – способствует дальнейшим метаболическим нарушениям.

По результатам проведенного исследования к ранним биологическим маркерам тяжести псориазического иммуноассоциированного воспалительного процесса, со всеми свойственными ему коморбидными рисками, следует отнести следующие адипокины и цитокины: GLP-1, глюкагон, лептин, висфатин, IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, эотаксин, FGF-2, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 β , TNF- α .

Указанные адипокины и цитокины при этом, вероятно, являются ранними биологическими маркерами у пациентов с метаболическим синдромом и среднетяжелым, тяжелым псориазом, определение которых следует рекомендовать. Повышенные уровни этих медиаторов возможно использовать как критерии необходимости ранней системной патогенетически обоснованной терапии с целью обеспечения контроля над активным систем-

ным иммуноассоциированным воспалительным процессом и для предотвращения развития осложнений, в том числе необратимых последствий метаболических нарушений.

Литература

1. Mease P.J. Assessing the impact of psoriatic arthritis on patient function and quality of life: lessons learned from other rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38: 320-335.
2. E. Daude' n et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *JEADV* 2013; 27: 1387-1404.
3. Gisoni P., Del Giglio M., Di Francesco V. et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 1242-1247.
4. Armstrong A.W., Gelfand J.M., Boehncke W.H., Armstrong E.J. Cardiovascular comorbidities of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2012 annual meeting. *J. Rheumatol.* 2013; 40(8): 1434-1437.
5. Buckley C., Cavill C., Taylor G. et al. Mortality in psoriatic arthritis - a single-center study from the UK. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 2141-2144.
6. Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T. et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47: 718-723.
7. Lin H.W., Wang K.H., Lin H.C. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 64(3): 495-501.
8. Клинические рекомендации. Псориаз. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: 2016. 47 [Clinical recommendations. Psoriasis. Russian Society of Dermatovenereology and Cosmetology. М.: 2016. 47. In Russian].
9. Клинические рекомендации. Псориаз. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Ассоциация ревматологов России. М.: 2016. 59 [Clinical recommendations. Psoriatic arthritis. Russian Society of Dermatovenereology and Cosmetology. Association of Rheumatologists of Russia. М.: 2016, 59. In Russian].
10. Wahren J., K. Ekberg, J. Johansson et al., Role of C-peptide in human physiology, *Am. J. Physiol.* 2000; 278(5): E759-E768.
11. Luppi P., X. Geng, V. Cifarelli, P. Drain, and M. Trucco, C-peptide is internalised in human endothelial and vascular smooth muscle cells via early endosomes. *Diabetologia.* 2009; 52(10): 2218-2228.
12. Marx N., D. Walcher, C. Raichle et al. C-peptide colocalizes with macrophages in early atherosclerotic lesions of diabetic subjects and induces monocytes chemotaxis in vitro. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24(3): 540-545.
13. Walcher D., M. Aleksic, V. Jerg et al. C-peptide induces chemotaxis of human CD4-positive cells: involvement of pertussis toxin-sensitive G-proteins and phosphoinositide 3-kinase. *Diabetes.* 2004; 53(7): 1664-1670.
14. Walker J.N., Ramracheya R., Zhang Q. et al. Regulation of glucagon secretion by glucose: paracrine, intrinsic or both? *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(Suppl. 1): 95-105.
15. Wahren J., Larsson C. C-peptide: New findings and therapeutic possibilities. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 107: 309-319.
16. Khatib N., Gaidhane S., Gaidhane A.M. et al. Ghrelin: ghrelin as a regulatory peptide in growth hormone secretion. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014; 8: 13-17.
17. Wittekind D.A., Kluge M. Ghrelin in psychiatric disorders - A review. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 52: 176-194.
18. Dixit V.D., Schaffer E.M., Pyle R.S. et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J. Clin. Investigat.* 2004; 114(1): 57-66.
19. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell. Metab.* 2013 Jun 4; 17(6): 819-837.
20. Vykoukal D., Davies M.G. Vascular biology of metabolic syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2011; 54: 819-831.
21. Gerkowicz A., Pietrzak A., Szepietowski J.C., Radej S., Chodorowska G. Biochemical markers of psoriasis as a metabolic disease. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2012; 50(2): 155-170.
22. Festa A., D'Agostino R. Jr., Tracy R.P., Haffner S.M. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2002; 51: 1131-1137.
23. Trost S., Pratley R., Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2006; 6: 47-54.
24. Procaccini C., Pucino V., Mantzoros C.S., Matarese G. Leptin in autoimmune diseases. *Metabolism.* 2015; 64: 92-104.
25. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr. Regul.* 2009; 43: 157-168.
26. Naldi L., Chatenoud L., Linder D. et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case control study. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125: 61-67.
27. Cerman A.A., Bozkurt S., Sav A. et al. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 820-826.
28. Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J.E. et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 342-350.
29. Cerman A.A., Bozkurt S., Sav A. et al. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 820-826.

30. Kang S-W., Kim M.S., Kim H-S. et al. Celastrol attenuates adipokineresistinassociated matrix interaction and migration of vascular smooth muscle cells. *J. Cell. Biochem.* 2013; 114(2): 398–408.
31. Verma S., Li S.H., Wang C.H. et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 2003; 108: 736–740.
32. Silswal N., Singh A.K., Aruna B. et al. Human resistin stimulates the proinflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappa B-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 334: 1092–1101.
33. Osawa H., Onuma H., Ochi M. et al. Resistin SNP-420 determines its monocyte mRNA and serum levels inducing type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 335: 596–602.
34. Minn A.H., Patterson N.B., Pack S. et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 310: 641–645.
35. Versini M., Jeandel P.-Y., Rosenthal E., Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 981–1000.
36. Brown J.E., Onyango D.J., Ramanjaneya M. et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic beta-cells. *J. Mol. Endocrinol.* 2010; 44(3): 171–178.
37. Coimbra S., Figueiredo A., Castro E. et al. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 2012; 51(4): 389–395.

Для корреспонденции/Corresponding author
Хобейш Марианна Михайловна/ Hobeysch Marianna
mkhobeysch@yandex.ru

Роль генетического полиморфизма в развитии гиперпигментаций

Н.Е. Мантурова¹, Е.В. Иконникова^{1,2}, А.Г. Стенько^{1,2}

¹АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

The role of genetic polymorphism in the occurrence of hyperpigmentation

N.E. Manturova¹, E.V. Ikonnikova^{1,2}, A.G. Stenko^{1,2}

¹Institute of plastic surgery and cosmetology, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Актуальность. В основе формирования гиперпигментации кожи лежат сложные патогенетические механизмы. Генетическая предрасположенность считается одной из главных причин, оказывающих влияние на ее развитие. Изучение роли генов и их полиморфизма в развитии пигментации представляется актуальной задачей, так как результаты подобных генетических исследований могут представлять ценность для прогнозирования риска ее возникновения и профилактики, а также выявления причины торпидности к проводимому лечению. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 68 пациентов с гиперпигментацией: 24 пациентам (35,2%) был поставлен диагноз поствоспалительная гиперпигментация, 22 пациентам (32,3%) – солнечное лентиго, 22 (32,3%) – мелазма. Все пациенты в зависимости от поставленного диагноза были распределены на 3 группы. Всем пациентам был проведен генетический анализ полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT. **Результаты исследования.** Сравнительный анализ полиморфизма исследуемых генов установил статистически значимые различия в распределении аллелей между группами пациентов. Группа А: высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT; шифр аллелей генов HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) в пределах средних значений. Группа В: высокое значение шифра аллелей генов MMP1, HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562), GSTT; шифр аллелей гена XRCC1 показал средние значения. Группа С: высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT; шифр аллеля генов HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) в пределах средних значений. **Выводы.** В данном исследовании были проведены сравнительный анализ и изучение полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с различными видами гиперпигментаций, при этом получены аналогичные результаты при таких видах гиперпигментации, как мелазма и солнечное лентиго, что способствовало более точному определению тактики терапии и прогнозированию ее эффективности.

Ключевые слова: гиперпигментация, мелазма, солнечное лентиго, генетические предикторы, полиморфизм генов.

Abstract

Hyperpigmentation of the skin is based on complex pathogenetic mechanisms. Genetic predisposition is considered one of the main reasons that influence its development. The study of the role of genes and their polymorphism in the development of pigmentation appears to be an urgent task, since the results of such genetic studies may be valuable for predicting the risk of its occurrence and prevention, as well as identifying the cause of torpidity in the treatment. The study included 68 patients with hyperpigmentation: 24 patients (35.2%) were diagnosed with post-inflammatory hyperpigmentation, 22 patients (32.3%) were diagnosed with lentigo, and 22 (32.3%) with melasma diagnosis. All patients, depending on the diagnosis, were divided into 3 groups. All the patients underwent genetic analysis of polymorphism of the genes MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT. Comparative analysis of the polymorphism of the studied genes established statistically significant differences in the distribution of alleles between groups of patients. Group A: high value of the cipher for alleles of genes MMP1, XRCC1, GSTT; the cipher of the HFE gene allele (rs1799945) and HFE (rs1800562) within the mean values. Group B: high value of the cipher for the alleles of the genes MMP1, HFE (rs1799945) and HFE (rs1800562), GSTT; the cipher of the allele of the XRCC1 gene showed average values. Group C: high value of the cipher for alleles of genes MMP1, XRCC1, GSTT; the cipher of the HFE gene allele (rs1799945) and HFE (rs1800562) within the mean values. Thus, the similarity of the results of genetic research in groups A and C is noted.

Key words: hyperpigmentation, melasma, solar lentigines, genetic predictors, polymorphism of genes.

Неопухолевые меланиновые гиперпигментации кожи, такие как мелазма, поствоспалительная пигментация, солнечное лентиго, являются широко распространенной причиной обращения за врачебной помощью. Основными этиологическими факторами возникновения гиперпигментации являются УФ-излучение, женские половые гормоны, воспалительный процесс [1-3]. При этом генетическая предрасположенность считается одной из главных причин, влияющих на развитие гиперпигментации. Данные эпидемиологических исследований показывают, что существуют различия в появлении пигментации у представителей разных рас, а также отмечают влияние отягощенного семейного анамнеза по данному типу пигментных расстройств [4].

Несмотря на многочисленные исследования причин развития неопухолевых меланиновых гиперпигментаций, в понимании их патогенеза до сих пор остается много вопросов.

Все больше исследований отмечают, что очаги мелазмы и лентиго характеризуются повышенной васкуляризацией по сравнению с окружающей нормальной кожей [5, 6]. В очагах мелазмы и лентиго также выявляется повышенный кровоток. Эти изменения связывают с последствием УФ-облучения, вследствие чего происходит увеличение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [7]. Исследование *in vitro* показало, что непосредственно сами эндотелиальные клетки способны индуцировать меланогенез, поэтому вероятно, что васкуляризация кожи может играть важнейшую роль в процессах гиперпигментации и терапия, направленная на данное звено патогенеза, может уменьшить патологическую стимуляцию меланоцитов.

Различия в цвете кожи и волос являются наиболее наглядным аспектом биологической изменчивости человека, и многочисленные исследования в области эволюции, генетики и биологии способствовали объяснению механизмов, лежащих в осно-

ве пигментации кожи человека. Несмотря на то, что пигментация кожи в основном связана с функциональностью меланоцитов, кератиноциты и белки внеклеточного матрикса, а также фибробласты также активно влияют на гомеостаз кожи и меланогенез. Аутокринная и паракринная секреция различных регуляторных факторов, влияние на механизмы клеточной адгезии и межклеточного взаимодействия с участием эпидермальных и дермальных компонентов определяют конституциональную пигментацию кожи.

Исследования в области популяционной генетики позволили объяснить эволюцию пигментации человека. Однако генетика пигментации сложна: многие гены, которые были идентифицированы с помощью изучения мутаций окраски шерсти мышей, а также изучения пигментации на рыбках данио, отвечают за диапазон фенотипов пигментации, способствующих разнообразию пигмента кожи человека, наблюдаемых как индивидуально, так и в качестве группового признака [8]. Кроме того, было обнаружено, что варианты некоторых из этих генов или однонуклеотидных полиморфизмов, близких к ним, способствуют изменению пигментного фенотипа. За последние 10 лет разработка высокопроизводительной технологии секвенирования генов позволила идентифицировать ассоциации между пигментными характеристиками и множественными локусами по целым геномам. Такие детализированные исследования генома помогли подтвердить роль генов, ранее идентифицированных в качестве кандидатов, в возникновении пигментации, а также выделили новые локусы, влияющие на синтез пигмента. Таким образом было определено более сотни генов, которые способны прямо или опосредованно регулировать меланогенез [9].

Ген рецептора меланокортина-1 способен регулировать количество и качество продуцируемых меланинов. Он был первым геном, идентифицирован-

ным у людей, как ген, участвующий в пигментации кожи и волос человека [10]. Он способен определять тип продуцируемого меланина. Его активация вызывает переход от феомеланина к эумеланину. Ген рецептора меланокортина-1 экспрессируется преимущественно в меланоцитах, но также низкие уровни экспрессии обнаруживаются в кератиноцитах, фибробластах и иммунных клетках кожи. По данным нескольких исследований, полиморфизм данного гена широко встречается в североевропейских популяциях [11].

В последние годы были получены многочисленные данные, указывающие на то, что полиморфизмы генов эксцизионной репарации ДНК способны модулировать предрасположенность к повышенной чувствительности к воздействию УФ-излучения и, как одно из следствий, влиянию на процесс синтеза меланина [12].

Все чаще высказываются предположения о важной роли окислительного стресса и системы репарации ДНК в меланогенезе [13]. Снижение активности системы репарации ДНК может способствовать развитию патологических очагов пигментации.

Одним из важнейших механизмов защиты кожи от УФ-излучения является система репарации повреждений ДНК и сохранение ее стабильности в процессе репликации. В некоторых исследованиях показано, что пониженная способность к репарации ДНК является фактором, предрасполагающим к развитию различных патологических состояний кожи, в том числе гиперпигментации. Результаты исследований свидетельствуют о том, что УФ-излучение способствует возникновению реактивных форм кислорода и вторичных продуктов, повреждающих геномную ДНК. Вследствие этого происходит появление мутаций в кодирующих и регуляторных последовательностях ДНК генов. Предполагается, что пациенты, кожа которых обладает повышенной чувствительностью к УФ-излучению, имеют сниженную способность к репарации ДНК [14].

В последнее время стали появляться сообщения о полиморфных вариантах генов, участвующих в развитии гиперпигментации: MMP1, XRCC1, HFE, GSTT [15].

Ген MMP1 — под действием УФ-излучения возникает резкое увеличение экспрессии данного гена, что приводит к повышению активности ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс. Следствием этого является деградация коллагена и эластина, а также частичное разрушение базальной мембраны, способствующее проникновению меланоцитов и меланина в дерму, что может приводить к возникновению стойкой пигментации, трудно поддающейся терапии [16].

Ген XRCC1 - ген репарации ДНК. Игрет важную роль в поддержании стабильности ДНК в процессе репликации. При снижении активности данного гена способность к нейтрализации воздействия УФ-излучения снижена или отсутствует, что приводит к накоплению повреждений в ДНК, а также к патологической пигментации [17].

Ген HFE, ассоциированный с наследственным гемохроматозом. Полиморфизм данного гена характеризуется избыточным поглощением железа слизистой желудочно-кишечного тракта, что опосредованно может приводить к возникновению гиперпигментации. Дефект данного гена широко распространен в северных европейских популяциях [18].

Ген GSTT кодирует аминокислотную последовательность фермента глутатион-S-трансферазы, которая играет существенную роль в инактивации электрофильных органических веществ. В случае дефекта или отсутствия гена GSTT фермент не образуется, в результате чего способность организма к нейтрализации токсичных соединений и коррекции оксидативного стресса значительно снижается. Данное генетическое нарушение может являться патогенетической основой для возникновения гиперпигментации [19].

Таким образом, поиск и идентификация генов, ассоциированных с неопухолевыми меланиновыми гиперпигментациями, могут служить маркером их развития. Результаты подобных генетических исследований могут представлять ценность для прогнозирования риска возникновения гиперпигментации и профилактики ее возникновения, а также выявления причины торпидности к проводимому лечению. Это и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 68 пациентов с гиперпигментацией: 24 пациентам (36,8%) был поставлен диагноз поствоспалительная гиперпигментация, 22 пациентам (31,5%) — солнечное лентиго, 22 (31,5%) — мелазма.

Все пациенты в зависимости от поставленного диагноза были распределены на 3 группы: группа А — 22 пациента с диагнозом мелазма; группа В — 24 пациента с диагнозом поствоспалительная гиперпигментация; группа С — 22 пациента с диагнозом солнечное лентиго. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев.

У всех пациентов был проведен буккальный соскоб стерильными ватными палочками для взятия материала на исследование. Всем пациентам был проведен генетический анализ полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT.

Оценка результатов исследования проводилась по трехбалльному шифру:

1 - гомозигота частый аллель (норма/норма), что соответствует отсутствию повышенного риска развития исследуемого признака (риск «среднепопуляционный»);

2 - гетерозигота (норма/мутация), что соответствует умеренному риску развития исследуемого признака;

3 - гомозигота редкий аллель (мутация/мутация), что соответствует значительному риску развития исследуемого признака (ген в отношении данного признака является фактором риска возникновения заболевания).

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ полиморфизмов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT выявил статистически значимые различия в распределении аллелей между тремя группами пациентов (см. рисунок).

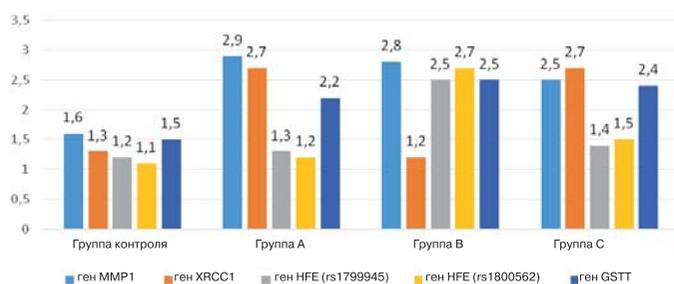


Рисунок. Среднее значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с меланиновыми гиперпигментациями неопухолевого характера различного генеза.

У пациентов группы А среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило $2,9 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена XRCC1 – $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1799945) – $1,3 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1800562) – $1,2 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена GSTT – $2,2 \pm 0,1$ ($p < 0,01$).

У пациентов группы В среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило $2,8 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена XRCC1 – $1,2 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1799945) – $2,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1800562) – $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена GSTT – $2,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$).

У пациентов группы С среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило $2,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена XRCC1 – $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1799945) – $1,4 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена HFE (rs1800562) – $1,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена GSTT – $2,4 \pm 0,1$ ($p < 0,01$).

Таким образом, у пациентов с мелазмой отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, при этом шифр аллелей генов HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) оказался в пределах средних значений. У пациентов с поствоспалительной пигментацией выявлено высокое значение шифра аллелей генов MMP1, HFE

(rs1799945) и HFE (rs1800562), GSTT, в то же время шифр аллеля гена XRCC1 показал средние значения. У пациентов с солнечным лентиго обнаружено высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, при этом шифр аллелей генов HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) оказался в пределах средних значений.

Заключение

В данном исследовании были проведены сравнительный анализ и изучение полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с различными видами гиперпигментаций, при этом были получены аналогичные результаты при таких видах гиперпигментации, как мелазма и солнечное лентиго. Данные генетического исследования будут способствовать более точному определению тактики терапии и прогнозированию ее эффективности.

Литература

1. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Стрелкович Т.И. Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухолевых гиперпигментаций кожи. *Пластическая хирургия и косметология*. 2014; 1: 105–110 [Kruglova L.S., Sten'ko A.G., Strelkovy T.I. Etiology, pathogenesis, classification, and current treatment options for non-neoplastic hyperpigmentation of the skin. *Plastic surgery and cosmetology*. 2014; 1: 105–110].
2. Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (часть 1). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20 (3): 178–183 [Ikonnikova E.V., Kruglova L.S. Hyperpigmentation of the skin: modern views on etiology and pathogenesis (part 1). *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2017; 20 (3): 178–183].
3. Круглова Л.С., Иконникова Е.В., Стенько А.Г. Применение топической и лазерной терапии в коррекции меланиновых гиперпигментаций кожи. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 8: 27–29 [Kruglova L.S., Ikonnikova E.V., Sten'ko A.G. the Use of topical and laser therapy in the correction of melanin hyperpigmentation of the skin. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2017; 8: 27–29].
4. Lee A.Y. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment. Cell. Melanoma. Res*. 2015; 28(6): 648–660.
5. Kim E.H., Kim Y.C., Lee E.S., Kang H.Y. The vascular characteristics of melasma. *J. Dermatol. Sci*. 2007; 46: 111–116.
6. Hasegawa K., Fujiwara R., Sato K. et al. Increased blood flow and vasculature in solar lentigo. *J. Dermatol*. 2016; 43(10): 1209–1213.
7. Yano K., Kadoya K., Kajiya K. et al. Ultraviolet B irradiation of human skin induces an angiogenic switch that is mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor

and by downregulation of thrombospondin-1. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152: 115–121.

8. Sulem P., Gudbjartsson D.F., Stacey S.N. et al. Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nat. Genet.* 2007; 39: 1443–1452.

9. Han J., Kraft P., Nan H. et al. A genome-wide association study identifies novel alleles associated with hair color and skin pigmentation. *PLoS Genet.* 2008; 4: e1000074.

10. Rees J.L. The melanocortin 1 receptor (MC1R): more than just red hair. *Pigment. Cell. Res.* 2000; 13: 135–140.

11. John P.R., Makova K., Li W.H., Jenkins T., Ramsay M. DNA polymorphism and selection at the melanocortin-1 receptor gene in normally pigmented southern African individuals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 994: 299–306.

12. Kwon S.H., Hwang Y.J., Lee S.K., Park K.C. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(6): 824.

13. Kang S.Y., Lee K.G.. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 associated with basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin in a Korean population. *Cancer Sci.* 2007; 98(5): 716–720.

14. Nelson H.H., Kelsey K.T. The XRCC1 Arg399Gln polymorphism, sunburn, and non-melanoma skin cancer: evidence of gene-environment interaction. *Cancer Res.* 2002; 62(1): 152–155.

15. Иконникова Е.В. Полиморфные варианты генов (MMP1, XRCC1, BLM, HFE(2), GSTT) – предикто-

ры гиперпигментации? Материалы VII Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов. М., 2017. С. 85 [Иконникова Е. В. Polymorphic variants of genes (MMP1, XRCC1, BLM, HFE(2), GSTT) – predictors of hyperpigmentation? Proceedings of the VII Interregional forum of dermatovenerologists and cosmetologists. М., 2017. P. 85.]

16. Bastonini E., Kovacs D., Picardo M. Skin Pigmentation and Pigmentary Disorders: Focus on Epidermal/Dermal Cross-Talk. *Ann. Dermatol.* 2016; 28(3): 279–289.

17. Jiang H., Xu W., Zhang F. Quantitative assessment of the association between XRCC1 Arg399Gln and Arg194Trp polymorphisms and risk of cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2016; 26(3): 290–299.

18. Mehta K.J., Farnaud S., Patel V.B. HFE mRNA expression is responsive to intracellular and extracellular iron loading: short communication. *Mol. Biol. Rep.* 2017; 44(5): 399–403.

19. Matic M., Pekmezovic T., Djukic T. GSTA1, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 polymorphisms and susceptibility to smoking-related bladder cancer: a case-control study. *Urol. Oncol.* 2013; 31(7): 1184–1192.

Для корреспонденции/Corresponding author

Иконникова Евгения Владимировна/Ikonnikova Eugenia

evikonnikova@bk.ru

Разработка индекса оценки степени тяжести ониходистрофии

А.А. Шахнович, Н.Б. Корчажкина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

The development of a onychodystrophy severity index

A.A. Shakhnovich, N.B. Korchazhkina

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Актуальность. Одной из наиболее частых причин обращаемости в дерматологические учреждения является изменение ногтевых пластинок. Патологический процесс, происходящий в ногтевых пластинах, валиках и ногтевом ложе при дерматологических заболеваниях, является составляющей единого симптомокомплекса или может быть предиктором развития дерматоза. На сегодняшний день универсального индекса оценки степени тяжести ониходистрофии не существует. В статье проведен анализ наиболее часто встречающихся в научных публикациях индексов оценки тяжести поражения ногтевых пластинок, и показано, что большинство из них являются весьма трудоемкими и сложными, что ограничивает их широкое использование в рутинной клинической практике. **Материал и методы.** В настоящей работе приняли участие 14 врачей-исследователей, которые оценивали снимки, сделанные на камере Nikon 1, камере J1 со стандартным объективом 1 NIKKOR 10-30 VR. Используются фотографии кистей 140 пациентов: 35 - с онихомикозами, 35 - с псориатической ониходистрофией, 25 - с экземой, 23 - с красным плоским лишаем, 22 - с посттравматической ониходистрофией. Оценивали состояние ногтевых пластин с помощью разработанного индекса (Onychosis Severity Index, OSI). Основные критерии оценки: толщина, цвет, форма по 3-балльной шкале. Максимальное количество баллов на одном пальце 10, на одной конечности - 50, на двух - 100. **Результаты исследования.** Приведены результаты оценки степени тяжести ониходистрофий при псориазе, экземе, красном плоском лишае, онихомикозе, посттравматических ониходистрофиях. Погрешность составила в среднем 12,3% ($p < 0,005$), при итоговом подсчете баллов по каждому отдельному случаю расхождений в оценке степени (легкая, средняя или тяжелая) не было. Это указывает на то, что субъективность оценки незначительна и данный индекс может применяться при различных нозологиях. **Выводы.** Представлены результаты по разработке нового индекса степени тяжести ониходистрофии, который достаточно прост в использовании и применим к различным нозологиям.

Ключевые слова: ониходистрофия, индекс степени тяжести ониходистрофии, OSI, система оценки, псориаз, экзема, онихомикоз, красный плоский лишай, посттравматическая ониходистрофия.

Abstract

Relevance. One of the most frequent causes of visits to dermatological centers is the change of the nail plates. The pathological process occurring in the nail beds, cushions and nail in dermatological disorders is a component of a single symptom or may be a predictor of the development of the dermatosis. So far, there is no any comprehensive onychodystrophy severity index. The article analyses the most common indices found in scientific publications to assess the severity of lesions of the nail plate, and it is shown that most of them are very time-consuming and complex, limiting their widespread use in routine clinical practice. **Material and methods.** A study was conducted with the participation of 14 doctors-researchers who evaluated the images taken on the camera Nikon 1 J1 camera with standard lens 1 NIKKOR VR 10-30. Doctors analyzed 140 photos of patients' hands: 35 with onychomycosis, 35 - psoriatic onychodystrophy, 25 - with eczema, 23 - with lichen planus, 22 - with post-traumatic onychodystrophy. Assessed the condition of the nail plate with the help of the developed index (Onychosis Severity Index, OSI). The main evaluation criteria are: thickness, color, shape, 3-point scale. The maximum number of points on one finger 10, on one arm - 50, on two arms - 100 points. **The results of the study.** The results of assessment onychodystrophy severity index in psoriasis, eczema, lichen planus, onychomycosis, trauma-induced onychodystrophy are disclosed. The final scoring for each individual case differences in the assessment degree (light, medium or heavy) hasn't shown any discrepancy, the average margin of error was 12.3%. This indicates that the subjectivity of the assessment is negligible and this index can be used in different nosologies. **Conclusions.** The new onychodystrophy severity index is developed, it is quite easy to use and is applicable to various diseases, which makes it an accessible tool for use in the daily practice.

Key words: onychodystrophy, onychodystrophy severity index, system of assessment, psoriasis, eczema, onychomycosis, lichen acuminatus, posttraumatic onychosis.

Очень часто в дерматологические учреждения обращаются пациенты с жалобами на изменения ногтевых пластинок. Почти в 60% случаев удается установить инфекционную природу заболевания — грибковую или бактериальную. В остальных случаях речь идет о неинфекционных ониходистрофи-

ях, причины возникновения которых чрезвычайно разнообразны. Изменения ногтей могут возникать в результате заболеваний внутренних органов, инфекционных, нервно-психических, эндокринных и других системных болезней, могут быть результатом пороков развития или наследственной патологи-

Таблица расчета NAPSI для каждой кисти и стопы

Патологические клинические признаки	1-й палец, баллы	2-й палец, баллы	3-й палец, баллы	4-й палец, баллы	5-й палец, баллы	Суммарное количество баллов
Продольные, поперечные борозды	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-20
Расслаивание ногтевой пластинки по свободному краю	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-20
Точечные углубления	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-20
Онихолизис, онихомадезис	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-20
Белые пятна (лейконихия)	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-20
Утолщение, увеличение, искривление ногтевой пластинки	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-20
Истончение, размягчение ногтевой пластинки, ложкообразные ногти	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-20
Индекс NAPSI, баллы						0-80

ей, следствием бытовых травм и профессиональными заболеваниями, но наиболее распространенной причиной неинфекционных ониходистрофий являются дерматозы (псориаз, экзема, красный плоский лишай и др.) [1-3].

Патологический процесс, происходящий в ногтевых пластинках, валиках и ногтевом ложе при дерматологических заболеваниях, является составляющей единого симптомокомплекса или может быть предиктором развития дерматоза [1, 2]. Однако на сегодняшний день «золотого стандарта» в оценке степени тяжести ониходистрофии не существует. Более того, выраженность ониходистрофий в повседневной практике клинициста или не учитывается, или оценивается в исключительных случаях, в основном при псориазе, чаще с использованием индекса NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Данный индекс предложен Phoebe Rich, Richard K. Scher как числовой, воспроизводимый, объективный инструмент для оценки степени тяжести псориазической ониходистрофии [4]. Ногтевая пластинка визуально разделяется центральной продольной и поперечной линиями на 4 равных сектора, в каждом из которых степень выраженности патологического признака оценивается от 0 до 4 баллов, следовательно, суммарное значение для всех ногтей на пальцах одной руки находится в пределах 0-80 баллов (табл. 1).

Соответствие по балльной системе: 0 - нет патологических признаков; 1 - присутствует на 1/4 ногтя; 2 присутствует на 2/4 ногтя; 3 - присутствует на 3/4 ногтя; 4-присутствует на 4/4 ногтя. Для подсчета индекса NAPSI для каждой конечности (правая, левая кисть, правая, левая стопа) использовалась следующая форма записи, представленная в таблице. Чем больше показатель, тем более тяжелое течение патологического процесса. Индекс NAPSI до 20

баллов указывал на легкое течение процесса, от 20 до 40 баллов – на среднюю тяжесть процесса и более 40 – на тяжелое течение патологического процесса при оценке патологических изменений на 1 конечности.

Помимо этого широко известного и валидного индекса, в литературе описаны и другие, отличающиеся выбором симптомов и типом их оценки. У всех есть свои особенности, преимущества и недостатки. Например, в некоторых исследованиях можно встретить применение модифицированного NAPSI - mNAPSI. Как и оригинальный NAPSI, модифицированный mNAPSI учитывает степень выраженности симптомов без разделения ногтевой пластинки на квадраты, так как патологические изменения часто бывают асимметричны, к тому же если у пациента тяжелое поражение ногтей, но только на половине ногтевой пластинки, то индекс не отражает реальную степень тяжести. Также в индекс были добавлены дополнительные критерии: точечные углубления, крошение и онихолизис, которые оцениваются от 0–3 баллов в зависимости от процента поражения ногтевой пластинки. Другие признаки, присутствующие в оригинальном NAPSI, – кровоизлияния у основания ногтя, лейконихия, красные пятна в лунке, изменения по типу масляного пятна и гиперкератоз ногтевого ложа – при наличии оцениваются в mNAPSI в 1 балл. Дисхромия по типу масляного пятна является очень важной особенностью псориаза ногтей и в основе ее появления лежит тот же самый патологический процесс, что и при онихолизисе. Поэтому их оценивают совместно. Диапазон возможных оценок при использовании mNAPSI 0–14 баллов для каждого ногтя или 0–140 баллов для 10 ногтей [5].

По аналогии с вышеописанными индексами составлены и некоторые другие системы оценки:

Индексы оценки степени тяжести при ониходистрофии

Симптом	NAPSI	Modified NAPSI	Target NAPSI	Baran	Cannavò et al.	PNSS	NAS
Точечные углубления	+*	+■	+≠	+■	+	+*	+§
Лейконихия	+*	+*	+≠	-	-	-	-
Красные точки в лунке	+*	+*	+≠	-	-	-	-
Крошение	+*	+§	+≠	-	+≠	+*	-
Онихолизис	+*	+§	+≠	+§	+≠	+*	+§
Геморрагии	+*	+*	+≠				
Симптом масляного пятна	+*	+§	+≠	-	+≠	-	+§
Подногтевой гиперкератоз	+*	+*	+≠	+°	+≠	+*	+°
Линии Бо	-	-	-	+Ω	-	-	-

Примечание: Симптомы оцениваемые (+) и не оцениваемые (-).

* Симптомы, оцениваемые при наличии 1 балл, при отсутствии 0.

≠ Симптомы, оцениваемые по степени тяжести, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая степень.

§ Симптомы, оцениваемые по проценту площади поражения.

■ Симптомы, оцениваемые количественно (1=1-10, 2=11-49, 3=>50 в mNAPSI и 1=<10, 2=10-20, 3=>20 Baran).

° Симптомы, оцениваемые по толщине (в мм).

Ω количественно оцениваются линии Бо (1=1, 2= 2-3, 3= > 3).

Nail Area Severity (NAS), Psoriasis Nail Severity Score (PNSS), система, разработанная R.L. Baran, система, разработанная Cannavò и соавт., Nail Area and Severity (NAS); Psoriasis Nail Severity Score (PNSS). Симптомы, учитываемые при расчете индексов, указаны в табл. 2 [6-9].

В университете Радбуд Неймеген (Нидерланды) с марта 2011 г. по декабрь 2012 г. проведено исследование, в котором сравнили 7 оценочных шкал степени тяжести ониходистрофий и изучили их валидность по степени корреляции с дерматологическим индексом качества жизни (DLQI), индексом качества жизни при псориазической ониходистрофии (NPQ10)), индексом распространенности процесса (Self-Administered Psoriasis Area and Severity Index - SAPASI), индексом глобальной оценки эффектив-

ности терапии (Physician Global Assessment - PGA). Некоторые из индексов применимы только к псориазу ногтей, некоторые – и к ониходистрофиям в целом. На основе исследований был разработан индекс, специфичный для псориазической ониходистрофии, – N-NAIL (The Nijmegen-Nail Psoriasis Activity Index Tool.). При его разработке было решено исключить такие симптомы, как красные пятна в лунке, из оценочной системы, поскольку они мало влияют на клиническую картину, лейконихия, потому что она часто встречается у здорового населения. Среди симптомов, коррелирующих с Physician Global Assessment (PGA), были онихолизис, точечные углубления и подногтевой гиперкератоз. Кроме того, изменения цвета по типу масляного пятна и онихолизис - результаты паракератоза в ногтевом

Таблица 3

Расчет индекса степени тяжести процесса при ониходистрофии Onychosis Severity Index (OSI)

Патологические клинические признаки	1-й палец, баллы	2-й палец, баллы	3-й палец, баллы	4-й палец, баллы	5-й палец, баллы
Изменение толщины ногтевой пластинки: утолщение или истончение	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3
Изменение цвета или пятна	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3
Нарушение формы и целостности: искривления, борозды углубления, расслаивание, трещины	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3
Отсутствие ногтя или полное его отслоение: анонихия или онихоптоз. В этом случае другие признаки не учитываются	10	10	10	10	10

Примечание: 0 баллов - изменений нет, 1 балл - умеренные или поражено менее 1/3 пластинки, 2 балла - выраженные изменения или поражено более 1/3, но менее 2/3 площади ногтевой пластинки, 3 балла - очень выраженные изменения, поражены более 2/3 площади или даже вся пластинка. Максимальное количество баллов на одном пальце 10, на одной кисти 50, на двух - 100. Аналогичный расчет производится относительно ногтевых пластинок стоп.

ложе – были объединены в один общий критерий. Наконец, было решено включать линии Бо в систему оценки. Недавнее исследование показало, что распространенность этого симптома при псориазе ногтей намного выше, чем у населения в целом, и иногда они определяют значительную степень клинической картины [10]. Индекс N-NAIL рассчитывается по 5 критериям: онихолизис/симптом масляного пятна: 0 – отсутствует, 1 – 0-25%, 2 – 25-50%, 3 – > 50%; точечные углубления (симптом наперстка): 0 – отсутствует, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая степень; окрашивание ногтевой пластинки: 0 – отсутствует, 1 – легкое, 2 – умеренное, 3 – тяжелое; линии Бо: 0 = отсутствует, 1 = 1 линия, 2 = 2 линии, 3 = ≥ 3 линий Бо; подногтевой гиперкератоз 0 = отсутствует, 1 = 1 мм, 2 = 2 мм, 3 = ≥ 3 мм.

Разумеется, исследователь может выбрать любую из оценочных систем, однако, для повседневной работы клинициста проведение столь кропотливой оценки и сложный, занимающий достаточно времени подсчет баллов не всегда приемлемы, что делает актуальным вопрос разработки новых оценочных шкал, более пригодных для рутинной клинической практики.

Материалы и методы

В настоящей работе приняли участие 14 врачей-исследователей, которые оценивали снимки, сделанные на камере Nikon 1, камере J1 со стандартным объективом 1 NIKKOR 10-30 VR. Использованы фотографии кистей 140 пациентов: 35 - с онихомикозами, 35 - с псориатической ониходистрофией, 25 - с экземой, 23 - с красным плоским лишаем, 22 - с посттравматической ониходистрофией. Оценивали состояние ногтевых пластинок с помощью разработанного индекса степени тяжести процесса при ониходистрофии - Onychosis Severity Index (OSI).

Основные критерии оценки: толщина, цвет, форма. Конечно, такая оценка лишена избирательности в отношении специфических симптомов, в то же время для врача любой квалификации не составит труда оценить наличие и динамику патологического процесса, к тому же сам пациент в силах оценить эти три простые категории.

Так как скорость роста ногтей на кистях и стопах различается, то при оценке динамики восстановления роста ногтевой пластинки для большей объективности индекс стоп и индекс кистей следует сравнивать отдельно, не суммируя. Интерпретация индекса: патологические изменения оцениваются как легкая степень, если показатель составляет менее 9 баллов на 1 кисти и/или до 19 баллов на двух кистях (стопах), как средняя степень при показателе от 10 до 19 баллов на 1 конечности и/или от 20 до 39 на обеих, тяжелая степень при количестве баллов бо-

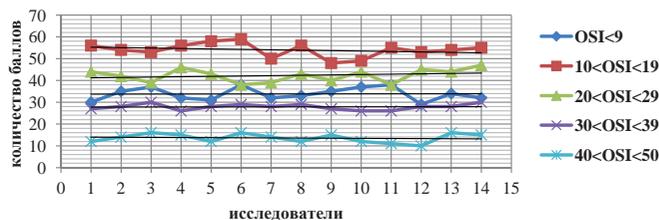


Рис. 1. Оценка врачами-исследователями индекса тяжести ониходистрофии Onychosis Severity Index (баллы, $p < 0.05$) при псориатической ониходистрофии по группе пациентов в целом (локализация 2 кисти).

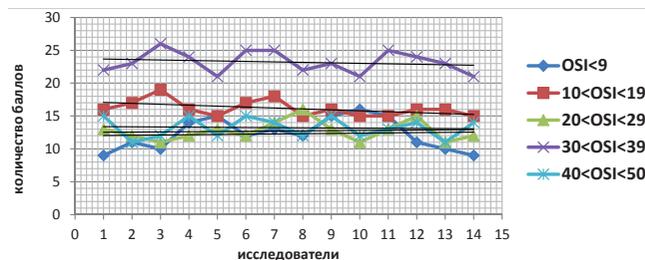


Рис. 2. Оценка врачами-исследователями индекса тяжести ониходистрофии Onychosis Severity Index (баллы, $p < 0.05$) при онихомикозе по группе пациентов в целом (локализация 2 стопы).

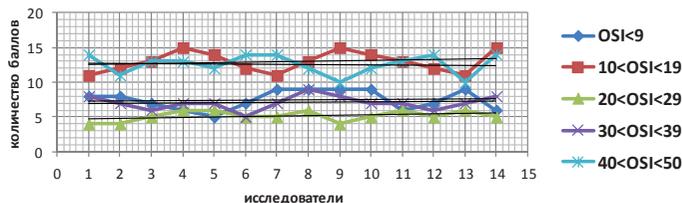


Рис. 3. Оценка врачами-исследователями индекса тяжести ониходистрофии Onychosis Severity Index (баллы, $p < 0.05$) у больных экземой по группе пациентов в целом (локализация 2 кисти).

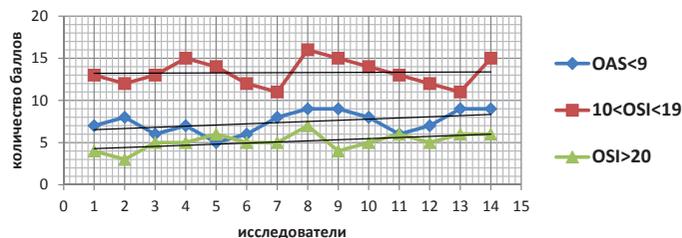


Рис. 4. Оценка врачами-исследователями индекса тяжести ониходистрофии Onychosis Severity Index (баллы, $p < 0.05$) у больных красным плоским лишаем по группе пациентов в целом (локализация 2 кисти).

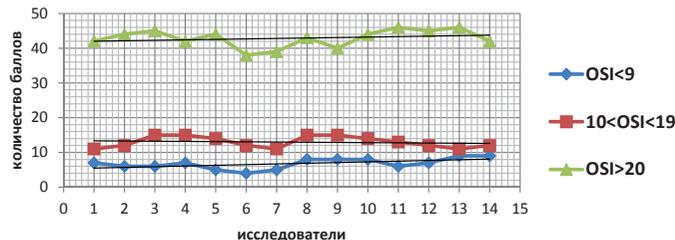


Рис. 5. Оценка врачами-исследователями индекса тяжести ониходистрофии Onychosis Severity Index (баллы, $p < 0.05$) у больных с посттравматической ониходистрофией по группе пациентов в целом (локализация 2 стопы).

лее 20 на 1 кисти и / или более 40 баллов на обеих кистях (стопах).

Далее мы сравнили разброс подсчитанных баллов и степени тяжести для каждого отдельного пациента и по группе, чтобы определить, насколько субъективность оценки может влиять на полученные результаты. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Стьюдента (Student's t test), значение $p < 0.05$ было принято как статистически значимое.

Результаты исследования

Результаты оценки степени тяжести ониходистрофии при различной патологии представлены на рис. 1-5.

Погрешность составила в среднем 12,3% ($p < 0,05$), при итоговом подсчете баллов по каждому отдельному случаю расхождений в оценке степени (легкая, средняя или тяжелая) не было. Это указывает на то, что субъективность оценки незначительна и данный индекс может применяться при различных нозологиях.

Заключение

Разработан новый индекс для оценки степени тяжести ониходистрофии Onychosis Severity Index, простой в использовании, применимый к различным нозологиям и достаточно объективный, что делает его доступным инструментом для повседневной практики клинициста. В настоящее время проводится сравнительная оценка и изучается корреляционная связь данного индекса с валидизированным индексом NAPSI.

Литература

1. Kathryn P. Traves, James S. Studdiford. *Evaluation of Nail Abnormalities. Am. Fam. Physician. 2012; 85(8): 779-787.*
2. Цыкин А.А., Круглова Л.С., Курбатова И.В., Жукова О.В. *К вопросу о профилактических мероприятиях при они-*

хомикозах. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 5: 54-58 [Tsykin A.A., Kruglova L.S., Kurbatov I.V., Zhukova O.V. To the question about preventive measures in onychomycosis. Clinical dermatology and venerology. 2014; 5: 54-58.]

3. Phoebe Rich. *An Atlas of Diseases of the nail. The Parthenon Publishing Group Inc. USA, 2005.*

4. Phoebe Rich, Richard K. Scher. *Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 49: 206-212.*

5. Cassell S.E., Bieber J.D., Rich P. et al. *The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. J. Rheumatol. 2007; 34: 123.*

6. de Jong E.M., Menke H.E., van Praag M.C. et al. *Dystrophic psoriatic finger nail treated with 1% 5-fluorouracil in a nail penetration-enhancing vehicle: a double-blind study. Dermatology. 1999; 199: 313-318.*

7. Jones S.M., Armas J.B., Cohen M.G. et al. *Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. Br. J. Rheumatol. 1994; 33: 834-839.*

8. Baran R.L. *A nail psoriasis severity index. Br. J. Dermatol. 2004; 150: 568-569.*

9. Cannavo S.P., Guarneri F., Vaccaro M. et al. *Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: a prospective, randomized placebo-controlled study. Dermatology. 2003; 206: 153-156.*

10. Klaassen K.M., van de Kerkhof P.C., Bastiaens M.T. et al. *Scoring nail psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol. 2014; 70(6): 1061-1066.*

Для корреспонденции/Corresponding author
Шахнович Анна Александровна/Shachnovich Anna
shakhnovichaa@mail.ru

Сравнительная характеристика показателей оксидативного стресса у больных псориазом с различной степенью тяжести процесса и метаболическим синдромом

Е.В. Донцова, Л.А. Новикова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Воронеж

Comparative indicators` characteristic of oxidative stress in patients with psoriasis of varying severity and metabolic syndrome

E.V. Dontsova, L.A. Novikova

Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

Аннотация

Актуальность. Отсутствие единого мнения о причинах возникновения и закономерностях течения псориаза делают актуальной проблему изучения звеньев патогенеза этого дерматоза, что может позволить в дальнейшем разработать новые патогенетические методы терапии. Результаты исследования состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при псориазе часто противоречивы, что делает актуальными исследования не только по изучению процессов свободно-радикального окисления при псориазе, но и выявлению корреляции степени тяжести и коморбидной патологии. **Материал и методы.** В статье приведены данные исследования общей окислительной способности сыворотки крови, окисленных липопротеинов низкой плотности, общей антиоксидантной активности сыворотки крови, супероксиддисмутазы у пациентов с распространенной формой псориаза: 312 больных с диагностическими критериями метаболического синдрома (МС), 60 пациентов без проявлений МС. Группу сравнения составили пациенты с ограниченным псориазом (n=60), контрольную группу - здоровые лица (n=50). **Результаты исследования.** Показана статистически достоверная связь между степенью распространенности псориаза, наличием метаболического синдрома и выраженностью оксидативных нарушений. **Вывод.** Полученные данные подтверждают значимость нарушений перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при тяжелых формах псориаза у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, общая окислительная и антиоксидантная способность сыворотки крови, окисленные липопротеины низкой плотности, супероксиддисмутаза.

Abstract

Relevance. The lack of consensus on the causes and patterns of psoriasis makes the problem of studying the pathogenesis of this dermatosis relevant, which may allow developing new methods of pathogenetic therapy in the future. The results of the study of the lipid peroxidation state and antioxidant protection in psoriasis are often contradictory, which makes it relevant to study not only the investigation of the processes of free radical oxidation in psoriasis, but identifying the correlation of severity and comorbid pathology. **Material and methods.** The article presents research data of the total oxidizing capacity of blood serum, oxidized low density lipoprotein, total antioxidant activity of serum superoxide dismutase in patients with common form of psoriasis: 312 patients with diagnostic criteria of metabolic syndrome (Mets), 60 patients without manifestations of MS. The comparison group consisted of patients with limited psoriasis (n=60), control group - healthy individuals (n=50). **The results of the study.** The study reported a statistically significant relationship between the prevalence of psoriasis, presence of metabolic syndrome and the severity of oxidative impairment. **Conclusions.** These data confirm the importance of disorders of lipid peroxidation and antioxidant system in severe forms of psoriasis in patients with metabolic syndrome.

Key words: psoriasis, metabolic syndrome, general oxidative and antioxidant abilities of blood serum, oxidized lipoproteins of low density, superoxide dismutase.

Псориаз является одним из наиболее распространенных хронических дерматозов мультифакториальной природы, характеризующихся усилением пролиферативной активности кератиноцитов [1]. В настоящее время патогенез псориаза по-прежнему остается темой многочисленных научных исследований. На основании современных данных установлено, что при псориазе важную роль играют нарушения в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты организма [2, 3]. Однако, несмотря на ве-

роятную патогенетическую роль усиления активности ПОЛ при псориазе, сведения в литературе об изменении свободно-радикального окисления у больных при различных формах заболевания, стадиях процесса неоднозначны, а порой даже противоречивы. Кроме того, в изученной литературе отсутствует исчерпывающая информация о состоянии отдельных компонентов системы ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) при псориазе с учетом сопутствующих заболеваний, в частности метаболического синдрома (МС).

Материалы и методы

В исследование были включены 2 группы пациентов, страдающих распространенным псориазом: основная (Г₀), в которой было 312 больных с диагностическими критериями метаболического синдрома, и группа сравнения (Г_{с2}) – 60 пациентов без проявлений МС. Кроме того, проводился анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с ограниченным псориазом (Г_{с1}, *n*=60). Контрольной группой служили 50 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Интенсивность клинических проявлений псориаза оценивали по 3 симптомам: эритема/отек/папула, инфильтрация, шелушение [4]. Наличие у больных метаболического синдрома определяли на основе «Рекомендаций по ведению больных с метаболическим синдромом» Министерства здравоохранения РФ (2013) [5].

Определение общей окислительной способности сыворотки крови (ООС) проводили энзиматическим методом на анализаторе ИФА-ридер «Униплан» фирмы «Пикон» (Россия) с использованием реактивов фирмы Labor Diagnostika (Германия). Окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП-ок.) измеряли методом ИФА с помощью реактивов фирмы Biomedica (Германия). Общую антиоксидантную активность сыворотки крови (ОАА) измеряли на анализаторе ИФА-ридер «Униплан» фирмы «Пикон» (Россия) с помощью реактивов фирмы CanAg Diagnostics AB (Швеция). Супероксиддисмутазу (СОД) (Cu/Zn-форма) определяли на анализаторе ИФА-ридер «Униплан» фирмы «Пикон» (Россия) с использованием реактивов фирмы Bender MedSystem (Австрия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что значение такого интегрального показателя оксидативного потенциала, как общая окислительная активность сыворотки крови, у пациентов с ограниченным псориазом достоверно превышало его уровень в контрольной группе – $2,2 \pm 0,5$ мкмоль/л против $1,97 \pm 0,51$ мкмоль/л ($p=0,019$) (рис. 1). Как видно на рис. 1, в группе больных с распространенным псориазом, но без МС уровень ООС был более высоким – $3,5 \pm 0,41$ мкмоль/л ($p<0,001$), а у пациентов с распространенным псориазом и МС – самым высоким – $4,98 \pm 0,59$ мкмоль/л ($p<0,001$).

Повышенный окислительный потенциал у больных псориазом закономерно приводил к усиленной окислительной модификации липопротеинов низкой плотности. Как видно на рис. 2, в груп-

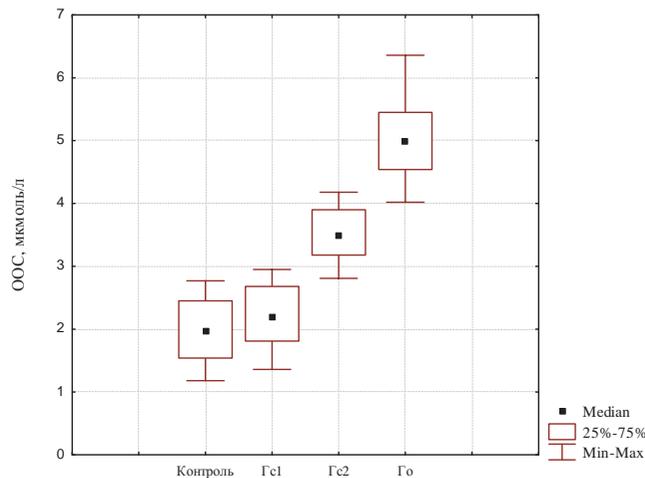


Рис. 1. Уровень общей окислительной способности крови у лиц сравниваемых групп.

Примечание: контроль - здоровые лица, группа сравнения 1 (Г_{с1}) - больные с ограниченным псориазом, группа сравнения 2 (Г_{с2}) - больные с распространенной формой псориаза без МС, основная группа (Г₀) - больные с распространенной формой псориаза и МС.

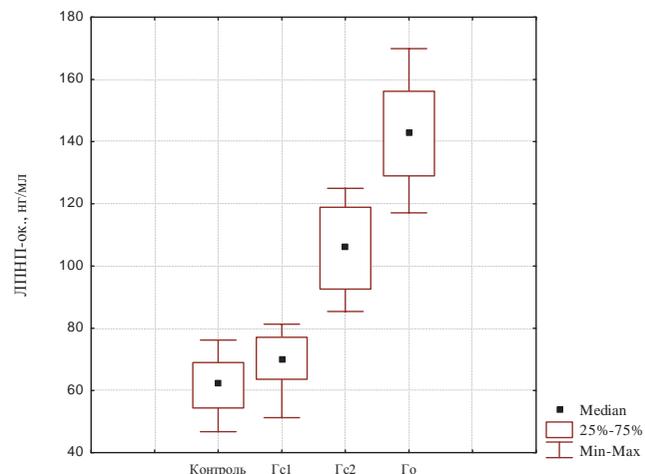


Рис. 2. Уровень ЛПНП-окисленных в крови у лиц сравниваемых групп.

пе пациентов с ограниченной формой псориаза уровень ЛПНП-ок. был выше, чем у здоровых лиц, – $70,0 \pm 8,3$ мкмоль/л против $62,2 \pm 8,9$ мкмоль/л ($p<0,001$). У больных с распространенным псориазом без признаков метаболического синдрома уровень ЛПНП-ок. был значительно выше, чем в контрольной группе, – $106,3 \pm 13,1$ мкмоль/л ($p<0,001$), а при наличии МС – самым высоким – $143,0 \pm 16,2$ мкмоль/л ($p<0,001$).

При анализе состояния антиоксидантной системы было отмечено (рис. 3), что у пациентов с ограниченной формой псориаза показатель общей антиоксидантной активности сыворотки крови статистически значимо не отличался от его значения в контрольной группе ($65,3 \pm 8,9$ мкмоль/л против $68,0 \pm 8,9$ мкмоль/л; $p=0,058$).

У пациентов с распространенным псориазом, но без МС уровень ОАА крови был значимо ниже – $40,9 \pm 6,4$ мкмоль/л ($p<0,001$), а при нали-

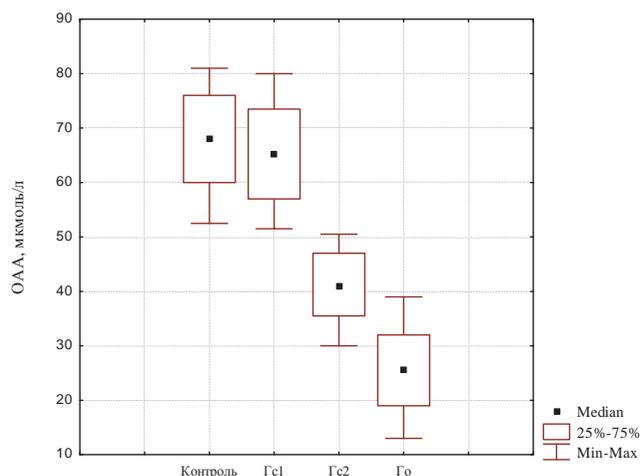


Рис. 3. Уровень общей антиоксидантной активности сыворотки крови у лиц сравниваемых групп.

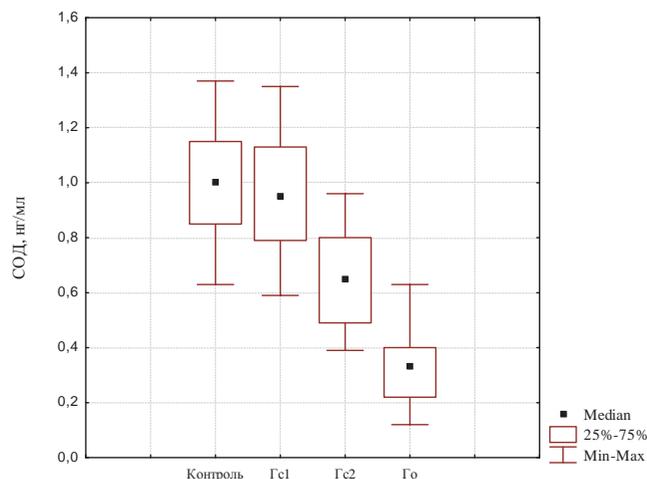


Рис. 4. Уровень супероксиддисмутазы крови у лиц сравниваемых групп.

чий признаков МС он оказался самым низким – $25,5 \pm 7,5$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

При оценке одного из важнейших компонентов антиоксидантной системы – фермента супероксиддисмутазы установлено (рис. 4), что уровень исследуемого фермента в крови пациентов с ограниченным псориазом значительно не отличался от данного показателя у здоровых лиц – $0,95 \pm 0,2$ нг/мл против $1,0 \pm 0,2$ нг/мл ($p > 0,05$).

У больных с распространенным псориазом без метаболического синдрома уровень СОД в крови был ниже – $0,65 \pm 0,17$ нг/мл ($p < 0,001$), а при наличии признаков МС зафиксировано его наименьшее значение – $0,33 \pm 0,13$ нг/мл ($p < 0,001$).

Отсутствие единого мнения о причинах возникновения и закономерностях течения псориаза делает актуальной проблему изучения звеньев патогенеза этого дерматоза, что может позволить в дальнейшем разработать новые патогенетические методы терапии.

Результаты исследования состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при псориазе часто противоречивы [6, 7]. Так, по данным ряда исследователей, у больных псориазом отмечается активация процессов свободно-радикального окисления: повышение концентрации малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК), гидроперекиси липидов, увеличение концентрации церулоплазмينا, ферментативная недостаточность системы биоантиоксидантов и снижение α -токоферола [8, 9]. В прогрессирующей стадии псориаза многие авторы обнаружили повышение продуктов липопероксидации в плазме крови со снижением и приближением к физиологическому уровню в стадии ремиссии [10, 11], а также депрессию антиоксидантной системы [12]. На повышенную активность процессов перекисного окисления липидов

в фазе обострения заболевания указывают Т.Н. Трунина (1998), К. Vaz и соавт. (2003). С.А. Исаков и соавт. (2004) [13–15] также установили, что при рецидиве псориаза резко активируются процессы ПОЛ на фоне выраженного угнетения активности ферментов-антиоксидантов – супероксиддисмутазы и каталазы.

Показано, что активность процессов ПОЛ определяется формой и тяжестью течения псориаза [16–18]. Так, были зарегистрированы более высокие показатели ДК, МДА и активности гидролаз у больных распространенным экссудативным псориазом с тяжелым клиническим течением, в то время как у пациентов с легким течением псориаза концентрация в сыворотке крови ДК и МДА не отличалась от контрольных значений.

Проведенными нами исследованиями установлено, что у больных псориазом имеют место оксидативные нарушения, характеризующиеся активацией системы ПОЛ и угнетением антиоксидантной защиты. При этом активность процессов ПОЛ определяется тяжестью течения псориаза и сопутствующей коморбидностью. Так, были зарегистрированы более высокие показатели ООС, окисленных ЛПНП и более низкие уровни общей антиоксидантной активности сыворотки крови и супероксиддисмутазы у больных с распространенным псориазом и сопутствующим метаболическим синдромом по сравнению с таковыми у пациентов без признаков МС и пациентов с ограниченной формой псориаза.

Таким образом, для больных псориазом характерно усиление окислительного потенциала крови с повышением липидной пероксидации и снижением активности антиоксидантных систем, достигающих наибольшей степени при сочетании распространенности псориаза и метаболической коморбидности. Установленные у боль-

ных псориазом патологические сдвиги в функционировании системы, регулирующей процессы ПОЛ, имеют важное патогенетическое значение, поскольку результаты комплексного изучения активности прооксидантной и антиоксидантной систем крови могут быть использованы в качестве дополнительных критериев для оценки тяжести псориазического процесса и эффективности терапевтических мероприятий, а также для прогнозирования возникновения рецидивов заболевания.

Литература

1. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазическая болезнь. М.: МДВ, 2014: 264 [Potekaev N.N., Kruglova L.S. Psoriatic disease. Moscow: MDV, 2014: 264].
2. Позднякова Л.А., Ракита Д.Р. Особенности свободнорадикального статуса у больных псориазом. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2008; 2: 1-5 [Pozdnyakova L.A., Rakita D.R. Osobennosti svobodnoradikalnogo statusa u bolnyih psoriazom. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova. 2008; 2: 1-5].
3. Dashchuk A.M., Iakovleva E.V. Complex treatment of the pro- and antioxidant system disorders in patients with psoriasis. *Lik. Sprava*. 2003; 2: 60-63.
4. Мурашкин Н.Н., Кубанова А.А. Современные клинические особенности течения псориаза и псориазоформных состояний в детском возрасте. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 2: 38-43 [Murashkin, N. N., Kubanova A. A. Modern clinical features of psoriasis and psoriasiform States in children's age. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2011; 2: 38-43].
5. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2013: 42 [Rekomendatsii po vedeniyu bolnyih s metabolicheskim sindromom: klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravooohraneniya Rossiyskoy Federatsii. Moskva, 2013: 42].
6. Bobyntsev I. et al. The effect of acth-(4-7)-pgp peptide on lipid peroxidation in liver and activity of serum transaminases in rats under acute and chronic immobilization stress conditions. *Eksp. Klin. Farmakol*. 2015; 78(8): 18-21.
7. Presence of selected metabolic syndrome components in patients with psoriasis vulgaris. *Uczniak S. et al. Postepy Dermatol. Alergol*. 2016; 33(2): 114-119.
8. Росете-Пидаль Е. А., Круглова Л.С., Понич Е.С. et al. Терапия больных псориазом с сопутствующим мета-

болическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 8: 33-38 [Rosete-Pedal E.A., Kruglova L.S., Panich E.S. et al. Treatment of patients with psoriasis with concomitant metabolic syndrome drugs biological therapy: predictors of efficacy and potential risks. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2017; 8: 33-38].

9. Akhyani M. et al. The lipid profile in psoriasis: A controlled study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol*. 2007; 21: 1330-1332.
10. Relhan V. et al. Blood thiols and malondialdehyde levels in psoriasis. *J. Dermatol*. 2002; 29(7): 399-403.
11. Nemati H. et al. Antioxidant status in patients with psoriasis. *Cell Biochem. Funct*. 2014; 32(3): 268-273.
12. Bacchetti T. et al. Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis - α -inhibitor treatment. *Br. J. Dermatol*. 2013; 168(5): 984-989.
13. Трунина Т.Н. Липидный, пероксидный статус больных псориазом. *Лик. справа*. 1998; 3: 105-107 [Trunina T.N. Lipidnyiy, peroksidnyiy status bolnyih psoriazom. *Lik. sprava*. 1998; 3: 105-107].
14. Baz K. et al. Qxydant/antioxidant status in patient with psoriasis. *Yonsei Med. J*. 2003; 44(6): 987-990.
15. Николашина О.Е., Бакулев А.Л. О взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета при псориазе. Саратовский научно-медицинский журнал. 2015; 11(3): 421-423 [Nakolashina O. E., Bakulev A. L. On the relationship of innate and adaptive immunity in psoriasis. *Saratov scientific medical journal*. 2015; 11(3): 421-423].
16. Бакулев А.Л. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при поражениях опорно-двигательного аппарата при Болезни Рейтера. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003; 1: 69-70 [Bakulev A.L. lipid Peroxidation and antioxidant protection in patients with lesions of musculoskeletal system in Disease Reiter. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2003; 1: 69-70].
17. Gornicki A., Gutsze A. Erythrocyte membrane fluidity chandes in psoriasis: an EPR stady. *J. Dermatol. Sci*. 2001; 27(1): 27-30.
18. Russo P.A., P.A. Kusso, R. Ichef, A.J. Cooper Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas. J. Dermatol*. 2004; 45: 155-161.

Для корреспонденции/Corresponding author
Донцова Елена/ Dontsova Elena
ledn89@mail.ru

Gene expression in children with atopical dermatitis

Аннотация

Актуальность. Атопический дерматит (АтД) у детей сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости во всем мире. Этиология и патогенез дерматоза остаются до конца не изученными. В этом плане генетические исследования, направленные на изучение экспрессии генов при различной степени тяжести atopического дерматита, являются весьма актуальными, так как могут выявить прогностические предикторы тяжести процесса. **Материалы и методы.** В статье приводятся данные генетического анализа экспрессии генов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-18, ФНО α у 64 пациентов детского возраста с АтД. При анализе учитывалась степень тяжести патологического процесса и длительность заболевания. **Результаты исследования.** Была выявлена корреляционная связь между экспрессией генов ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО α и тяжестью течения АтД у детей. **Вывод.** Генотипирование у детей с АтД позволит прогнозировать тяжесть течения заболевания и назначать в более ранние сроки системную терапию, а также расширяет возможности вторичной профилактики дерматоза.

Ключевые слова: экспрессия генов, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-18, ФНО- α , atopический дерматит, детский возраст.

Abstract

Relevance. Atopic dermatitis (AD) in children retains its leading position in the morbidity structure throughout the world. The etiology and pathogenesis of dermatosis remain under-explored. In this regard, genetic studies aimed at studying the gene expression with varying degrees of severity of atopical dermatitis are very relevant, since they can be prognostic predictors of the process severity. **Material and methods.** The article gives genetic analysis in 64 pediatric population of the gene expression of IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, and TNF α . The analysis took into account the severity of the pathological process and the duration of the disease. **Results of the study.** Study reported a correlation between the expression of genes and the severity of the course of AD in children. **Conclusions.** Genotyping in children with AD makes it possible to predict the severity of the disease and to assign an earlier date systemic therapy; it also expands the possibilities of secondary prevention of dermatosis.

Key words: expression of genes, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, TNF α , atopical dermatitis, pediatric.

Атопический дерматит (АтД) является хроническим воспалительным заболеванием, вызванным сложным взаимодействием генетических, иммунных и экологических факторов [1]. Актуальность вопросов, связанных с этиологией, патогенезом, терапией и профилактикой обострений данного дерматоза как у детей, так и у взрослых, сохраняется, учитывая хроническое рецидивирующее течение, отягощенный семейный анамнез по бронхиальной астме, аллергическому риниту, конъюнктивиту, АтД или предрасположенность к избыточной выработке антител класса E (IgE) [2], при этом генетический полиморфизм, когда имеется несколько наследственных вариантов, является наиболее редким и встречается с частотой, превышающей частоту обратного мутирования [3,4].

Основными факторами формирования воспаления при АтД в пораженной коже являются цитокины, связанные с клетками Th2 (например, ИЛ-4 и ИЛ-13), хемокины, такие как TARC (тимус-регулируемый активацией хемокин) и эотаксин [5].

Среди Th2-хемокинов особого внимания заслуживают TARC / CCL17 и MDC / CCL22 [6]. Эти хемокины являются хемотаксическими для клеток Th2, экспрессирующих хемокиновый рецептор CCR4. Вышеописанные изменения характерны для острой стадии. А клетки Th1, продуцирующие IFN γ и ИЛ-12, как известно, доминируют в хроническом процессе [7]. Клетки Лангерганса и тучные клетки участвуют в воспалительном ответе путем экспрессии высокоаффинного IgE-рецептора (Fc ϵ RI), через который передается сигнал на эти самые клетки, что приводит к высвобождению гистамина, цитокинов и прочих медиаторов.

В медико-генетических исследованиях изучение генно-средовых взаимодействий представляет ценность по нескольким причинам. Во-первых, такой анализ позволяет получить оценки популяционного риска для генетических и средовых факторов; во-вторых, эти исследования выявляют более сильные ассоциации с факторами внешней среды у генетически предрасположенных индивидов, что

ложится в основу генотип-специфической профилактики заболеваний; в-третьих, изучение гено-средовых взаимодействий позволяет установить механизмы болезней, фокусируясь на генах, контролирующих определенные метаболические пути, и факторах внешней среды, непосредственно влияющих на эти пути.

Что касается генетических факторов, то недавно выявлены некоторые этиологические гены-кандидаты, связанные с атопическим дерматитом [8]. К настоящему времени основными генами-кандидатами являются: CTLA4, IL18, TLR9, CD14, CARD4, PNF11, TLR2, SCCE, MCC, IL4R, GM-CSF, TIM1, CARD15, GSTT1, SPINK5, эотаксин, TGFβ1, IL13, RANTES, IL4 и FcεRIβ. Также сообщалось о связанных с IL2R, CCR4, Th2 / Th17 генах (CARD11, EGR2, LPRC32) и о связанных с генами филаггрина кластерах [9].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 64 ребенка (28 мальчиков и 36 девочек) с атопическим дерматитом в возрасте от 4 до 15 лет, со средней продолжительностью заболевания 6,4 ± 1,5 года. Диагноз устанавливали, основываясь на критериях J. Hanifin и G. Rajka (1980). Степень тяже-

сти заболевания определяли с учетом индекса SCORAD. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести: легкая (SCORAD<10), средняя (11<SCORAD<20), тяжелая (SCORAD>21). У всех пациентов был проведен соскоб со слизистой оболочки щеки стерильными ватными палочками для взятия материала на исследование. В работе были использованы реактивы, которые имели категорию не ниже остаточной. Дезоксинуклеотидтрифосфаты (ДНТФ, dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в ИХБФМ СО РАН (Россия). Генотипирование проводили методом типирования одонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК (табл. 1, 2).

Заключение

АтД является генетически детерминированным и иммуноопосредованным заболеванием кожи, при котором интерлейкины играют важную роль в развитии нарушений регуляции иммунного и воспалительного ответа, проявляющихся в дисбалансе цитокиновой секреции активированными клетками иммунной системы, что способствует хрониче-

Таблица 1

Исследуемые гены, их функция и выявленный полиморфизм

Ген (распространенность генотипов в популяции) *	Функция кодируемого белка	Полиморфизм исследуемого белка
IL10 G/G-27% G/A-52% /T-21%	Антивоспалительный цитокин - подавляет воспалительные реакции, ингибируя синтез цитокинов Т-хелперов, в том числе гамма-интерферона, ФНО, IL-2, 3 и 6, а также антигенов МНС 2-го класса, и усиливает выживаемость и пролиферацию В-клеток и продукцию антител. Подавляет активность макрофагов, физиологически ограничивает и уменьшает воспаление	Полиморфизм А-1082G (rs1800896). При данном варианте полиморфизма уровень продукции IL-10 повышен, что приводит к ухудшению ответа организма на патогенные инвазии и усилению выработки антител, в том числе IgE. Обуславливает увеличение риска развития АтД и инфекционных заболеваний. Частота встречаемости мутантного варианта гена 30 – 37%
IL-18 A/A- 70% A/G – 25% G/G - 5%	Провоспалительный цитокин, принадлежащий к семейству ИЛ-1. Быстро активирует клетки моноцитарно/макрофагальной системы, что ведет к активации множества антибактериальных, антиопухолевых и антивирусных ответных реакций. Играет важную роль в иммунной реакции Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1), в первую очередь благодаря своей способности индуцировать продукцию IFN-гамма Т- и НК-клетками. Белок постоянно продуцируется в организме человека и участвует в формировании врожденного и приобретенного иммунного ответа	Полиморфизм А+183G (rs5744292). Данный вариант связан с более низким уровнем IL-18, ассоциирован с повышением инфекционного фона и затяжным характером течения заболевания. Фактор риска снижения противовирусного иммунитета, повышенного риска развития аутоиммунных заболеваний
IL-13 G/G- 60% G/A-36,5% A/A-3,5%	Противовоспалительный цитокин, который синтезируется в основном активированными Т-хелперами 2-го типа и стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Ген регулирует экспрессию CD23 и антигенов HLA II класса, а также стимулирует выработку IgG4 и IgE плазматическими клетками, подавляет синтез провоспалительных цитокинов и закиси азота	Полиморфизм G2044A (rs20541)Arg130Gln. При данном риске аллеля уровень активности IL-13 повышен, что, в частности, приводит к угнетению клеточного иммунитета и повышению уровня IgE. Наличие варианта А увеличивает риск развития атопии в анамнезе у пациента или у близких родственников, в том числе АтД и аллергического ринита. Частота встречаемости мутантного варианта гена 25-32%

<p>TNFα G/G- 30% G/A -49% A/A-31%</p>	<p>Провоспалительный цитокин, активирующий воспалительный ответ организма, участвует в контроле пролиферации и дифференцировки клеток апоптоза, метаболизма липидов, свертывания крови и устойчивости к действию инсулина</p>	<p>Полиморфизм G-308A (rs1800629). Приводит к активации местных воспалительных реакций, повреждению клеток эндотелия и увеличению проницаемости сосудов, активации системы гемостаза и комплемента, за которыми следует скопление нейтрофилов и внутрисосудистое микротромбообразование, что ведет к еще большему усилению воспалительного ответа. Аллель риска ассоциирован с atopией, бронхиальной астмой и т.д. Частота встречаемости мутантного варианта гена 11-14%</p>
<p>IL4 C/C- 74% C/T- 24% T/T- 2%</p>	<p>Регулятор роста и дифференциации В-лимфоцитов, а также процесса биосинтеза ими антител. Продуцируется активированными CD4+ Т-лимфоцитами (Th2), тучными клетками, эозинофилами. Оказывает существенное влияние на процессы продуцирования IgE и IgG1, переключения С генов иммуноглобулинов на активацию Th2 типа, накопление эозинофилов, экспрессию на В-лимфоцитах и тучных клетках низкоаффинного рецептора для IgE (CD23). Является антагонистом процесса дифференциации CD4+ Th1 типа и продуцирования ими цитокинов. Подавляет активность макрофагов и процесс биосинтеза ими цитокинов — ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, т.е., оказывает противовоспалительный эффект</p>	<p>Полиморфизм С-590Т. Уровень продукции ИЛ-4 повышен, что, в частности, приводит к угнетению клеточного иммунитета и повышению уровня IgE. Аллели риска ассоциированы с atopической бронхиальной астмой. Кроме того, чаще развиваются осложнения в виде сепсиса и других гнойно-воспалительных заболеваний</p>
<p>IL4 4R/4R 2R/4R 2R/2R 2R/3R 3R/3R</p>	<p>В гене ИЛ-4 имеется полиморфный локус, содержащий повторы размером 70 п.н. Наиболее распространенный вариант, содержит 3 повтора; реже встречаются варианты с 2 или 4 повторами. Наличие редких вариантов (2R и 4R) оказывает протективный эффект при развитии воспалительных заболеваний (защитные аллели)</p>	<p>Полиморфизм VNTR. Аллель риска 3R — «дикий» фенотип — распространённый вариант (3 VNTR повтора). Эффект мутаций: отсутствие протективного эффекта при развитии воспалительных заболеваний</p>

*А, Т - аллели, G, C - защитные аллели.

Таблица 2

Корреляция степени тяжести с экспрессией исследуемых генов

Экспрессированные гены	Умеренная / выраженная степень экспрессии генов		
	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
IL10	↑	↑	↑
IL-18	↓	↓	↓
IL-13	↑	N	↑↑
TNF α	N	N	↑↑
IL4	↑	N	↑↑
IL4	Отсутствие протективного эффекта	Отсутствие протективного эффекта	↑

зации воспалительной реакции. Генотипирование у детей с АтД позволит прогнозировать тяжесть течения заболевания, а также расширяет возможности вторичной профилактики и подбора соответствующей терапии.

Литература

1. Trzeciak M., Sakowicz-Burkiewicz M., Wesserling M. et al. Expression of Cornified Envelope Proteins in Skin and Its Relationship with Atopic Dermatitis Phenotype. *Acta Dermatovenereol.* 2017; 97(1): 36–41. doi: 10.2340/00015555-2482.
2. Moniaga C.S., Kabashima K. Filaggrin in atopic dermatitis: flaky tail mice as a novel model for developing drug

targets in atopic dermatitis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011; 10(6): 477–485.

3. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. 1997 г. [Puzyrev V.P., Stepanov V. A. *Pathological anatomy of human genome.* 1997].
4. Paternoster L., Standl M., Waage J. et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2015; 47: 1449 – 1456.
5. Katayama I., Aihara M., Ohya Y. et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol. Int.* 2017; 66(2): 230–247.
6. Brandt E.B., Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *NIHPA Author Manuscripts.* 2011; 2(3).

7. Hunter D.J. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat. Rev. Genet.* 2005; 6(4): 287-298.

8. Saeki H., Nakahara T., Tanaka A. et al, Committee for clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis of Japanese Dermatological Association. *Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis* 2016. *J. Dermatol.* 2016; 43: 1117–1145.

9. Hirota T., Takahashi A., Kubo M. et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic

dermatitis in the Japanese population. *Nat. Genet.* 2012; 44: 1222–1226.

Для корреспонденции/Corresponding author
Мурашкин Николай Николаевич/Murashkin Nikolay
m_nn2001@mail.ru

Генетическое исследование частоты распределения полиморфизма генов при атрофических рубцах постакне

Н.Е. Мантурова¹, А.М. Талыбова^{1,2}, Е.В. Иконникова^{1,2}

¹АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Genetic predictors the occurrence of atrophic acne scars

N.E. Manturova¹, A.M. Talibova^{1,2}, E.V. Ikonnikova^{1,2}

¹Institute of plastic surgery and cosmetology, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Актуальность. Патогенез образования атрофических рубцов постакне связан с воспалительными медиаторами и ферментативной деградацией коллагеновых волокон, а также гиподермы. Неясно, почему у одних пациентов с угревой сыпью происходит образование рубцов, а у других нет, поскольку степень тяжести акне не всегда коррелирует с частотой рубцевания. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 43 пациента (женщины) в возрасте от 15 до 27 лет с установленным диагнозом акне и постакне (атрофические рубцы). Все пациенты в зависимости от установленного диагноза были распределены на две сопоставимые по численности группы: группа А – 22 пациента (акне, осложненные атрофическими рубцами) и группа В – 21 пациент (акне). Всем пациентам было проведено генетическое исследование частоты распределения полиморфизма генов ESR1, Col1A1, Col1A2, Col3A1, Col5A1, MMP1, MMP12, MMP2, MMP3, MMP7. **Результаты исследования.** Сравнительный анализ полиморфизма исследуемых генов установил статистически значимые различия в распределении аллелей между группами пациентов. В группе А отмечалось высокое значение шифра аллелей генов Col1A2, MMP3, среднее значение шифра аллелей генов ESR1, MMP1 MMP7, в то же время аллели исследуемых генов в группе В показали низкие значения. **Выводы.** Таким образом, основываясь на результатах исследования, можно предположить наличие определенных генетических предикторов формирования атрофических рубцов постакне. Дальнейшие исследования в этой области являются перспективными в плане определения генетических факторов риска и прогнозирования предрасположенности к возникновению атрофических рубцов, а также определения конституциональной восприимчивости к данной патологии для поиска более эффективных возможностей их профилактики.

Ключевые слова: атрофические рубцы, постакне, полиморфизм генов.

Abstract

Relevance. The pathogenesis of formation of atrophic acne scars is complex, it is believed that it is associated with inflammatory mediators and enzymatic degradation of collagen fibers and subcutaneous fat. It is unclear why some patients with acne is scarring, while others do not, since the degree of acne is not always correlated with frequency or extent of scarring. There may be a hereditary or genetic predisposition to their formation. **Material and methods.** Under supervision there were 43 patients (women) aged 15 to 27 years with an established diagnosis of acne and acne complicated by atrophic scars. All patients depending on diagnosis were divided into two groups: 22 patients in group A (acne, complications of atrophic scars) and 21 patients in group B (acne). All patients underwent a genetic study of frequency distribution of gene polymorphism of ESR1, Col1A1, Col1A2, Col3A1, Col5A1, MMP1, MMP12, MMP2, MMP3, MMP7. **The results of the study.** Comparative analysis of genes polymorphism have established statistically significant differences in the distribution of alleles between groups of patients. In group A there was a high value of the cipher alleles of genes Col1A2, MMP3, the average value of the cipher alleles of genes ESR1, MMP1 MMP7, at the same time, value of the alleles of the studied genes in group B showed low values. **Conclusions.** Thus, based on the results of the study suggest the presence of certain genetic predictors of formation of atrophic scars post-acne. Further studies in this area are promising in order to identify genetic risk factors and predicting predisposition to the appearance of atrophic scars, as well as defining constitutional susceptibility to the disease to find more effective possibilities of their prevention.

Key words: atrophic scars, post acne, polymorphism of genes.

Рубец - соединительнотканная структура, возникающая в месте повреждения кожи различными травмирующими факторами и направленная на поддержание гомеостаза организма. По современным представлениям, рубец относится к группе вторичных элементов и является результатом новообразования соединительной ткани на месте поврежденной кожи и более глубоких тканей [1]. Процесс заживления ран протекает следующим образом. В ответ на повреждения кожи вступают в силу нейрогуморальные механизмы, направленные на восстановление гомеостаза организма через закрытие раневого дефекта. Чем быстрее происходит восстановление целостности кожных покровов, тем выше вероятность получения либо безрубцового заживления, либо заживления с образованием эстетически приемлемых рубцов [2]. Скорость репаративных процессов в коже зависит от площади и глубины повреждений, состояния реактивности макроорганизма, наличия сопутствующей патологии, состояния микроциркуляторного русла, микроэлементного состава тканей, степени инфицированности раны, рациональности лечения раневого дефекта [3]. В клинической практике наиболее часто используется следующая классификация патологических рубцовых деформаций: атрофические рубцы («минус-ткань»), гипертрофические рубцы (возвышающиеся над уровнем кожи - «плюс-ткань», но ограниченные участком травмы), келоидные рубцы (возвышающиеся над уровнем кожи - «плюс-ткань», - но выходящие за пределы участка травмы).

На сегодняшний день именно атрофические рубцы являются наиболее распространенным морфотипом. Атрофические рубцы обычно очень тонкие, напоминают папиросную бумагу и имеют складчатую прозрачную поверхность, сквозь которую просвечивают сосуды. В результате фиброза все придатки кожи исчезают, рельеф полностью сглажен. Плоские атрофические мелкие рубцы возникают преимущественно на лице. Большие, размером до нескольких сантиметров рубцы отмечают в области плечевого пояса. Атрофические рубцы развиваются у пациентов после акне (среднетяжелого и тяжелого течения), красной волчанки, третичного сифилиса и, как правило, являются результатом нормо- или гиперергической реакции соединительной ткани на повреждение при относительно благоприятных условиях заживления раны. При гистологическом исследовании отмечают выраженный плоский тонкий эпидермис с пустотами. В пределах дермы обнаруживают большое количество расширенных лимфатических и венозных сосудов. Отчетливо видны тонкие, горизонтально расположенные коллагеновые волокна в виде узлов и петель, между этими волокнами расположены лимфогистиоци-

тарные клетки. Эластические волокна практически полностью разрушены, сохранены только по периферии рубца. Придатки кожи также полностью разрушены, лишь иногда обнаруживаются остатки волосяных фолликулов [4].

Однако до настоящего времени неясным остается вопрос о наследственной или генетической предрасположенности к рубцеванию кожных покровов. В последние годы появляется все больше исследований полиморфизма генов, способных влиять на процесс формирования рубцовой ткани.

Ген COL1A1 кодирует основной компонент коллагена I типа. Известно как минимум 9 типов молекул коллагена, волокна которых кодируются как минимум 17 генами. Волокнистый коллаген является основным компонентом хрящевой ткани и входит в состав большинства других соединительных тканей. Мутации в гене COL1A1 ассоциированы с развитием незавершенного остеогенеза, синдромом Элерса–Данлоса и идиопатическим (спонтанным) остеопорозом [5]. При высоком значении шифра аллеля гена COL1A1 уровень продукции данного белка повышен, что приводит к нарушению нормального соотношения субъединиц в молекуле коллагена и ухудшению его механических свойств. Наличие мутантного аллеля приводит к снижению твердости, прочности, гибкости и плотности костной ткани, нарушениям остеогенеза, что увеличивает риск переломов. Также при данном аллеле происходит накопление в коже “дефектного” коллагена, устойчивого к действию протеолитических ферментов, что может вызывать преждевременное старение кожи.

Ген COL1A2 альфа-2 коллагена типа I – аллели риска в данном гене также ассоциированы с несовершенным остеогенезом, синдромом Элерса–Данлоса и постменопаузальным остеопорозом. При высоком значении шифра аллеля гена происходит нарушение нормального соотношения субъединиц в молекуле коллагена и ухудшение его механических свойств [6].

Ген COL3A1 альфа-1 коллагена типа III кодирует альфа-цепь коллагена III типа. Коллаген III типа широко представлен среди соединительнотканых структур влагалища и окружающих органов [7]. Влияние полиморфизмов гена COL3A1 ассоциировано с развитием дисплазии соединительной ткани, особенно в половых органах женщин.

Ген COL5A1 коллагена типа V. Основополагающую роль в фибриллогенезе играют коллагены V типа. Они участвуют в регуляции сборки и роста коллагена I типа – наиболее широко распространенного коллагена, который обнаруживается в самых различных тканях. Коллаген V типа также является важным структурным компонентом сухожилий и других соединительных тканей [8]. Ген COL5A1

связан с активностью синтеза коллагена, входящего в состав скелетных мышц, сухожилий. Исследуется для выявления генетической предрасположенности к тендопатиям при активных тренировках, в частности травмам ахиллова сухожилия. Обеспечивает нормальное формирование коллагеновых фибрилл. Полиморфизм данного гена, проявляющийся в однонуклеотидной замене, вносит лишь относительно небольшие изменения в стабильность мРНК COL5A1 в пределах нормальных физиологических колебаний (не патологических). Это может приводить к межиндивидуальной изменчивости фибриллогенеза, различиям в механических свойствах и восприимчивости опорно-двигательного аппарата к травмам мягких тканей.

Ген ESR1 (ген эстрогенового рецептора – 1). Аллель риска ассоциирован с репродуктивными патологиями, остеопорозом в анамнезе у пациента или у близких родственников. Ген ESR1 кодирует рецептор эстрогена альфа. Данный гормон участвует в регуляции полового развития, гаметогенеза, роста и поддержания скелета, функционировании сердечно-сосудистой и нервной систем. Рецептор представляет собой трансмембранный белок, С-конец которого содержит центр связывания с лигандом, а N-конец содержит несколько доменов, способствующих увеличению транскрипционной активности ряда генов. Присоединение гормона к рецептору вызывает диссоциацию комплекса рецептора с белком HSP90. Далее рецептор в виде гетеродимера взаимодействует с эстрогеновым ответным элементом, увеличивая экспрессию необходимых генов. При наличии аллеля риска/мутации снижен уровень продукции данного рецептора, вследствие чего у мужчин могут наблюдаться сниженная подвижность сперматозоидов, а также пониженный уровень SHBG (глобулина, связывающего половые гормоны) и лютеинизирующего гормона, а также повышенный уровень свободного эстрадиола и ФСГ в крови. Данный вариант может приводить к репродуктивным нарушениям, а также к нарушениям кальциевого обмена, особенно на фоне низкого уровня циркулирующих эстрогенов в крови. Он играет значимую роль в дезорганизации соединительной ткани либо напрямую, управляя процессами ремоделирования соединительной ткани, либо через регуляцию процессов воспаления и репарации [9].

Ген MMP3 (матриксная металлопептидаза 3). Для полиморфных аллелей данного гена установлены ассоциации с предрасположенностью к болезни коронарных сосудов, прогрессированием атеросклероза, инициацией опухолей, заживлением ран. MMP3 (также называемая стромелизином-1) катализирует деградацию многих компонен-

тов соединительной ткани, включая протеогликаны, линк-белок, коллаген типов II, IV, IX и XI, ламинин и фибронектин. Активируется *in vivo* путем ограниченного протеолиза тканевыми и плазматическими эндопептидазами и *in vitro* ртутными соединениями (например, 4-аминофенилацетат ртути – APMA) или протеиназами (к примеру, трипсином или плазмином). Активность MMP3 регулируется уровнем генной экспрессии, а также посттрансляционно в экстрацеллюлярном пространстве [10]. Инигибируется тканевым ингибитором матриксной металлопротеиназы. Также может ингибироваться α_2 -макроглобулином.

Ген MMP1 (матриксная металлопептидаза 1). Кодирует фермент коллагеназу, который расщепляет белки межклеточного матрикса (коллагены I-III, VII, X типов) в процессах эмбриогенеза, ремоделирования тканей, метастазирования, воспалительных процессах. Продукция данного фермента активируется табакокурением и воздействием ультрафиолета. Мутации в гене ассоциированы с ХОБЛ и буллезным эпидермолизом. При наличии полиморфизма происходит усиленное расщепление белков межклеточного матрикса, что приводит к преждевременному старению кожи, а также определяет худший прогноз при хронической обструктивной болезни легких, ревматоидном артрите и увеличивает риск метастазирования при онкологических заболеваниях [11].

Ген MMP2 (матриксная металлопептидаза 2) специфически активен в отношении коллагена IV типа, основного компонента базальных мембран. Мутации гена MMP2 ассоциированы с синдромом Торга-Винчестера [12]. Повышенный уровень MMP2 отмечен в некоторых, но не всех, исследованиях роговицы при кератоконусе. При этом заболевании предполагается наличие дисбаланса матриксных металлопротеиназ с их ингибиторами. В частности, кератоциты стромы больных кератоконусом в одном исследовании демонстрировали повышенную секрецию MMP2 без соответствующего повышения тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ.

Ген MMP12 (матриксная металлопептидаза 12) играет важную роль в тканевой реконструкции и ремоделировании соединительной ткани и воспалении. Аномальная экспрессия связана с различными заболеваниями, такими как опухоли, артрит и атеросклероз. Аллели риска связаны с ухудшением эластичности и индуцированной табакокурением эмфиземой легких. Наличие аллеля риска приводит к преждевременному старению кожи, а также определяет худший прогноз при ХОБЛ. Ассоциирован с деградацией эластина аорты и аневризмой. Увеличивает риск метастазирования при онкологических заболе-

ваниях. Триггерными факторами являются курение и плохая экологическая обстановка [13].

Ген MMP7 (матриксная металлопептидаза 7) связан с соединительнотканной деградацией и нарушением ремоделирования ткани. Ассоциирован с фиброзом легких, худшим прогнозом при онкологических заболеваниях. Повышен риск варикозного расширения вен и эндотелиальной дисфункции [14].

Исследование полиморфизма генов также целесообразно проводить для подготовки к косметологическим процедурам, определения показаний к приему препаратов, стимулирующих коллагенез.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 43 пациента (женщины) в возрасте от 15 до 27 лет с установленными диагнозами акне и акне, осложненные атрофическими рубцами. Все пациенты в зависимости от диагноза были распределены на две сопоставимые по численности группы: группа А – 22 пациента (акне, осложненные атрофическими рубцами) и группа В – 21 пациент (акне). У всех пациентов был проведен буккальный соскоб стерильными ватными палочками для взятия материала на исследование. Всем пациентам было проведено генетическое исследование частоты распределения полиморфизма генов ESR1, Col1A1, Col1A2, Col3A1, Col5A1, MMP1, MMP12, MMP2, MMP3, MMP7.

Оценка результатов исследования проводилась по трехбалльному шифру:

1 - гомозигота частый аллель (норма/норма), что соответствует отсутствию повышенного риска развития исследуемого признака (риск «среднепопуляционный»);

2 - гетерозигота (норма/мутация), что соответствует умеренному риску развития исследуемого признака;

3 - гомозигота редкий аллель (мутация/мутация), что соответствует значительному риску развития исследуемого признака (ген в отношении данного признака является фактором риска возникновения заболевания).

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ полиморфизмов исследуемых генов определил статистически значимые различия в распределении аллелей следующих генов между двумя группами пациентов: Col1A2, MMP3, ESR1, MMP1, MMP7 (см. рисунок).

Группа А: 22 пациента с диагнозом акне, осложненные атрофическими рубцами:

ген Col1A2: шифр аллеля 3 определен у 17 пациентов (77,2%), шифр аллеля 2 – у 3 пациентов (13,6%), шифр аллеля 1 – у 2 (9,1%) пациентов;

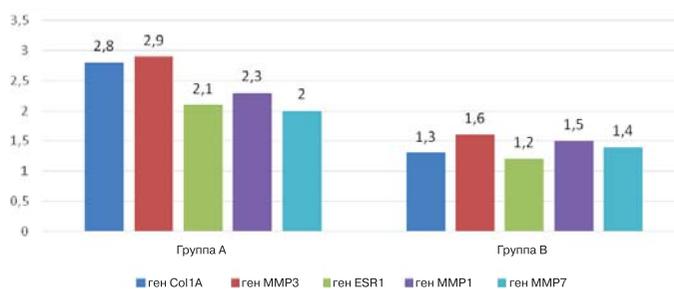


Рисунок. Среднее значение шифра аллелей генов Col1A2, MMP3, ESR1, MMP1, MMP7 в группах А и В.

ген MMP3: шифр аллеля 3 определен у 19 пациентов (86,4%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (9,1%), шифр аллеля 1 – у 1 (4,5%) пациента;

ген ESR1: шифр аллеля 3 определен у 8 пациентов (36,3%), шифр аллеля 2 – у 12 пациентов (54,5%), шифр аллеля 1 – у 2 (9,1%) пациентов;

ген MMP1: шифр аллеля 3 определен у 6 пациентов (27,2%), шифр аллеля 2 – у 14 пациентов (63,6%), шифр аллеля 1 – у 2 (9,1%) пациентов;

ген MMP7: шифр аллеля 3 определен у 8 пациентов (36,3%), шифр аллеля 2 – у 13 пациентов (59,1%), шифр аллеля 1 – у 1 (4,5%) пациента.

Группа В: 21 пациента с диагнозом акне, осложненные атрофическими рубцами:

ген Col1A2: шифр аллеля 3 определен у 2 пациентов (9,5%), шифр аллеля 2 – у 3 пациентов (14,2%), шифр аллеля 1 – у 16 (76,1%) пациентов;

ген MMP3: шифр аллеля 3 определен у 5 пациентов (23,8%), шифр аллеля 2 – у 7 пациентов (33,3%), шифр аллеля 1 – у 9 (42,8%) пациентов;

ген ESR1: шифр аллеля 3 определен у 1 пациента (4,7%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (9,5%), шифр аллеля 1 – у 18 (85,7%) пациентов;

ген MMP1: шифр аллеля 3 определен у 6 пациентов (28,5%), шифр аллеля 2 – у 5 пациентов (23,8%), шифр аллеля 1 – у 10 (47,6%) пациентов;

ген MMP7: шифр аллеля 3 определен у 2 пациентов (9,5%), шифр аллеля 2 – у 4 пациентов (19,1%), шифр аллеля 1 – у 15 (71,4%) пациентов.

При этом у пациентов из группы А среднее значение шифра аллеля гена Col1A2 составило $2,8 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена MMP3 – $2,9 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена ESR1 – $2,1 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена MMP1 – $2,3 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена MMP7 – $2,0 \pm 0,1$ ($p < 0,01$).

У пациентов из группы В среднее значение шифра аллеля гена Col1A2 составило $1,3 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена MMP3 – $1,6 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена ESR1 – $1,2 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена MMP1 – $1,5 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), гена MMP7 – $1,4 \pm 0,1$ ($p < 0,01$).

Соответственно, в группе А отмечалось высокое значение шифра аллелей генов Col1A2, MMP3, среднее значение шифра аллелей генов ESR1, MMP1, MMP7, в то же время аллели этих же генов в группе В показали низкие значения.

В то же время анализ полиморфизмов генов Col1A1, Col3A1, Col5A1, MMP12, MMP2 не выявил статистически значимых различий в распределении аллелей данных генов между исследуемыми группами пациентов.

Заключение

Таким образом, основываясь на результатах исследования, можно предположить наличие определенных генетических предикторов формирования атрофических рубцов постакне. Дальнейшие исследования в этой области являются перспективными в плане определения генетических факторов риска и прогнозирования предрасположенности к возникновению атрофических рубцов, а также определения конституциональной восприимчивости к данной патологии для поиска более эффективных возможностей их профилактики.

Литература

1. Круглова Л.С., Течиева С.Г., Стенько А.Г., Шматова А.А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 12(5): 105-116 [Kruglova L.S., Tchieva S.G., Sten'ko A.G., Shmatova A.A. Modern look at innovative methods of therapy of pathological cicatricial deformities. *Clinical dermatology*. 2014; 12(5): 105-116].
2. Кошевенко Ю.Н. Кожа человека. В 2 томах. Т. 2. Руководство для врачей и студентов. М: Медицина, 2008. 153 с. [Koshevenko Yu.N. Human skin. In 2 volumes. Volume 2. A manual for physicians and students. M: Medicine, 2008. 153 p.].
3. Мяделец О.Д., Адашкевич В.П. Функциональная морфология и общая патология кожи: монография. Витебск, 1997. 161 с. [Myadelets O.D., adaskevich V.P. Functional morphology and General pathology of the skin: monograph. Vitebsk, 1997. 161 p.].
4. Стенько А.Г., Круглова Л.С., Шматова А.А., Течиева С.Г. Консервативное лечение формирующихся рубцов: обзор современных технологий. Вестник эстетической медицины. 2014; 13(2): 42-50 [Sten'ko A.G., Kruglova L.S., shmatova A.A., Achieva S.G. Conservative treatment of scars formed: review of current technologies. *Bulletin Of Aesthetic Medicine*. 2014; 13(2): 42-50
5. A Linjawi S., E Tork S., M Shaibah R. Genetic association of the COL1A1 gene promoter -1997 G/T (rs1107946) and Sp1 +1245 G/T (rs1800012) polymorphisms and keloid scars in a Jeddah population. *Turk. J. Med. Sci*. 2016; 46 (2): 414-423.
6. Wendling J., Marchand A., Mauviel A., Verrecchia F. 5-fluorouracil blocks transforming growth factor-beta-induced alpha 2 type I collagen gene (COL1A2) expression in human fibroblasts via c-Jun NH2-terminal kinase/activator protein-1 activation. *Mol. Pharmacol*. 2003; 64(3): 707-713.
7. van den Broek L.J., van der Veer W.M., de Jong E.H. et al. Suppressed inflammatory gene expression during human hypertrophic scar compared to normotrophic scar formation. *Exp. Dermatol*. 2015; 24(8): 623-629.
8. Ritelli M., Dordoni C., Venturini M. et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J. Rare Dis*. 2013; (12)8: 58.
9. Albagha O.M., Pettersson U., Stewart A. et al. Association of oestrogen receptor alpha gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone. *J. Med. Genet*. 2005; 42(3): 240-246.
10. Gibbon A., Hobbs H., van der Merwe W. et al. The MMP3 gene in musculoskeletal soft tissue injury risk profiling: A study in two independent sample groups. *J. Sports Sci*. 2017; 35(7): 655-662.
11. Hwang M.H., Kim K.S., Yoo C.M. et al. Photobiomodulation on human annulus fibrosus cells during the intervertebral disk degeneration: extracellular matrix-modifying enzymes. *Lasers Med. Sci*. 2016; 31(4): 767-777.
12. Ekbote A.V., Danda S., Zankl A. et al. Patient with mutation in the matrix metalloproteinase 2 (MMP2) gene - a case report and review of the literature. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2014; 6(1): 40-46.
13. Ye S., Patodi N., Walker-Bone K. et al. Variation in the matrix metalloproteinase-3, -7, -12 and -13 genes is associated with functional status in rheumatoid arthritis. *Int. J. Immunogenet*. 2007; 34(2): 81-85.
14. Sun Y., Chen Y., Li S. et al. NanoVelcro-captured CTC number concomitant with enhanced serum levels of MMP7 and MMP9 enables accurate prediction of metastasis and poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma. *Int. J. Nanomed*. 2017; 31(12): 6399-6412.

Для корреспонденции/Corresponding author

Иконникова Евгения Владимировна/Ikonnikova Eugenia
evikonnikova@bk.ru

Комбинированное применение низких доз изотретиноина, неодимового лазера и ивермектина при розацеа

Е.В. Агафонова¹, Г.В. Софинская²

¹ФГБУ «Больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,
²ОАО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва

Experience of combined use of low-dose isotretinoin, a neodymium laser, ivermectin in rosacea

E.V. Agafonova¹, G.V. Sofinsky²

¹Central Hospital with a Polyclinic Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,
²Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

Аннотация

Актуальность. По современным представлениям, розацеа – это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание мультифакторной природы, в основе развития которого лежат ангионевроз и иммунные нарушения. Особенностями данного дерматоза, имеющими клиническое значение, являются наличие подтипов розацеа с преобладанием в клинической картине тех или иных симптомов, прогрессивное течение и рефрактерность к проводимой терапии, что обуславливает актуальность разработки новых методов, позволяющих воздействовать на различные звенья патогенеза. **Материал и методы.** В статье приводятся данные об эффективности комбинированного применения неодимового лазера, низких доз изотретиноина, ивермектина у двух пациентов с сочетанием нескольких подтипов розацеа. Лечение включало: изотретиноин 8 мг/сут – 2 (6) мес, в дальнейшем 8 мг через день – 4 (6) мес, наружно ивермектин 1 раз в день в течение 6 мес, специализированную косметику и фотозащитный крем SPF50 на протяжении всего периода терапии. После 2 (6) мес медикаментозной терапии, после перехода на прием изотретиноина через день дополнительно проводилось лечение с применением лазера Nd:YAG, режим воздействия: длительность импульса 5-15 мс, плотность энергии до 100 Дж/см², размер пятна 6 мм. Были проведены 3 процедуры с кратностью 1 раз в 2 нед. **Результаты.** Комбинированный метод показал высокую эффективность: динамика индекса VAS по всем симптомам составила более 90%. **Выводы.** Комбинированное применение низких доз изотретиноина, топического препарата ивермектина и неодимового лазера дает выраженный положительный клинический эффект, обеспечивает стойкую ремиссию и может считаться успешной схемой лечения пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим и папулопустулезным подтипом розацеа. Метод безопасен и хорошо переносится пациентами, о чем свидетельствует высокая комплаентность.

Ключевые слова: розацеа, папулопустулезный подтип, эритематозно-телеангиэктатический подтип, изотретиноин, ивермектин, неодимовый лазер.

Abstract

Relevance. Rosacea is now understood as a chronic relapsing inflammatory disease of multifactorial nature, based on angioneurosis and immune disorders. The clinically relevant features of this dermatosis are the presence of subtypes of rosacea with a predominance in the clinical picture of certain symptoms, progressive course and refractory to therapy, which leads to the development of new methods designed to affect different stages of pathogenesis. **Material and methods.** The article presents the experience of combined use of a neodymium laser, low-dose isotretinoin, ivermectin. Treatment included isotretinoin 8mg/day – 2 (6) months, further 8mg alternate-day 4 (6) months, topical ivermectin – 1 time per day for 6 months, specialized cosmetics and sunscreen cream SPF50 throughout the period of therapy. After 2 (6) months of medical therapy after switching to isotretinoin alternate-days, patients were additionally treated using Nd:YAG laser, exposure mode: pulse duration 5-15 MS; energy density 100 J/cm²; the spot size is 6 mm conducted 3 treatments with frequency of 1 manipulation in two weeks. **The results of observations.** The combined method showed high efficiency: dynamic index VAS for all symptoms was more than 90%. **Conclusions.** The combined use of low-dose isotretinoin, topical drug ivermectin and neodymium laser causes a pronounced positive clinical effect, stable remission and can be considered as a successful treatment of patients with erythematous-teleangiectasias and papules-pustular subtype of rosacea. The method is safe and well tolerated by patients, as evidenced by the high compliance.

Key words: rosacea, papules-pustular subtype, erythematous-teleangiectatic subtype, isotretinoin, ivermectin, neodymium laser.

По современным представлениям, розацеа (L71.0 по МКБ-10) – это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание мультифакторной природы, в основе развития которого лежат ангионевроз и иммунные нарушения. Розацеа характеризуется поражением преимущественно кожи лица в виде эритемы, папулопустулезных элементов

[1, 2]. Особенности данного дерматоза, имеющими клиническое значение, являются наличие подтипов розацеа с преобладанием в клинической картине тех или иных симптомов, прогрессивное течение и рефрактерность к проводимой терапии [3].

Розацеа относится к широко распространенным воспалительным заболеваниям, которому подвер-

жены лица обоих полов (преимущественно женщины) в возрасте 30-50 лет, имеющие определенную генетическую предрасположенность к транзиторному покраснению кожи лица, реже — шеи и так называемой зоны декольте. В странах Европы заболеваемость розацеа составляет от 1,5 до 22%, в России, по последним данным (исследование RASE, 2015), — 5% [1]. В мировой практике на долю розацеа приходится в среднем около 5% всех дерматологических диагнозов [4]. Дебют данного заболевания отмечается, как правило, в возрасте от 30 до 40 лет, но также зарегистрированы случаи возникновения розацеа в подростковом и пожилом возрасте. Обычно к розацеа больше склонны люди с повышенной фоточувствительностью, имеющие I и II фототип кожи. Вероятно, поэтому высокая распространенность розацеа наблюдается в Северной и Восточной Европе. В целом чаще болеют женщины, однако у мужчин чаще наблюдаются определенные клинические подтипы, такие как ринофима, гнатофима [1].

По данным международной классификации различают четыре подтипа розацеа: эритематозно-телеангиэктатический, папулопустулезный, фиматозный и офтальморозацеа. К клиническим формам розацеа относят также периоральный дерматит, стероидзависимую розацеа, нейрогенную, гранулематозную, конглобатную и фульминантную розацеа. На начальной стадии заболевания пациенты отмечают симптом вспыхивания — внезапный прилив жара к лицу и зоне декольте. Впоследствии, под воздействием провоцирующих факторов, развивается стойкая эритема в области лица, на фоне которой появляются папулопустулезные высыпания. На более поздних стадиях развивается гипертрофия сальных желез, что приводит к развитию фиматозного типа [1].

В развитии розацеа инициирующую роль играют следующие триггеры: метеорологические (воздействие высокой или низкой температуры, солнечного излучения), алиментарные (острая еда, горячие напитки, алкоголь), нейроэндокринные (эмоциональные воздействия, климактерический синдром), ятрогенные (препараты системного применения, вызывающие эритему лица, неправильный ежедневный уход за кожей) [2].

В развитии розацеа ведущая роль отводится нарушениям иммунного реагирования и ангионеврозу. В последние годы большое внимание уделяется роли кателицидинов в развитии розацеа. Кателицидины — семейство многофункциональных белков, которые обеспечивают защиту первой линии в коже против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путем непосредственного воздействия на эндотелиоциты и иммунитет. У больных розацеа в коже лица в 10 раз по-

вышен уровень кателицидинов и в 10 000 раз в роговом слое повышен уровень протеаз, которые активируют кателицидины. Lacey и соавт. (2007) выделили бактерию (*Bacillus oleronius*) из демодекса, которая, воздействуя на пептиды, стимулирует воспалительные реакции у больных папулопустулезной розацеа. В патогенезе пустулезной и глазной розацеа может иметь этиологическое значение эпидермальный стафилококк, что, возможно, связано с реализацией его патогенных свойств из-за повышения температуры лица вследствие расширения сосудов. Обсуждается также взаимосвязь розацеа с *Helicobacter pylori* [2].

Также интенсивно исследуются функции и экспрессия TLR (Toll-like receptors), наиболее важных представителей семейства сигнальных паттерн-распознающих рецепторов, присутствующих на поверхности кератиноцитов [3]. Существенная роль в патогенезе розацеа отводится изменению тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи в зоне иннервации тройничного нерва, что является следствием воздействия ряда экзогенных (инсоляция, воздействие высоких и низких температур) и эндогенных факторов (патология эндокринной системы, системы гемостаза, желудочно-кишечного тракта, иммунитета и др.) [4]. Выявлена взаимосвязь развития розацеа с нарушениями барьерной функции кожи [5].

Разнообразие клинических подтипов, усугубляющихся под постоянным влиянием провоцирующих факторов, отсутствие единого понимания механизма возникновения данного заболевания значительно усложняют лечение пациентов с розацеа.

Несмотря на то, что в арсенале врача, согласно Российским клиническим рекомендациям, имеется достаточно обширный перечень препаратов, остается открытым вопрос выбора оптимальной схемы лечения розацеа, особенно у пациентов с несколькими подтипами розацеа. Наряду с такими известными и достаточно давно применяемыми препаратами, как доксициклин, метронидазол, изотретиноин, азелаиновая кислота, с 2015 г. одобрен к применению препарат ивермектин в виде крема [6].

В связи с тем что, в отличие от стойкой лицевой эритемы и воспалительных поражений, другие проявления розацеа, такие как телеангиэктазии и фиматозные изменения, лишь в ограниченной степени поддаются фармакотерапии, перспективными методами лечения рассматриваются физические технологии, в частности лазерная дермабразия и фототерапия сосудистой патологии [7].

Учитывая актуальность и распространенность данного заболевания, выраженное снижение качества жизни пациентов с розацеа, перед врачом стоит

непростая задача выбора эффективной тактики лечения.

Клинические примеры применения неодимового лазера, низких доз изотретиноина, ивермектина.

Пациентка П., 51 года. Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 10 лет. Со слов пациентки, сначала отмечала обострение только в весенне-летний период. Однако последние 3 года процесс носит непрерывный характер. Наружно применяла препараты метронидазола, азелаиновую кислоту, системно изотретиноин в дозе 20 мг/сут в течение 2 мес, на фоне приема которого отмечалось ухудшение процесса.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, хронический гастрит, постоянно получает антигипертензивные препараты.

Объективно: на момент обращения отмечались разлитая эритема ярко-розового цвета, множественные телеангиэктазии, папулопустулезные высыпания в области щек, лба, ксероз кожи.

Было назначено лечение: изотретиноин 8 мг/сут – 2 мес, в дальнейшем 8 мг через день в течение 4 мес, наружно ивермектин 1 раз в день в течение 6 мес. Также были рекомендованы специализированная косметика (очистение, увлажнение) и фотозащитный крем SPF50. После 2 мес медикаментозной терапии пациентке дополнительно проводилось лечение с применением лазера Nd:YAG Fotona (Система гарантии качества сертифицирована согласно стандартам ISO 9001:2000, ISO 13485:1996, EN 46001, MDD 93/42 Дополнение II.3 и в соответствии со стандартами GMP). Режим воздействия: длительность импульса 5-15 мс, плотность энергии до 100 Дж/см², размер пятна 6 мм. Были проведены 3 процедуры с кратностью 1 раз в 2 нед.

На фоне проводимого лечения у пациентки наблюдалась выраженная положительная динамика (рис. 1-5).

Обсуждение. У данной пациентки был получен хороший результат применения комбинированного метода. Ошибка в тактике ведения и назначения предыдущей терапии заключалась в том, что не было учтено наличие у пациентки двух подтипов розацеа и лечение проводилось в отношении только воспалительных элементов. Назначение средних доз изотретиноина при розацеа может спровоцировать обострение, поэтому целесообразно назначение низких доз.

Пациент Н., 43 лет. Анамнез заболевания: считает себя больным в течение 5 лет. Со слов пациента, отмечает обострение после употребления острой пищи, алкоголя, воздействия инсоляции. Последние 2 года ремиссии не наблюдалось. Наружно при-

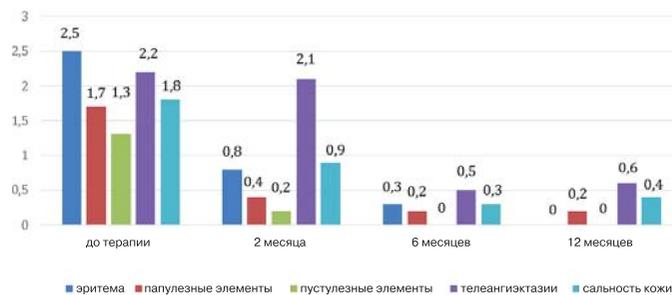


Рис. 1. Динамика индекса VAS (баллы) у пациентки П. под влиянием комбинированной терапии.



Рис. 2. Фото пациентки П. до терапии.



Рис. 3. Фото пациентки П. через 2 мес терапии.



Рис. 4. Фото пациентки П. через 4 мес терапии.



Рис. 5. Фото пациентки П. через 6 мес терапии.



Рис. 6. Динамика индекса VAS (баллы) у пациента Н. под влиянием комбинированной терапии.



Рис. 7. Фото пациента Н. до терапии, через 6 и 12 мес терапии.

менял метронидазол, клиндамицин с временным незначительным эффектом.

Объективно на момент обращения наблюдалась стойкая эритема ярко-бордового цвета, на фоне которой отмечались телеангиэктазии, папулопустулезные высыпания и фиматозные изменения в области носа, щек, лба,

Пациенту было назначено лечение: изотретиноин 8 мг/сут — 6 мес, в дальнейшем 8 мг через день также в течение 6 мес, наружно ивермектин 1 раз в день в течение 12 мес. После 6 мес терапии (прием изотретиноина через день) дополнительно проводилось лечение Nd:YAG-лазером. Режим воздействия: длительность импульса 5–15 мс, плотность энергии до 100 Дж/см², размер пятна 6 мм. Были проведены 3 процедуры с кратностью 1 раз в 2 нед. Также были рекомендованы специализированная косметика и фотозащитный крем SPF50.

На фоне проводимого лечения у пациента наблюдалась выраженная стойкая положительная динамика (рис. 6, 7).

Обсуждение. У данного пациента был получен отличный результат после применения комбинированного метода, который позволил воздействовать на все патогенетические звенья розацеа. Ошибка в тактике ведения и назначения предыдущей терапии заключалась в том, что не было учтено наличие клинических симптомов двух подтипов розацеа и лечение проводилось в отношении только воспалительных элементов.

Выводы

1. Розацеа — мультифакторное заболевание, имеющее социальное значение, так как затрагивает видимые участки кожи и существенно снижает качество жизни пациентов.

2. Комбинированное применение низких доз изотретиноина, топического препарата ивермектина и неодимового лазера дает выраженный положительный клинический эффект, обеспечивает стойкую ремиссию и может считаться успешной схемой лечения пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим и папулопустулезным подтипом розацеа.

3. Метод безопасен и хорошо переносится пациентами, о чем свидетельствует высокая комплаентность.

Литература

1. Merticariu A. Rosacea and its Comorbidities J. Transl. Med. Res. 2016; 21(1): 17-23.
2. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа. 2013: 6-10, 12-15 [Federal Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Rosacea. 2013: 6-10, 12-15].
3. Катунина О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 2: 18-25 [Katunina O.R. Function of Toll-like receptors as a component of innate immunity and their involvement in the pathogenesis of dermatoses of various etiologies. Bulletin of dermatology and venereology. 2011; 2: 18-25].
4. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T. et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. J. Invest. Dermatol. 2011; 131 (3): 688-697.
5. Wollina U., Verma S.B. Rosacea and rhinophyma: not curse of the Celts but Indo Eurasians. J. Cosmet. Dermatol. 2009; 8 (3): 234-235.
6. Thomas Dirschka, Lutz Schmitz and Ágota Bartha. A Sequential Approach to the Treatment of Severe Papulopustular Rosacea Not Responding to Traditional Treatment. J. Drugs Dermatol. 2016; 15(6): 769-771.
7. Schaller M., Schöfer H., Homey B. et al. State of the art: Systemic rosacea management. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2016; 14(Suppl 6): 29-37.

Для корреспонденции/Corresponding author
Агафонова Елена Владимировна/Agafonova Elena
evagafonova777@gmail.com

Оценка нутритивного дисбаланса у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Н.Н. Мурашкин^{1,2}, С.Г. Макарова¹, Р.В. Епишев¹, Д.С. Ясаков¹,
О.А. Ерешко^{1,2}, Т.Р. Чумбадзе², А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян¹

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

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Assessment of nutritional imbalance in children with epidermolysis bullosa

N.N. Murashkin^{1,2}, S.G. Makarova¹, R.V. Epishev¹, D.S. Askov¹,
O. A. Ereshko^{1,2}, T. R. Spumbadze², A.I. Materikin¹, E. T. Abarchan¹

¹National Medical Research Center of Children's Health Of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia,

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University),
Moscow, Russia

Аннотация

Актуальность. Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – группа генетических заболеваний, характерным признаком которой является образование пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках. Дети, страдающие этим недугом, часто имеют недостаточность питания, обусловленную множественными факторами. Несмотря на определенный имеющийся опыт по ведению пациентов с данной патологией, большинство практических вопросов организации питания остаются нерешенными. В статье проведен анализ научных данных литературы по патогенезу и особенностям нарушения нутритивного статуса, современным подходам к оценке нарушения питания у детей с ВБЭ, проведены и оценены собственные исследования нарушения нутритивного статуса у больных ВБЭ. **Материал и методы.** В исследование было включено 60 детей в возрасте от 1 года до 16 лет с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза. Оценка показателей физического развития проводилась с использованием компьютерной программы WHO ANTRO + и показателей индекса Z-score: индекс массы тела (WAZ), индекс роста (HAZ), индекс массы тела (BAZ). Для комплексной оценки факторов, нарушающих питание при ВБЭ, применяли утвержденную шкалу THINC. **Результаты исследования.** Показатели WAZ, HAZ и BAZ у детей с простой формой ВБЭ в большинстве случаев были в пределах нормы. Среди пациентов с дистрофической формой ВБЭ показатель WAZ был в пределах нормальных величин только у 37,2%, HAZ – у 60,5%, показатель BAZ – у 30,2%. Значения шкалы THINC варьировались от 10 до 55 (Me 30 ± 10,47) у детей с простой формой ВБЭ; от 25 до 95 (Me 60 ± 17,63) у пациентов с дистрофической формой. Оценка фактического питания анкетным методом показала, что средняя суточная калорийность рационов детей составляла от 66,5 до 134,4% от нормы для здоровых детей (M±m - 97,9±24,7). Однако по отношению энергетической потребности, рассчитанной по специальной формуле для определения пищевой потребности детей с ВБЭ, потребление энергии в обследованной группе составляло от 44,0 до 101,0% (M±m - 73,6±22,8). Дефицит питания обратнo коррелировал с показателем THINC (p<0,005). **Выводы.** Проведенный анализ показывает очевидные нарушения нутритивного статуса и дефицит питательных веществ у детей с дистрофической формой ВБЭ. Несмотря на современные возможности применения лечебных продуктов питания, тяжелые формы ВБЭ до сих пор с трудом поддаются диетотерапии.

Ключевые слова: дети, врожденный буллезный эпидермолиз, питание, энтеральное питание, нутритивная поддержка.

Abstract

Relevance. Epidermolysis bullosa (EB) is a group of genetic diseases characterized by the appearance of blisters and erosions on the skin and mucous membrane. Children with EB often have nutritional deficiency caused by multiple factors. Despite extensive clinical experience in managing patients with EB, most of the practical issues of nutrition management remain unresolved. This article analyzes scientific data on the pathogenesis and features of nutritional status disorders, up-to-date approaches to assessing nutritional disorders in children with EB. Authors also presented evident disorders of the nutritional status in children with EB. **Material and methods.** The study included 60 children aged 1 to 16 years with various forms of congenital epidermolysis bullosa. Assessment of indices of physical development was carried out using a computer program WHO ANTRO + index Z-score: body mass index (WAZ), growth index (HAZ), body mass index (BAZ). For a comprehensive evaluation of factors that violate food at WBA, was conducted using approved scale THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise). **The results of the study.** Indices WAZ, HAZ and BAZ in children with a simple form, VBA in most cases was within the normal range. In patients with degenerative form of VBA indicator WAZ was within the normal values, only 37,2%, the HAZ at 60.5 per cent, the rate BAZ, or 30.2%. Scale value THINC ranged from 10 to 55 (Me 30 ± up 10.47) in children with a simple form, VBA; from 25 to 95 (Me 60 ± 17,63) in patients with degenerative. Assessment of dietary intake (Food intake assessment) questionnaire method showed that the average daily caloric content of children's diets was

from 66,5% to RUR 134.4% from the norm for healthy children ($M \pm m - 97,9 \pm 24,7$). However, the energy needs calculated by special formula to determine the nutritional needs of children with WBA, energy consumption in the examined group ranged from 44,0% to 101,0% ($M \pm m - 73,6 \pm 22,8$). The supply deficit inversely correlated with the rate of THINC ($p < 0.005$). **Conclusions.** The analysis shows an obvious violation of nutritional status and nutrient deficiencies in children with dystrophic form of VBA. Despite the modern possibilities of therapeutic foods, severe, VBA still difficult to diet.

Key words: children, epidermolysis bullosa, nutrition, enteral nutrition, nutritional support.

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа редких наследственных заболеваний, характеризующихся появлением пузырей на коже и слизистых оболочках при незначительном травмировании или спонтанно. В основе заболевания лежит генетический дефект, приводящий к нарушению межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении, что в итоге проявляется клинически образованием пузырных элементов [1]. Для буллезного эпидермолиза характерно начало с рождения или первых месяцев жизни, непрерывное течение с частыми обострениями. Большинство заболеваний этой группы приводит к инвалидизации больных и сокращению продолжительности жизни.

В настоящее время выделяют 4 основные группы буллезного эпидермолиза: простая, пограничная дистрофическая группы и синдром Киндлер. Наиболее часто выявляются клинические формы этого заболевания из группы простого и дистрофического ВБЭ. Наиболее тяжелое течение характерно для пограничной и дистрофической групп. Синдром Киндлер, хоть и отличается легким течением, но встречается крайне редко. Дети с пограничной формой наблюдаются значительно реже, что обусловлено ранней гибелью их в младенческом возрасте.

К основным клиническим проявлениям дистрофических форм ВБЭ относятся образование пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках. Эпителизация эрозивных и язвенных дефектов происходит с формированием рубцовой атрофии и появлением милиумов (подкожные кисты). Отсутствие ногтей, контрактуры и псевдосиндактилии — специфические проявления тяжело протекающих клинических форм заболевания [1].

Часто отмечается вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта: выраженное поражение слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода, прямой кишки и других отделов. При таком поражении образуются рубцовые изменения с зарастанием во рту вестибулярных складок, утратой уздечки, анкилоглоссией, эпизодами дисфагии, формированием стриктур пищевода, гастроэзофагеального рефлюкса, постоянными запорами [2].

В связи с легкой ранимостью слизистой оболочки и невозможностью использования средств

гигиенической обработки полости рта и зубов среди больных с ВБЭ отмечается широко распространенное поражение зубной ткани в виде кариеса [2, 3].

Все вышеперечисленные факторы приводят к тому, что пациенты, страдающие дистрофической формой ВБЭ, имеют недостаточность питания мультифакторного генеза. Несмотря на имеющийся опыт по ведению этой сложной категории больных, многие практические вопросы организации оптимального питания при ВБЭ остаются нерешенными. Также следует отметить, что сложность организации нутритивной поддержки этой тяжелой категории больных обусловлена несоответствием между повышенной потребностью в питательных веществах и ограниченными возможностями усвоения пищи, что требует применения диетологических подходов, позволяющих повысить энергетическую и белковую ценность пищи без увеличения ее объема. В связи с этим важное место в организации питания детей с ВБЭ занимает нутритивная поддержка с использованием специализированных продуктов для энтерального питания.

Недостаточность питания — это дисбаланс между потребностью в питательных веществах и их поступлением, негативно влияющий на рост и развитие ребенка [4]. Понятие «недостаточность питания» пришло на смену терминам «белково-энергетическая недостаточность» и «гипотрофия». Данный термин наиболее полно характеризует нутритивный статус и охватывает все этиологические факторы (включая неадекватное потребление питательных веществ, недостаточное их усвоение и повышенную потребность).

Для оценки нутритивного статуса используется метод антропометрии как один из способов оценки физического развития детей с буллезным эпидермолизом. Антропометрия — это измерение скорости роста и прибавки массы тела. Этот метод является самым простым способом оценки физического развития. Измерения детей с ВБЭ должны проводиться каждые 3-6 мес, у младенцев и детей раннего возраста — ежемесячно, а при необходимости — чаще [5].

Для оценки данных антропометрии в настоящее время наиболее целесообразно использовать

показатели значения Z-score (оценка индивидуальных длины и массы тела детей за счет расчета стандартных отклонений или сигм, на которое исследуемый показатель массы или длины тела отличается от медианы стандартной популяции). Данный показатель вычисляют по уравнению: показатель ребенка — медиана стандартной популяции (M) / стандартное отклонение в стандартной популяции (O), основываясь на новых международных стандартах ВОЗ для оценки показателей роста и развития детей [6]. Основными антропометрическими индексами ВОЗ являются «масса тела для возраста», «рост (длина тела) для возраста» и «масса тела для роста (длины тела)». ВОЗ дополнительно был разработан новый стандарт — «индекс массы тела для возраста». Эти стандарты включены в основу компьютерной программы WHO ANTHRO для оценки вышеперечисленных индексов у детей до 5 лет. В дальнейшем на основании стандартов роста детей в возрасте 5-19 лет, разработанных ВОЗ в 2007 г., была разработана компьютерная программа ANTHRO Plus, обеспечивающая доступное и удобное использование стандартных кривых роста для оценки антропометрических параметров детей всех возрастов [7, 8].

Для оценки критериев недостаточности питания использовались диагностические значения Z-score антропометрических показателей, представленные в табл. 1.

В классификации ВОЗ предполагается наличие умеренной (Z-score масса/рост $> -3 / < -2$) и тяжелой (Z-score масса/рост < -3) степени недостаточности питания [9, 10]. В то же время считается, что для клинической практики следует выделять легкую степень недостаточности питания, при которой показатель Z-score находится в пределах $> -2 / < -1$ [11]. При организации нутритивной под-

держки детям с легкой степенью недостаточности питания удастся предотвратить в последующем более тяжелые нарушения.

Для комплексной оценки факторов, нарушающих питание при ВБЭ, разработана шкала THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) [12, 13]. Эта шкала помогает оценить нутритивный статус ребенка с ВБЭ и его имеющееся или потенциальное нарушение, при этом оцениваются три основных группы критериев состояния ребенка: результаты антропометрии, признаки нарушений со стороны органов пищеварения и дерматологические симптомы. Оценку по шкале проводит врач-диетолог совместно с врачом-дерматологом. Максимальная сумма баллов — 100; чем она выше, тем больше вероятность нарушения нутритивного статуса. Разработаны отдельные шкалы для детей моложе и старше 18 мес. [13].

В настоящее время на практике при диетологическом ведении больных с ВБЭ используют принципы, разработанные для больных с пролежнями и термическими ожогами [5], экстраполируя их на больных ВБЭ. При ВБЭ, как и при ожогах, потребности в питательных веществах пропорциональны тяжести повреждений [5, 14].

Для организации лечебного питания детей с ВБЭ на первом году жизни, согласно существующим зарубежным рекомендациям, суточные энергетические потребности должны составлять от 130 до 180 ккал/кг (или 115-150% от возрастных норм потребления), а в некоторых случаях возрастают до 225 ккал/кг. Потребности в белке составляют 2,5-4 г/кг (115-200% возрастных норм потребления), в жидкости — 150-200 мл/кг [5]. Активное образование пузырей вызывает потерю жидкости и еще больше увеличивает потребности в ней.

Для нутритивной поддержки детей раннего возраста используются специализированные продукты для энтерального питания детей первого года жизни, имеющиеся в свободной продаже в аптечных сетях.

Согласно существующим рекомендациям, прикорм ребенку с ВБЭ можно давать в то же время и в той же форме, что и здоровому, исключив грубую и абразивную пищу [5].

Для организации нутритивной поддержки детей с ВБЭ старше года необходимо формирование адекватного рациона с достаточным количеством всех основных питательных веществ. Однако формирование достаточного рациона за счет только натуральных продуктов у детей с тяжелыми формами ВБЭ является практически невыполнимой задачей. Поэтому для обогащения рациона детям старшего возраста также могут быть использованы специализированные продукты для энтераль-

Таблица 1
Диагностическое значение Z-score антропометрических показателей

Критерий	Z-score	Диагностическое значение
WAZ	< -2	Отражает острое недоедание с задержкой прибавки массы тела
	$> +1$	Свидетельствует об избыточной массе или ожирении
HAZ	< -2	Характеризует низкорослость, может свидетельствовать о хронической белково-энергетической недостаточности
BAZ	< -2	Недостаточность питания
	$> = 1$	Избыточная масса тела
	$> +2$	Ожирение

Примечание: WAZ (от Weight-for-Age Z-score) — масса тела/возраст, HAZ (от Height-for-Age Z-score) — рост/возраст, BAZ (от BMI-for-Age Z-score) — индекс массы тела/возраст.

ного питания. Большинство этих смесей являются «изокалорийными», т.е. содержат 100 ккал в 100 мл. При тяжелой степени нутритивной недостаточности следует отдавать предпочтение «гиперкалорийным» (гиперметаболическим) продуктам, которые позволяют дать большее количество нутриентов и энергии в меньшем объеме.

При тяжелой недостаточности наиболее оправданным является энтеральное зондовое питание, которое заключается в непрерывном медленном поступлении питательных веществ в ЖКТ (оптимально - с помощью инфузионного насоса). У детей с ВБЭ применение зондового питания ограничено из-за риска повреждения слизистой оболочки ЖКТ. В случаях тяжелой недостаточности питания и тяжелого состояния ребенка при необходимости в организации зондового питания используются специальные атравматичные зонды. В тяжелых случаях налаживается дополнительно парентеральное питание. Наложение гастростомы у больных с ВБЭ обычно не практикуется [5, 15].

Главным показателем адекватной диетотерапии является прибавка массы тела в среднем 5-10 г/кг в сутки [11]. Однако, как свидетельствуют специалисты, занимающиеся ведением детей с ВБЭ, достичь хороших показателей эффективности лечебного питания у детей с ВБЭ чрезвычайно трудно [5].

Помимо коррекции общего рациона питания, больные с ВБЭ нуждаются в дополнительном приеме некоторых микро- и макроэлементов, а также в контроле потребления кальция и витамина D [5, 16].

Материалы и методы

В период с 2014 по 2016 г. на базе отделения дерматологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ (в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, НМИЦЗД) в исследование было включено 60 детей в возрасте от 1 года до 16 лет с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза, из них с простой формой ВБЭ 17

пациентов и с дистрофической формой 43 пациента. Средний возраст детей составил $6,3 \pm 3$ года (табл. 2).

Среди наблюдаемых нами детей преобладали девочки – 37 (61%). В группе с простой формой буллезного эпидермолиза было 12 девочек (70%) и 5 мальчиков (30%) (средний возраст в данной группе составил $5,3 \pm 3,8$ года). Группу детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом составили 25 девочек (58%) и 18 мальчиков (42%) (средний возраст в этой группе был $6,8 \pm 4,25$ года).

Оценка показателей физического развития проводилась с использованием компьютерной программы WHO ANTHRO + и показателей индекса Z-score: индекс массы тела (WAZ), индекс роста (HAZ), индекс массы тела (BAZ).

Для комплексной оценки факторов, нарушающих питание при ВБЭ, применяли утвержденную шкалу THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise).

Результаты и обсуждение

Показатели WAZ, HAZ и BAZ у детей с простой формой ВБЭ в большинстве случаев были в пределах нормы ($n=14$; 82,3%), у 2 детей отмечались белково-энергетическая недостаточность и снижение нутритивного статуса ($BAZ > -3 / < -2$), у 1 ребенка BAZ составил $> +1$, что говорит об избыточной массе тела.

У пациентов с дистрофической формой ВБЭ показатель WAZ был в пределах нормальных величин только у 16 детей (37,2%), увеличение показателя WAZ ($> +1$) - у 1 ребенка (2,3%). Выраженное уменьшение показателя WAZ в пределах $> -3 / < -2$ отмечалось у 11 детей (25,5%), а у 15 (34,8%) детей показатель WAZ составил менее $-3 (< -3)$.

Показатель HAZ находился в границах нормы у 26 детей (60,5%), увеличение показателя ($> +1$) имелось у 3 детей (7%), уменьшение в пределах $> -3 / < -2$ - у 9 детей (20,9%), снижение менее $-3 (< -3)$ - у 5 детей (11,6%).

Показатель BAZ находился в пределах нормы у 13 детей (30,2%). У 11 пациентов (25,5%) на-

Таблица 2

Распределение детей с врожденным буллезным эпидермолизом по возрасту, полу и клиническим формам ($n=60$)

Пол	До 5 лет		5 – 12 лет		12 - 18 лет		Всего
	простая форма	дистрофическая форма	простая форма	дистрофическая форма	простая форма	дистрофическая форма	
Мальчики	4 (6,6%)	6 (10%)	1 (1%)	9 (15%)	0 (0%)	3 (5%)	23 (39%)
Девочки	6 (10%)	8 (13%)	4 (6,6%)	13 (21,6%)	2 (3%)	4 (6,6%)	37 (61%)
Итого ...	10 (16%)	14 (23%)	5 (8%)	22 (36,6%)	2 (3%)	7 (11,7%)	60 (100%)

блюдался умеренный дефицит питания ($BAZ > -3 / < -2$), а у 19 детей (44,1%) - тяжелая пищевая недостаточность (BAZ ниже -3).

Значения шкалы THINC варьировались от 10 до 55 (Ме $30 \pm 10,47$) у детей с простой формой ВБЭ и от 25 до 95 (Ме $60 \pm 17,63$) у пациентов с дистрофической формой.

Оценка фактического питания (Food intake assessment) анкетным методом показала, что средняя суточная калорийность рационов детей составляла от 66,5 до 134,4% от нормы для здоровых детей ($M \pm m - 97,9 \pm 24,7$). Однако по отношению к энергетической потребности, рассчитанной по специальной формуле для определения пищевой потребности детей с ВБЭ, потребление энергии в обследованной группе составляло от 44,0 до 101,0% ($M \pm m - 73,6 \pm 22,8$). Дефицит питания обратно коррелировал с показателем THINC ($p < 0,005$).

Заключение

Проведенный анализ показывает очевидные нарушения нутритивного статуса и дефицит питательных веществ у детей с дистрофической формой ВБЭ. Инструмент THINC следует использовать для всесторонней оценки состояния питания и энергетической потребности, эффективности применяемого лечения, включая диетическую терапию, на протяжении длительного времени. Несмотря на современные возможности применения лечебных продуктов питания, тяжелые формы ВБЭ до сих пор с трудом поддаются диетотерапии. Это связано с мультифакторным патогенезом недостаточности питания у этой сложной категории больных. В связи с этим вопрос о нутритивной поддержке детей с ВБЭ остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A. et al. *Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J. Am. Acad. Dermatol.* 2014 Jun; 70 (6): 1103-1126.
2. Fine J.D., Mellerio J.E. *Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 61 (3): 367-384.
3. Fine J.D., Mellerio J.E. *Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 61 (3): 387-402.

4. Mehta N.M., Corkins M.R., Lyman B. et al. *Defining Pediatric Malnutrition: A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions. J. Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37: 460-481.

5. Дж.-Д.Файн, Х. Хинтнер. *Буллезный эпидермолиз. М.: Практика, 2014. 357 с.*

6. WHO Multicentre Growth Reference Study Group: *WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr. Suppl.* 2006; 450: 76-85.

7. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: *Software for assessing growth of the world's children and adolescents.* 2016; 39.

8. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al. *Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull. World. Health. Organ.* 2007; 85: 660-667.

9. Joosten K.F.M., Hulst J.M. *Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients Curr. Opinion Pediatr.* 2008; 20: 590-596.

10. Sermet-Gaudelus I., Poisson-Salomon A., Colomb V. et al. *Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 64-70.

11. Клиническая диетология детского возраста. *Руководство для врачей. 3-е издание. Под ред. Т.Э. Боровик. К.С. Ладодо. Медицинское информационное агентство. М., 2015. 717 с. [Clinical nutrition in childhood. A manual for physicians 3rd edition. Edited by T. E. Borovik. K. S., Ladodo. Medical information Agency. M., 2015. 717 p.]*

12. Fox A.T., Alderdice F., Atherton D.J. *Are children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa of low birthweight? Ped. Dermatol.* 2003; 20: 303-306.

13. Haynes L. *Clinical Practice Guidelines for Nutritional Support in Children with Epidermolysis Bullosa Including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB). London: Great Ormond Street Hospital.* 2007.

14. Gamelli R.L. *Nutritional problems of the acute and chronic burn patient. Relevance to epidermolysis bullosa. Arch. Dermatol.* 1988; 124: 756-759.

15. Haynes L., Atherton D.J., Ade-Ajayi N. et al. *Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. Br. J. Dermatol.* 1996; 134: 872-887.

16. Melville C., Athenon D., Burch M. et al. *Fatal cardiomyopathy in dystrophic epidermolysis bullosa. Br. J. Dermatol.* 1996; 135: 603-606.

Для корреспонденции/Corresponding author

Мурашкин Николай Николаевич/ Murashkin Nikolay m_nn2001@mail.ru

Системные ретиноиды в лечении акне у пациентов детского возраста

В.И. Мохова¹, М.М. Глузмина², А.А. Савелова²

¹Группа компаний «Мать и дитя», Клинический госпиталь Лапино, Детский консультативно-диагностический центр, Московская область,

²ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края

Systemic retinoids in pediatric patients with acne

V.I. Mokhova¹, M.M. Glusmina², A.A. Savelova²

¹Group of companies "Mother and Child", Clinical Hospital Lapino, Children's Consultative and Diagnostic Center, Moscow region, Russia,

²Clinical Dermatological and Venereological Dispensary of the Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnodar, Russia

Аннотация

Актуальность. Акне – один из наиболее часто встречающихся дерматозов в кожной патологии детского возраста. Среднетяжелые и тяжелые формы акне у детей подразумевают назначение системных антибиотиков, однако имеющиеся сведения о резистентности *Propionibacterium acnes*, диктуют необходимость альтернативного лечения, в частности системным изотретиноином. **Цель исследования:** сравнительное изучение эффективности применения системного изотретиноина у пациентов детского возраста. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 40 больных от 12 до 18 лет. Пациенты были распределены на 2 группы. 1-я группа получала изотретиноин в дозировке 0,4-0,5 мг/кг в сутки в течение 6 мес, 2-я группа – изотретиноин в дозировке 0,6-0,8 мг/кг в сутки на протяжении 6 мес. Оценка эффективности проводилась через 2, 6, 12 мес с учетом динамики клинических симптомов (воспалительные элементы, ретенционные элементы – индекс VAS), индекса качества жизни (ДИКЖ). **Результаты исследования.** При подростковых акне тяжелой степени (узловатые, кистозные, конглобатные акне) и тяжелых папулопустулезных акне наиболее показан курс изотретиноина (технология Lidose) в дозе 0,6-0,8 мг/кг, по достижении стабилизации процесса (отсутствие свежих воспалительных высыпаний на протяжении 1 мес) проводится снижение дозы в эквиваленте 0,4-0,5 мг/кг – 2-3 мес, 0,2-0,3 мг/кг – 2-3 мес, с последующей отменой препарата. Курсовая доза составляет 100 мг/кг. Средняя длительность курса 8-10 мес (в ряде случаев до 12 мес). При подростковых акне среднетяжелого течения папулопустулезной формы возможно проведение курса изотретиноина без снижения дозировки - суточная доза составляет 0,5 мг/кг. Курсовая доза около 80 мг/кг. Длительность 8-10 мес.

Ключевые слова: юношеские акне, детский возраст, системный изотретиноин.

Abstract

Relevance. Acne is one of the most common dermatoses in children skin disease. Moderate-severe and severe forms of acne in children involve the assign of systemic antibiotics, however, available data on resistance *Propionibacterium acnes*, necessitate for alternative treatment, in particular systemic isotretinoin. The purpose of the study: comparative study of the systemic isotretinoin efficacy in pediatric patients. **Material and methods.** The study included 40 patients aged 12 to 18 years. The patients were divided into 2 groups. 1st group received isotretinoin at a dosage of 0.4-0.5 mg/kg/day for 6 months group 2nd – isotretinoin at a dosage of 0.6-0.8 mg/kg/day for 6 months. Evaluation of effectiveness was performed after 2, 6, 12 months, taking into account the dynamics of clinical symptoms (inflammatory elements, retentive elements, the index of VAS), quality of life index. **The results of the study.** Isotretinoin (Lidose) at a dose of 0.6-0.8 mg/kg is the treatment used in severe teenage acne wards (knotty, cystic, conglobata acne). The same treatment is used in severe papules-pustular acne, achieving a stabilization of the process (absence of new inflammatory lesions within 1 month) leads to dose reduction equivalent 0.4-0.5 mg/kg – 2-3 months, 0.2-0.3 mg/kg – 2-3 months, with subsequent withdrawal of the drug. Heading dose is 100 mg/kg, average duration of 8-10 months (in some cases up to 12 months). Isotretinoin (Lidose) is considered to be a treatment in teenage papules-pustular acne of moderate-severe forms, without the dosage reduce - the daily dose - 0.5 mg/kg dose is about 80 mg/kg. the duration of 8-10 months.

Key words: vulgar acne, children's age, systemic isotretinoin.

Акне - хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся наличием открытых или закрытых комедонов и воспалительных элементов, в том числе папул, пустул или узлов. Акне - одно из самых распространенных заболеваний кожи, особенно среди лиц подросткового и молодого возраста. Так, около 50 млн человек, проживающих в США, страдают акне [1].

В этиопатогенезе акне ведущее значение отводится четырем факторам: гиперпродукции кожного сала, фолликулярному гиперкератозу, гиперколонизации *P.acnes* и воспалению [2]. Общепризнанным инициальным звеном является гиперандрогения, которая может проявляться в виде абсолютного увеличения количества гормонов или в виде повышенной чувствительности рецепторов

к нормальному или сниженному количеству андрогенов в организме. Известно, что кожа является андрогенчувствительным органом, а манифестация акне приходится у большинства пациентов на период пубертата, когда отмечается активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на возрастающую активность андрогенов, в частности 5 α - дегидротестостерона. Последний регулирует салоотделение и играет определяющую роль в дифференцировке кератиноцитов протока сальной железы. Наличие генетически детерминированного типа секреции сальных желез объясняет отсутствие заболевания у части населения в период пубертата, а также существование разнообразных клинических форм заболевания и степени тяжести дерматоза [3].

Несмотря на, казалось бы, глубокую изученность проблемы акне, остается ряд вопросов, вызывающих особую озабоченность в отношении терапии данной патологии. Лечение акне часто связано с использованием нескольких препаратов, действие которых направлено на различные звенья патогенеза заболевания. Потенциальные побочные, в том числе местные, эффекты могут снижать комплаентность пациентов и отрицательно влиять на качество жизни, которое исходно значительно снижено у данной категории пациентов [4].

Для лечения акне средней тяжести и тяжелой степени в клинической практике наиболее часто назначаются топические или системные антибиотики (см. таблицу). Однако устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам возрастает. Так, имеются сведения, что более 50% штаммов *Propionibacterium acnes* устойчивы к местным макролидам [5]. В идеале вместо топического

антибиотика следует использовать бензоилпероксид (БПО) в сочетании с местным ретиноидом для минимизации вероятности возникновения резистентности. Системные антибиотики все еще играют определенную роль в терапии акне средней и тяжелой степени, но только в сочетании с местным ретиноидом, БПО или их комбинацией, и продолжительность применения антибиотиков не должна превышать 3 мес [6]. Отношение пользы к риску долгосрочного использования антибиотиков должно быть тщательно взвешено, и их применение по возможности следует избегать [7]. Очевидна необходимость выбирать иную эффективную альтернативу антибиотикам, чтобы уменьшить вероятность неэффективности терапии [8]. Таким препаратом является системный ретиноид – изотретиноин. Учитывая, что побочные эффекты изотретиноина дозозависимы, продолжается поиск методик, позволяющих снизить ежедневную и курсовую дозу препарата и повысить комплаентность к данному виду терапии.

В настоящее время можно выделить три основных направления в режимах дозирования изотретиноина:

- 0,6 – 1,0 мг/кг/сут с последующим снижением дозировки при достижении положительной динамики;
- 0,5 мг/кг/сут в течение всего курса терапии без постепенного снижения дозировки;
- менее 0,4 мг/кг/сут - лечение низкими дозами.

Существует мнение, что «низкодозированные» режимы приема изотретиноина, при которых используются дозы ниже 0,4 мг/кг/сут, не нуждаются в подсчете суммарной (кумулятивной) дозы препарата.

Таблица 1

Рекомендации по терапии акне у детей и подростков

	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень
Терапия 1-й линии	Бензоила пероксид или топический ретиноид -или- топическая комбинированная терапия** БП + антибиотик или ретиноид + БП или ретиноид + БП + антибиотик	Топическая комбинированная терапия** БП + антибиотик или ретиноид + БП или ретиноид + БП + антибиотик -или- пероральный антибиотик + топический ретиноид + БП -или- пероральный антибиотик + топический ретиноид + БП + топический антибиотик	Пероральный антибиотик + топическая комбинированная терапия** БП + антибиотик или ретиноид + БП или ретиноид + БП + антибиотик -или- изотретиноин перорально
Альтернативная терапия	Добавьте топический ретиноид или БП (если еще не используется) -или- рассмотрите целесообразность назначения альтернативного ретиноида -или- топической терапии дапсоном	Рассмотрите целесообразность альтернативной комбинированной терапии -или- смены перорального антибиотика -или- добавление комбинированного орального контрацептива или спиронолактона (у женщин) -или- изотретиноина перорально	Смена перорального антибиотика -или- добавление комбинированного орального контрацептива или перорального спиронолактона (у женщин) -или- изотретиноина перорально

Примечание. ** препарат доступен как в виде фиксированной комбинации, так и в виде отдельного лекарственного препарата. БП - бензоил пероксид.

рата. Показанием для применения этой методики считаются акне легкой и средней степени тяжести, резистентные к стандартной терапии, выраженное салоотделение. Оптимальной для взрослых является суточная доза 0,6 – 0,8 мг/кг, обеспечивающая более быстрый терапевтический эффект. Длительность лечения стандартными дозами изотретиноина устанавливается индивидуально, но, как правило, она составляет 6 – 8 мес при условии достижения суммарной курсовой (кумулятивной) дозы [9].

По мнению ряда зарубежных и отечественных дерматологов, для минимизации проявлений ретиноевого дерматита оптимально ступенчатое повышение изначально минимальной дозы (0,2 – 0,3 мг/кг) до предполагаемых значений. Корректировать дозу рекомендуют через 3 – 5 нед от начала терапии в зависимости от эффекта и переносимости препарата. Спустя несколько месяцев, при условии достижения стойкого положительного терапевтического эффекта, суточная доза может быть снижена до поддерживающей (0,1 – 0,3 мг/кг). Используют и другие схемы лечения: начинают терапию со стандартных доз изотретиноина (0,35 – 0,8 мг/кг в сутки) на протяжении 1 – 2 мес, после чего, при достижении положительной динамики в клинической картине заболевания, суточную дозу постепенно снижают до 0,2 – 0,4 мг/кг, при этом общая длительность курса терапии составляет 8 – 12 мес [9].

Материалы и методы

В клинических условиях было проведено сравнительное исследование по изучению эффективности применения системного ретиноида (изотретиноин технология Lidose) в различных дозировках у пациентов пубертатного периода с акне средней и среднетяжелой степени тяжести.

Критерии включения: возраст пациентов от 12 до 18 лет; степень тяжести акне: средняя, среднетяжелая; письменное информированное согласие, предоставленное родителем или законным опекуном пациента.

Критерии не включения: противопоказания к назначаемым препаратам, наличие хронического инфекционного заболевания, системного расстройства или другого медицинского состояния, которое может подвергнуть участника исследования излишнему риску при его включении в исследование.

Ввиду избранной возрастной категории пациентов в критерии не включения мы не внесли отсутствие беременности, кормление грудью и планирование беременности, ограничившись знакомством на приеме родителей девочек с данной информацией, включенной в информированное согласие.

Под нашим наблюдением находилось 40 пациентов с акне среднетяжелой (в анамнезе неэффективность антибиотикотерапии) и тяжелой степени (57,5% девочек и 42,5% мальчиков) в возрасте от 12 до 18 лет (возрастная медиана – $14,4 \pm 7,6$ года), при этом в рамках исследования было констатировано, что до 16 лет преобладали девочки, после 16 лет – мальчики. Пациенты были распределены на 2 группы, сопоставимые по основным критериям.

Пациенты 1-й группы (21 человек, 52,5%) получали курс с постепенным снижением дозы, суточная доза (начальная) изотретиноина составляла 0,6-0,8 мг/кг, по достижении стабилизации процесса (отсутствие свежих воспалительных высыпаний на протяжении 1 мес) проводили снижение дозы в эквиваленте 0,4-0,5 мг/кг – 2-3 мес, 0,2-0,3 мг/кг – 2-3 мес, с последующей отменой препарата. Курсовая доза составляла 100-120 мг/кг. Средняя длительность курса 8-10 мес. Во 2-й группе (19 человек; 47,5%) применялась следующая схема назначения изотретиноина - без снижения дозировки - суточная доза составляла 0,5 мг/кг. Курсовая доза Акнекутана около 80 мг/кг. Длительность 8-10 мес.

Все пациенты использовали базовую терапию - специализированную косметику, включающую средства по очищению кожи и увлажнению.

Общая оценка эффективности проводилась через 2, 6 и 12 мес применения обеих схем терапии с учетом динамики выбранных нами клинических симптомов: воспалительные элементы (папулы, пустулы), ретенционные элементы (открытые и закрытые комедоны) – индекс VAS, а также индекса качества жизни (адаптированный опросник ДИКЖ для пациентов моложе 18 лет).

Результаты и обсуждение

В 1-й группе пациентов после курса терапии в соответствии с динамикой индекса VAS у всех пациентов отмечалась положительная динамика (рис. 1). Высокая эффективность наблюдалась независимо от клинической формы заболевания и исходной степени тяжести, что позволяет рекомендовать данную методику пациентам со среднетяжелыми и тяжелыми акне, в том числе конглобатными.

Во 2-й группе динамика была сопоставимой с 1-й группой, однако в отношении узлов, кист и конглобатов значимая эффективность отмечалась в более поздние сроки (рис. 2). Таким образом, фиксированная доза (0,5 мг/кг) на протяжении всего курса терапии более показана пациентам со среднетяжелыми и тяжелыми папулопустулезными акне, а при тяжелых узловатых и конглобатных акне более приемлем курс с иницирующей

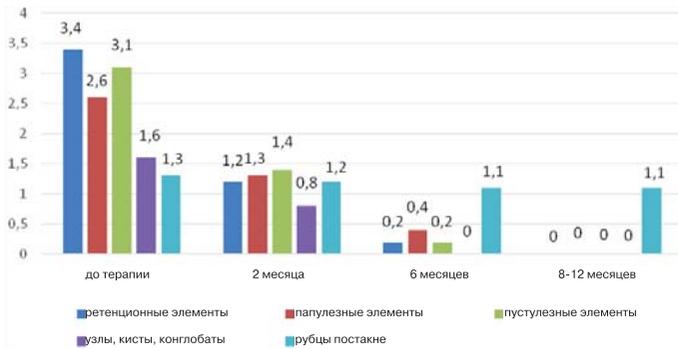


Рис. 1. Динамика составляющих индекса VAS (баллы) под влиянием курса изотретиноина с постепенным снижением дозы (1-я группа). Конечная точка на графике 8-12 мес, так как длительность курса отличалась внутри группы.



Рис. 2. Динамика индекса VAS (баллы) под влиянием курса изотретиноина по схеме без снижения дозы (2-я группа). Конечная точка на графике 8-12 мес, так как длительность курса отличалась внутри группы.

щей дозы 0,6-0,8 мг/кг и последующим снижением разовой дозы.

В 1-й группе индекс ДИКЖ улучшился на 71,4%: с $16,4 \pm 3,0$ до $4,7 \pm 1,1$ балла ($p < 0,01$), во 2-й группе – на 73,8%: с $16,4 \pm 2,2$ до $4,3 \pm 0,6$ балла ($p < 0,01$) (рис. 3).

Мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови (до терапии, через 2, 6 мес от начала терапии). Показатели АСАТ, АЛАТ, щелочной фосфатазы, триглицеридов у части пациентов (15%) через 2 и 6 мес имели тенденцию к увеличению, но не превышали 10% от исходных значений. Данная отрицательная динамика не требовала отмены препарата. Среди нежелательных явлений отмечались ксероз (85%), хейлит (50%), сухость сли-

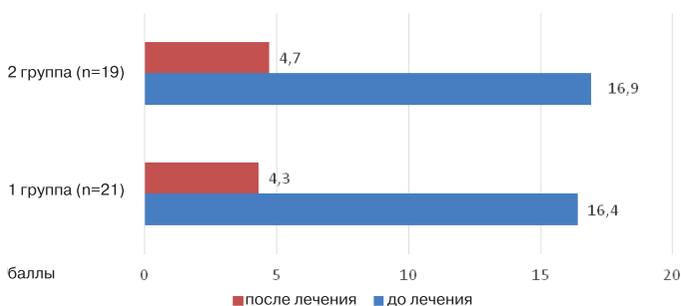


Рис. 3. Средние показатели (баллы) индекса качества жизни после лечения (12 мес) (по оси ординат – медианы значений при $p < 0,0001$ в соответствии с критерием Манна-Уитни).

зистых (25%), ретиноидный дерматит (15%), конъюнктивит (5%) (у пациента, который использовал контактные линзы), которые были выражены преимущественно в 1-2-й месяцы приема и в дальнейшем имели тенденцию к уменьшению.

Выводы

1. При подростковых акне тяжелой степени (узловатые, кистозные, конглобатные акне) и тяжелых папулопустулезных акне наиболее показан курс изотретиноина (технология Lidose) в дозе 0,6-0,8 мг/кг, по достижении стабилизации процесса (отсутствие свежих воспалительных высыпаний на протяжении 1 мес) проводится снижение дозы в эквиваленте 0,4-0,5 мг/кг – 2-3 мес, 0,2-0,3 мг/кг – 2-3 мес, с последующей отменой препарата. Курсовая доза составляет 100 мг/кг. Средняя длительность курса 8-10 мес (в ряде случаев до 12 мес).

2. При подростковых акне среднетяжелого течения папулопустулезной формы возможно проведение курса изотретиноина (технология Lidose) без снижения дозировки – суточная доза составляет 0,5 мг/кг. Курсовая доза около 80 мг/кг. Длительность 8-10 мес.

3. Различные схемы назначения изотретиноина (технология Lidose) у пациентов с акне средней тяжести и тяжелой степени хорошо переносятся и являются безопасными. Побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек возникают достаточно часто, но носят проходящий характер (степень выраженности значительно снижается со временем), хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата.

Литература

1. Bhate K., Williams H.C. *Epidemiology of acne vulgaris*. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168: 474-485.
2. Жукова О.В., Круглова Л.С. *Акне: современные тенденции ведения пациентов. Клиническая дерматология и косметология.* 2016; 15(15): 36 – 43 [Zhukova O.V., Kruglova L.S. *Acne: current trends in patient management Clinical dermatologists and cosmetology.* 2016; 15(5): 36 – 43.]
3. Lello S., Primavera G., Colonna L. *Effects of two estrogen-progestins containing ethynilestradiol 30 mg and drospirenone 3 mg and ethynilestradiol 30 mg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations.* *Gynecol. Endocrin.* 2010; 24: 718 – 723.
4. Eichenfield L.F., Krakowski A.C., Piggott C. et al. *Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne.* *Pediatrics.* 2013; 131 (Suppl. 3): 163 – 186.
5. Andriessen A., Lynde C.W. *Antibiotic resistance: shifting the paradigm in topical acne treatment.* *J. Drugs Dermatol.* 2014; 13: 1358 – 1364.

6. Мурашкин Н.Н. Антибиотикорезистентность *P. acnes* в терапии акне. Пути решения проблемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2013; 6: 128 – 131 [Murashkin N.N. Antibiotic resistance of *P. acnes* in the therapy of acne. Ways of solving the problem Bull. Dermatol. Venereol. 2013; 6: 128 – 131.].

7. Rosen T. Antibiotic resistance: an editorial review with recommendations. J. drugs in dermatol. JDD. 2011; 10 (Suppl. 7): 724 – 733.

8. World Health Organization (2012). The evolving threat of Antibiotic resistance: options for action. URL: <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/> (date accessed: November 2014).

9. Масюкова С.А., Мордовцева В.В., Кахишвили Н.Н., Санакоева Э.Г., Круглова Л.С., Соколова Ю.П. Лечение акне низкими дозами изотретиноина. Клиническая дер-

матология и венерология. 2013; 6: 7-13 [Masyukova S.A., Mordovtseva V.V., Kakhishvili N.N., Sanakoev E.G., Kруглова L.S., Sokolova Yu. p. Treatment of acne low-dose isotretinoin. Clinical dermatology and venereology. 2013; 6: 7-13.].

Для корреспонденции/Corresponding author
Мохова Вероника Игоревна/ Mokhova Veronika
dr.mokhova@icloud.com

Профилактика рестенозирования стриктур пищевода, проведенной после баллонной дилатации, у детей с буллезным эпидермолизом

А.В. Тупыленко¹, М.М. Лохматов¹, Н.Н. Мурашкин^{1,2},
Е.Ю. Дьяконова¹, И.А. Суркова¹

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

²ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава РФ, Москва

Recensione prevention of esophageal strictures after balloon dilatation in children with epidermolysis bullosa

A.V. Tupylenko¹, A.V. Lohmatov¹, N.N. Murashkin^{1,2},
E.Y. Dyakonova¹, I.A. Surkova¹

¹National Medical Research Center of Children's Health Of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia,

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Аннотация

Актуальность. Рубцовые стриктуры пищевода при буллезном эпидермолизе (БЭ) у детей являются часто встречающимся осложнением, влияющим на качество жизни ребенка и его общее состояние. Сужение просвета пищевода является причиной развития симптомов дисфагии, в связи с чем нарушается пероральное кормление и соответственно страдает нутритивный статус. Для реканализации просвета пищевода во всем мире отдают предпочтение рентгеноскопически- или эндоскопически-ассистированной баллонной дилатации. Этот метод является эффективным и наименее травматичным, учитывая ранимость слизистой пищевода у пациентов с БЭ. Однако после проведения баллонной дилатации у части пациентов наблюдается рецидивирование стриктуры и им требуется повторное лечение. В связи с этим ведутся разработки по профилактике рестенозирования в послеоперационном периоде путем перорального назначения топических глюкокортикоидов. **Материал и методы.** За период с 2015 по 2017 г. в отделении дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей было пролечено 180 детей с БЭ, из них у 16% имелись симптомы дисфагии 1-4-й степени (по шкале Bown), вызванные стриктурой пищевода. Из них 6 пациентов в послеоперационном периоде в течение 3 мес получали топическую терапию: Будесонид 0,5 мг/2 мл в смеси с 5 г Мальтодекстрина 2 раза в сутки. **Результаты исследования.** У всех пациентов в течение 3 мес наблюдалась значительная клиническая и рентгенологическая положительная динамика, повторные сеансы дилатации не требовались. **Вывод.** Данный метод позволяет отсрочить необходимость инвазивного лечения сужения пищевода у пациентов с БЭ.

Ключевые слова: дети, буллезный эпидермолиз, осложнения, стриктура, пищевод, дисфагия, баллонная дилатация.

Abstract

Relevance. Corrosive strictures of esophagus in epidermolysis bullosa in children are a frequent side effect concerning quality of life of the child and his General condition. Development of dysphagia symptoms causes esophagus luminal narrowing, for which reason oral feeding is disturbed, and therefore suffering nutritional status. Roentgenoscopic or endoscopically assisted balloon dilatation is preferred around the world as the method for recanalization of the esophagus lumen. This method is effective and the least traumatic, given the vulnerability of the mucosa of the esophagus in patients with EB. However, after balloon dilatation part of patients have a recurrence of stricture and need re-treatment. In this regard, development is carried out to prevent recensione in the postoperative period, by oral administration using topical glucocorticoids. **Material and methods.** For the period from 2015 to 2017 in the Department of dermatology, National medical research center of children's health treated 180 children with EB, 16% of them had symptoms of dysphagia 1-4 degrees (on a Bown scale) - induced esophageal stricture. Six patients in the postoperative period for 3 months received topical therapy: Budesonide 0.5 mg/2 ml mixed with Maltodextrin 5 g bid. **The results of the study.** All patients for 3 months demonstrated significant clinical and radiological positive dynamics, without the need for repeated sessions of dilatation. **Conclusions.** This method allows you to postpone the need for invasive treatment of esophagus narrowing in patients with EB.

Key words: children, epidermolysis bullosa, complications, stricture, esophagus, dysphagia, balloon dilatation.

Буллезный эпидермолиз (БЭ) – это группа редких заболеваний, которая характеризуется возникновением пузырей (булл) и эрозий на коже и слизистой оболочке в результате минимального механического или термического воздействия [1]. В свою очередь БЭ делится на наследственный и приобретенный. Согласно современной классификации, наследственный БЭ [2] делится на простой, пограничный, дистрофический и синдром Киндлера. Приобретенный БЭ связан с выработкой аутоантител к коллагену VII типа, что делает его сходным с дистрофической формой врожденного БЭ. В зависимости от клинических проявлений и от дефектного белка выделяют более чем 30 подтипов болезни [2]. Уровень формирования пузыря при нарушении структурной целостности кожи или слизистой оболочки зависит от типа БЭ. При простом БЭ формирование пузыря происходит на уровне базальных клеток вследствие дефектного белка – кератина, при пограничном БЭ – на уровне светлой пластинки (lamina lucida) базальной мембраны (дефектный белок - laminin, COLVIII, integrin), при дистрофическом БЭ – между дермой и эпидермисом (на уровне дермоэпидермального соединения, дефектный белок – COLVIIA1) [3].

БЭ является орфанным заболеванием. По данным регистра NEBR (National EB Registry, США), в период с 1983 по 2002 г. было зарегистрировано более 3 тыс. пациентов с БЭ и распространенность БЭ составила 0,82 на 100 тыс. населения, заболеваемость – 1,1 случая на 100 тыс. живых новорожденных [4]. По данным Австралийского регистра БЭ, распространенность в Австралии составила 1 случай на 100 тыс. живых новорожденных [5]. В Великобритании в период 2002-2010 гг. заболеваемость составила 6,6 случая на 100 тыс. живых новорожденных, а распространенность – 1,5 на 100 тыс. населения [5–7]. По данным Национального регистра БЭ [8], распространенность заболевания (на 100 тыс. родившихся живыми) в Норвегии составляет 5,4 случая, в Японии – 0,78 случая, в Италии

– 1,54 случая, в Австралии – 1,03 случая, в Хорватии – 0,96 случая. В Российской Федерации на территории 70 из 85 субъектов распространенность врожденного БЭ в среднем составила 0,04 случая на 100 тыс. населения [9].

Различные формы БЭ могут сопровождаться разнообразными внекожными осложнениями. Наиболее часто поражается слизистая оболочка пищевода и гортани, вызывая впоследствии рубцовые сужения [10]. Формирование булл возможно на слизистой поверхности мочеполовой системы, а также органов чувств, таких как глаз и ухо [7].

Такое осложнение, как стриктура пищевода, наиболее часто возникает при дистрофической форме БЭ [11]. Эпидермис кожи и слизистая оболочка пищевода сходны по гистологическому и молекулярному строению. Эпидермис – это многослойный плоский ороговевающий эпителий. Слизистая оболочка пищевода также состоит из многослойного плоского эпителия, но без поверхностного рогового слоя. В области дермоэпидермального соединения располагается базальная мембрана с базальным слоем клеток, которая с помощью якорных фибрилл плотно соединяется с нижележащими коллагеновыми волокнами. В основе патогенеза дистрофической формы БЭ лежит мутация гена COLVIIA1 (или в случае синдрома Киндлера – выработка аутоантител к коллагену VII типа). В результате нарушается синтез коллагена VII типа (или разрушение его аутоантителами), входящего в состав якорных фибрилл, которые являются структурным компонентом дермоэпидермального соединения, а также соединения эпителия пищевода с нижележащими коллагеновыми волокнами. Дефект или отсутствие вышеописанного коллагена ведет к повреждению кожи и/или слизистой оболочки пищевода при любом механическом, термическом и химическом воздействии, с возникновением пузыря и поверхностного дефекта [2]. Данное состояние приводит к хроническому воспалительному процессу в слизистой оболочке пищево-

да и постепенному формированию стриктуры [1]. Стриктура пищевода является причиной возникновения симптомов дисфагии: нарушения глотания, гиперсаливации, поперхиваний. В литературе также описаны случаи возникновения стриктуры пищевода у детей с пограничной формой БЭ [12].

В лечении стриктур пищевода использовались различные подходы. Бужирование для восстановления просвета не используется ввиду травматичности и высокого риска перфорации [1, 13, 14]. В случае развития декомпенсированного стеноза (полное отсутствие просвета) или при неэффективности внутрипросветных методов проводится хирургическое лечение, включающее в себя колоэзофагопластику или резекцию стенозированного участка с созданием анастомоза конец в конец [15, 16]. Высокая травматичность хирургического вмешательства обуславливает высокие риски возникновения осложнений и летального исхода [16].

Методом выбора в лечении стриктур пищевода у детей с данным заболеванием является рентгеноскопически или эндоскопически-ассистированная гидростатическая баллонная дилатация (БД) [17]. Однако, несмотря на эффективность БД в большинстве случаев, части пациентов с БЭ требуется проведение повторных сеансов дилатации каждые несколько месяцев в связи с рестенозированием просвета пищевода [18].

Медикаментозное лечение используется для уменьшения количества повторных дилатаций и увеличения периода ремиссии. Оно включает в себя назначение препаратов системного и топического действия. Применение препаратов системного действия, таких как ингибиторы коллагеназы (фенитоина), системных глюкокортикостероидов, верапамила оказалось неэффективным [17, 19–21]. Изначально доказана эффективность топического применения глюкокортикостероидов (Будесонид) в лечении стенозов пищевода при эозинофильном эзофагите – хроническом заболевании, характеризующемся тяжелым воспалительным процессом, который ведет к субэпителиальному стенозу пищевода с формированием фиброзной ткани [22, 23]. После чего пероральный прием Будесонида в форме густой субстанции (Oral Viscous Budesonid – OVB) был применен в качестве лечения и профилактики стриктур пищевода у детей с БЭ [24]. По опубликованным данным, пероральный прием OVB у детей со стриктурами при БЭ привел к уменьшению выраженности симптомов дисфагии и потребности в повторных вмешательствах, тем самым продлив период ремиссии [10, 25]. Однако в связи с редкостью заболевания работ по изучению эффективности перорального приема Будесонида крайне мало. В данной статье описаны резуль-

таты перорального приема Будесонида у 6 детей со стриктурой пищевода при БЭ после первоначально проведенной баллонной дилатации.

Материалы и методы

За период с 2015 по 2017 г. в отделении дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (ФГАУ НМИЦЗД) было пролечено 180 детей с БЭ, среди них у 30 (16%; 12 мальчиков и 16 девочек в возрасте от 2 до 17 лет, средний возраст $8,1 \pm 3$ года) имелись симптомы дисфагии 1–4-й степени (по шкале Bown), вызванные стриктурой пищевода. Из них 6 пациентов в послеоперационном периоде в течение 3 мес перорально получали Будесонид в смеси с Мальтодекстрином. Так как Будесонид по официальной аннотации не предназначен для перорального приема, использование препарата «off label» было одобрено этическим комитетом ФГАУ «НМИЦЗД». Также у официальных представителей пациентов было получено письменное согласие на применение данного препарата.

Всем включенным в исследование детям до и после баллонной дилатации, а также через 3 мес после приема Будесонида выполнялось рентгенологическое исследование пищевода с водорастворимым контрастным веществом для определения наличия стриктуры, ее локализации и характеристики (диаметр и протяженность). Тяжесть стриктур была оценена путем измерения индекса стриктуры, который рассчитывался следующим образом: индекс стриктуры (ИС) = $(A - a)/A$, где A – диаметр пищевода над стриктурой, a – диаметр пищевода в области стриктуры. ИС измерялся по рентгеновским снимкам в прямой и боковой проекциях, в оценке тяжести использовалось наибольшее ее значение. Измерение и сравнение ИС производилось до БД, после БД и через 3 мес после БД.

В связи с наличием хронического воспаления в слизистой оболочке пищевода для его купирования и соответственно профилактики рестенозирования использовалась кортикостероидная терапия, которая включала пероральный прием Будесонида 0,5 мг/2 мл в смеси с 5 г Мальтодекстрина 2 раза в сутки или в случаях затруднения глотания в течение 3 мес. После приема суспензии запрещался прием воды и пищи в течение 30 мин. В начале назначенной терапии и по ее окончании выполнялся посев глоточного секрета и фекалий для мониторинга кишечной флоры и грибковой инфекции. В течение курса назначенной терапии для оценки самочувствия ребенка и определения наличия нежелательных эффектов с родителями пациентов поддерживался постоянный контакт по телефону. Через 3 мес после проведенной БД и назначенно-

го лечения Будесонидом выполнялась контрольная эзофагограмма. Несмотря на то что в исследование было включено всего 6 пациентов, сравнение ИС до и после лечения выполнялось с использованием критерия Стьюдента (Student's t test). Значение $p < 0,05$ было принято как статистически значимое.

Результаты и обсуждение

Шесть детей с дистрофической формой БЭ (3 мальчика и 3 девочки в возрасте от 2 до 10 лет, среднее значение $6,3 \pm 2,9$ SD) с симптомами дисфагии и верифицированной стриктурой пищевода после баллонной дилатации перорально получали OVB в течение 3 мес. Уровень дисфагии после БД стал значительно ниже (среднее значение $\pm SD$, $0,33 \pm 0,52$) относительно первоначального уровня (среднее значение $\pm SD$, $3 \pm 0,63$). Уже на 1-е сутки пациентами отмечалось резкое улучшение при проглатывании жидкой и полужидкой пищи. У 3 пациентов стриктура пищевода локализовалась в верхней трети, у 2 – в средней трети и у 1 пациента имелись 2 стриктуры – в верхней и средней трети пищевода. По данным рентгенографии у 2 пациентов имелся протяженный стеноз 45 и 60 мм, у 2 пациентов была стриктура 5 мм и у 2 – стриктура в виде «перетяжки». Диаметр пищевода в месте стриктуры составил от 1 до 4 мм (среднее значение $\pm SD$, $2,7 \pm 1,1$).

После проведенной баллонной дилатации ИС стал значительно ниже (среднее значение $\pm SD$, $0,326 \pm 0,085$; см. таблицу) относительно базового уровня (среднее значение $\pm SD$, $0,773 \pm 0,149$; см. таблицу). Через 3 мес после назначения препарата наблюдалась тенденция к снижению ИС (среднее значение разницы $\pm SD$, $0,075 \pm 0,046$), что говорит о сохранении и дальнейшем постепенном восстановлении просвета пищевода в области сужения, что коррелирует с уровнем дисфагии на тот момент (среднее значение $\pm SD$, $0,17 \pm 0,4$).

Со стороны микробиоты на основании посевов глоточного секрета и фекалий, полученных по окончании лечения, отклонения от нормы (в том числе фунгицидной активности) не отмечено.

Топическое применение глюкокортикостероидов может значительно снизить риск формирования стриктуры у детей с БЭ, тем самым уменьшая потребность в последующих сеансах дилатации. В описанном исследовании OVB был назначен 6 пациентам после проведенной БД стриктуры пищевода. OVB применялся для профилактики рестенозирования стриктур различной степени выраженности (от умеренно выраженных до тяжелых). У всех пациентов, получавших OVB в течение 3 мес, наблюдалась значительная клиническая и рентгенологическая положительная динамика, повторные сеансы дилатации не требовались. Таким образом, OVB позволяет отсрочить необходимость инвазивного лечения сужения пищевода у пациентов с БЭ. Благодаря уменьшению количества требуемых дилатаций уменьшается ятрогенное повреждение слизистой оболочки пищевода, вызванное самой процедурой БД. Это также позволяет уменьшить риск возникновения фиброзной ткани и последующего сужения просвета пищевода. Восстановление проходимости пищевода и снижение потребности в проведении повторных БД позволяет обеспечить ребенку адекватное поступление необходимого количества калорий, поддержать нутритивный статус для адекватного заживления раневых поверхностей [25]. Хронический воспалительный процесс, который является результатом повторяющейся механической травмы слизистой оболочки пищевода от прохождения пищи, играет важную роль в формировании стриктуры у детей с БЭ. Таким образом, назначение противовоспалительных гормональных препаратов, таких как то-

Таблица

Данные индекса стриктуры после различных методов терапии

Пациент	Пол	Возраст, годы	Изменение индекса стриктуры						
			ИС				Дисфагия по шкале Wopn		
			до БД	после БД	после приема OVB	СИ разница (после БД и после приема OVB)	до БД	после БД	после приема OVB
1	Ж.	10	0.923	0.450	0.225	0.125	4	1	0
2	Ж.	2	0.625	0.325	0.201	0.124	3	0	0
3	М.	6	0.583	0.210	0.165	0.045	2	0	0
4	Ж.	9	0.666	0.331	0.218	0.113	3	1	1
			0.900	0.412	0.343	0.069			
5	М.	5	0.786	0.314	0.301	0.013	3	0	0
6	М.	6	0.928	0.243	0.210	0.033	3	0	0

пические глюкокортикостероиды, может являться эффективным в купировании данного состояния. Системные стероидные препараты не могут назначаться на длительный срок, так как они дают выраженные побочные эффекты, однако назначение смеси, имеющей низкую реабсорбирующую способность, значительно улучшает состояние слизистой оболочки пищевода и не оказывает на организм системного действия. Изначально OVB широко использовался для лечения эозинфильного эзофагита, который сопровождался субэпителиальным стенозом, с хорошими результатами [23, 26]. Данное исследование подтверждает, что OVB может также использоваться для лечения патологии пищевода в педиатрической практике у пациентов с БЭ.

Заключение

При использовании OVB в профилактике рестенозирования стриктур пищевода после баллонной дилатации у детей, страдающих буллезным эпидермолизом, получены хорошие результаты без возникновения осложнений. OVB в послеоперационном периоде позволяет сохранить достигнутый просвет пищевода в зоне стриктуры после БД и может быть рекомендован пациентам данной группы как мера профилактики возникновения рецидива.

Литература

1. Fine J.D. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy*. 2009. 358 p.
2. Fine J.D. *Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification*. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2014; 70(6): 1103–1126.
3. Shimizu H. *Hiroshi Shimizu Shimizu's Textbook of Dermatology*. 2007. 547 p.
4. Fine J.-D. *Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry*. *J.A.M.A. Dermatol.* 2016; 70(6): 1103–1126.
5. Kho Y.C. *Epidemiology of Epidermolysis Bullosa in the Antipodes*. *Arch. Dermatol.* 2010; 146(6): 931–950.
6. McKenna K.E., Walsh M.Y., Bingam E.A. *Epidermolysis bullosa in Northern Ireland*. *Br. J. Dermatol.* 1992; 127(4): 318–321.
7. Browne F., Heagerty A., Martinez A. *The epidemiology of epidermolysis bullosa in the U.K.: A 9-year study*. 2011. P. 165 (Suppl. 1):8.
8. Fine J.D. *Inherited epidermolysis bullosa*. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010; 5: 12.
9. Uitto J., Richard G. *Progress in epidermolysis bullosa: Genetic classification and clinical implications*. *Am. J. Med. Genet. - Semin. Med. Genet.* 2004; 131(1): 61–74.
10. Zanini A. *Oral Viscous Budesonide as a First-Line Approach to Esophageal Stenosis in Epidermolysis Bullosa: an Open-Label Trial in Six Children*. *Pediatr. Drugs.* 2014; 16(5): 391–395.
11. Fine J.D. *Tracheolaryngeal Complications of Inherited Epidermolysis Bullosa: Cumulative Experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 46(2): 147–158.
12. Fine J.D. *The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58(6): 931–950.
13. Mortell A.E., Azizkhan R.G. *Epidermolysis bullosa: Management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy*. *Dermatol. Clin.* 2010; 28(2): 311–318.
14. Castillo R.O. *Management of Esophageal Strictures in Children With Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 34(5): 535–541.
15. Canty T.G., LoSasso B.E. *One-stage esophagectomy and in situ colon interposition for esophageal replacement in children*. *J. Pediatr. Surg.* 1997; 32(2): 334–337.
16. Demirogullari B. *Colon interposition for esophageal stenosis in a patient with epidermolysis bullosa*. *J. Pediatr. Surg.* 2001; 36(12): 1861–1863.
17. Gollu G. *Balloon dilatation in esophageal strictures in epidermolysis bullosa and the role of anesthesia*. *Dis. Esophagus.* 2016: 1–6.
18. Heyman M.B. *Chronic recurrent esophageal strictures treated with balloon dilation in children with autosomal recessive epidermolysis bullosa dystrophica*. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88(6): 953–957.
19. Feurle G.E. *Management of esophageal stenosis in recessive dystrophic epidermolysis bullosa*. *Gastroenterology.* 1984; 87(6): 1376–1380.
20. Mitchell J.D., Eisenberg M. *Management of esophageal spasm in epidermolysis bullosa dystrophica using verapamil*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1989; 8(1): 133–134.
21. Abahussein A.A. *Recessive dystrophic epidermolysis bullosa treated with phenytoin*. *Int. J. Dermatol.* 1992; 31(10): 730–732.
22. Rubinstein E. *Comparison of 2 Delivery Vehicles for Viscous Budesonide to Treat Eosinophilic Esophagitis in Children*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 59(3): 317–320.
23. Dohil R. et al. *Oral Viscous Budesonide Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial*. *Gastroenterology.* 2010; 139(2): 418–429 e1.
24. Aceves S.S. et al. *Oral Viscous Budesonide: A Potential New Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children*. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102(10): 2271–2279.
25. Dohil R., Aceves S., Dohil M. *Oral Viscous Budesonide Therapy in Children With Epidermolysis Bullosa and Proximal Esophageal Strictures*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52(6): 776–777.

26. Rubinstein E. et al. *Every Other Day Dosing of Oral Viscous Budesonide is not Effective in the Management of Eosinophilic Esophagitis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. P.1.

Для корреспонденции/Corresponding author
Мурашкин Николай Николаевич/ Murashkin Nikolay
m_nn2001@mail.ru

Синдром отслаивающейся кожи на конечностях как особая форма врожденного буллезного эпидермолиза

Е.В. Матушевская

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА», Москва

Acral Peeling Skin Syndrome as a special form of congenital epidermolysis bullosa

E.V. Matushevckaya

Institute of Improvement of Professional Skill of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Аннотация

Синдром отслаивающейся кожи – редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, с недавнего времени относящееся к одной из клинических форм врожденного буллезного эпидермолиза. В статье описан семейный случай заболевания с клиническими проявлениями у одного из членов семьи.

Ключевые слова: семейный случай, врожденный буллезный эпидермолиз, синдром отслаивающейся кожи.

Abstract

Peeling skin syndrome (PSS) is a rare genodermatosis with an autosomal recessive inheritance. Nowadays PSS is a one of clinical subtypes of congenital epidermolysis bullosa. The article described a family case of the disease with clinical manifestations of one of the family members.

Key words: family case, congenital epidermolysis bullosa, peeling skin syndrome.

Peeling Skin Syndrome (PSS) – синдром отслаивающейся кожи (СОК) является редким аутосомно-рецессивным дерматозом, который чаще проявляется с рождения либо в детстве [1]. Термин «peeling skin syndrome» был предложен Levy and Goldsmith в 1982 г. [2].

В зависимости от формы заболевание характеризуется как образованием пузырей, так и непрерывным отторжением рогового слоя, проявляющимся в разной степени отслаиванием верхнего слоя кожи. Выделяют две основные формы СОК, а именно: синдром отслаивающейся кожи конечностей (Acral PSS) (APSS, MIM 609796), который вызван мутациями в гене TGM5, кодирующем трансглутаминазу 5, и генерализованную форму синдрома отслаивающейся кожи (PSS MIM 270300) [3]. На основании пересмотра классификации врожденного буллезного эпидермолиза на согласительном консенсусе от 2014 г., синдром отслаивающейся кожи конечностей относят к группе врожденного буллезного эпидермолиза, включенного в одну

из клинических форм подгруппы простого буллезного эпидермолиза [4]. Генерализованная форма в свою очередь подразделяется на три подтипа: невоспалительный тип (А) и воспалительные типы (В и С). Клинически два типа (А и В) проявляются генерализованным поражением кожного покрова с множественными очагами отслаивания кожи. Следует отметить, что тип А проявляется с рождения в виде эритродермии, как при синдроме Нетертона-Комеля, что может затруднить постановку диагноза [5].

Синдром отслаивающейся кожи типа А характеризуется невоспалительным и бессимптомным шелушением. Проявление данного заболевания отмечается с рождения или в течение первых 6 лет. Показано, что этот синдром имеет свою генетическую основу, когда происходят определенные мутации в гене CHST8, кодирующем трансмембранный белок N-ацетилгалактозамин-4-О-сульфотрансферазу Гольджи (GALNAC4-ST1) [6]. При гистологическом исследовании наблюдаются

гиперкератоз, паракератоз, уменьшение гранулярного слоя, акантоз, а также признаки разделения рогового и зернистого слоев эпидермиса.

Синдром отслаивающейся кожи типа В вызван патогенными мутациями в гене *CDSN*, кодирующем белок корнеодесмосин. Проявляется с рождения. Клинические проявления напоминают псориазиформные высыпания. При гистологическом исследовании отмечается отсутствие или уменьшение зернистого слоя с явными признаками паракератоза и акантоза. Уровень расщепления отмечается в зернистом слое эпидермиса.

Синдром отслаивающейся кожи типа С начинается в раннем детском возрасте и характеризуется образованием массивных субкорнеальных пузырей на коже ладоней и подошв, а также ихтиозиформными проявлениями и признаками хейлита. У многих пациентов отмечается повышенный IgE.

До настоящего времени не сообщалось об эффективных методах терапии данного состояния. Однако при изучении патогенеза заболевания все больше внимания уделяется нарушению кожного барьера и необходимости применения эмолентов в терапии данного заболевания [7–9]. Некоторое улучшение наблюдается с использованием эмолентов, а также кератолитических средств с салициловой кислотой и мочевиной, кальципотриола [10, 11]. Имеется сообщение об умеренной эффективности применения раствора гексагидрата хлорида алюминия [12]. Другие методы терапии, такие как деготь, топические стероиды, метотрексат и фототерапия, оказались неэффективны.

Приводим собственное наблюдение из практики

Мать, имеющая двоих детей—девочек П., 6 лет и Т., 14 лет (от разных браков), наблюдавшаяся с 2016 г., впервые обратилась с жалобами на шелушение на пальцах рук у младшей дочери. Девочка П. (2011 г.р.) болеет с рождения, когда во время родов при прохождении родовых путей появились пузыри на кистях. Выписана из роддома, диагноз установлен не был. Наблюдалась по месту жительства с диагнозом: экзема кистей, получала местное лечение с временным эффектом. Принимала также витаминные комплексы в домашних условиях в течение года, без эффекта. На 1-м году жизни консультирована дерматологом, был поставлен диагноз гипергидроз, назначено местное лечение, также с временным улучшением. В 1,5 года консультирована другим дерматологом, поставлен диагноз дисгидроз, рекомендовано обследование и лечение в стационаре, от которого мать отказалась. Первые диагнозы врожденного буллезного эпидермолиза был заподозрен в сентябре 2013 г. Специфического обследования не проходила.



Рис. 1-3. Пациентка П. Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, представлен пятнами, поверхностными эрозиями и локализован на коже кистей: тыльной и ладонной поверхностях.

На момент обращения пузырей на коже не обнаружено. Кожный патологический процесс носил распространенный симметричный характер и был представлен пятнами, поверхностными эрозиями, обрывками эпидермиса, чешуйками и локализован на коже кистей: тыльной и ладонной поверхностях (рис. 1-3) и подошв (рис. 4-6). На коже ладоней и подошв имеются разного размера единичные поверхностные эрозии на эритематозном фоне, по периферии видны фрагменты отслоенного эпидермиса. На коже подошв отмечаются подобные высыпания, а также легкий гиперкератоз. Кожа туловища свободна от высыпаний. На поверхности красной каймы губ и на слизистой полости рта пузырей и эрозий на момент осмотра не обнаружено. Субъективно — периодический зуд.

Было рекомендовано проведение рутинных методов обследования (анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование внутренних органов: брюшной полости, щитовидной железы, почек и мочевого пузыря, ЭхоКГ), микробиологических методов исследования (посев на флору с кожи, зева и носа). По результатам вышеперечисленных исследований патологии не выявлено.

Была проведена биопсия кожи 2 очагов (ладоней и подошв) с последующим гистологическим исследованием. По результатам гистологии отмечается уровень расщепления между роговым и грануляционным слоем, остальные структуры без изменения (рис. 7, 8)

Ребенок был направлен на консультацию специалистов (стоматолог, офтальмолог, невролог, ото-



Рис. 4-6. Пациентка П. Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, представлен пятнами, поверхностными эрозиями, обрывками эпидермиса, чешуйками и локализован на подошвах.

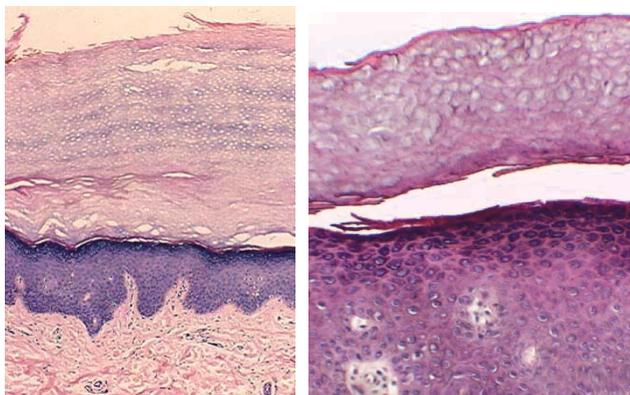


Рис. 7-8. Гистологическое исследование. Отмечается уровень расщепления между роговым и грануляционным слоем, остальные структуры без изменения.

ларинголог, гинеколог) для исключения сопутствующей патологии. По заключениям специалистов патология также не выявлена. Проконсультирована генетиком, которым было рекомендовано проведение генетического исследования всех членов семьи с дальнейшим медико-генетическим консультированием. В качестве метода исследования был выбран метод секвенирования нового поколения

(секвенирование экзома). Двум детям было успешно проведено данное исследование путем взятия образцов крови. Мать от проведения подобного генетического исследования отказалась.

Генетическое исследование младшей сестры - девочки П., 6 лет

В экзоне 03 гена TGM5 (OMIM603805) выявлена мутация с.337G>T в гомозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене p.G113C. Мутации описаны ранее у больных с Peeling skin синдромом, тип 2, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу [Cassidy и соавт., 2005; Kiritsi и соавт., 2010]. Согласно базе данных OMIM мутации в гене TGM5 описаны у пациентов с Peeling skin синдромом, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу (OMIM 609796).

Генетическое исследование старшей сестры - девочки Т., 14 лет

В экзоне 03 гена TGM5 (OMIM 603805) выявлена мутация с.337G>T в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене p.G113C. Мутация описана ранее у пациентов с Peeling skin синдромом. Выявленная мутация в гене TGM5 в гетерозиготном состоянии оказалась не патогенной и не привела к развитию клинических признаков кожного заболевания. Со слов матери, у старшей дочери кожные высыпания (пузыри, эрозии) никогда не отмечались.

С учетом клинико-анамнестических данных, результатов обследования (гистологическое исследование и выявленная мутация) больной П. поставлен окончательный диагноз: синдром отслаивающейся кожи конечностей (Acral Peeling Skin Syndrome). Назначено лечение с применением специализированных атравматичных повязок и эмолентов с положительной динамикой.

Заключение

Описанный случай представляет значительный клинический интерес в связи с крайней редкостью заболевания и затруднительной постановкой диагноза. Несмотря на минимальные проявления на протяжении большей части жизни, лечение таких больных представляет значительные трудности. В нашем наблюдении основой терапии пациента являлось использование неадгезивных атравматичных перевязочных средств, которые способны уменьшить травматизацию и тем самым отчасти предотвратить последующее образование пузырей и эрозий. Применение эмолентов также является необходимым методом терапии, с помощью которого удастся ослабить трение и воздействие факторов окружающей среды.

Литература

1. Sparker M.K. *Differential diagnosis of neonatal erythroderma*. In: Harper J., Oranje A., Prose N., editors. *Textbook of pediatric dermatology*. Oxford: Blackwell Science; 2000: 92-103.
2. Levy S.B, Goldsmith L.A. *The peeling skin syndrome*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982; 7: 606-613.
3. Cassidy A.J., van Steensel M.A., Steijlen P.M. et al. *A homozygous missense mutation in TGM5 abolishes epidermal transglutaminase 5 activity and causes acral peeling skin syndrome*. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77: 909-917.
4. Fine J.D. et al. *Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70(6): 1103-1126.
5. Sárdy M., Fáy A., Kerpáti S., Horváth A. *Comel–Netherton syndrome and peeling skin syndrome type B: Overlapping syndrome or one entity?* *Int. J. Dermatol.* 2002; 41: 264-268.
6. Cabral R.M., Kurban M., Wajid M. et al. *Whole-exome sequencing in a single proband reveals a mutation in the CHST8 gene in autosomal recessive peeling skin syndrome*. *Genomics.* 2012; 99: 202-208.
7. Pampalakis G. et al. *Enhanced Proteolytic Activities in Acral Peeling Skin Syndrome: A Role of Transglutaminase 5 in Epidermal Homeostasis*. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137(8): 1808-1811.
8. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Чикин В.В., Епишев Р.В. *Современные методы терапии врожденного буллезного эпидермолиза*. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014; 6: 47-56 [Kubanov A.A., Albanova V.I., Chikin V.V. *Epishev, V.R. Modern methods of treatment of congenital epidermolysis bullosa*. *Bulletin of dermatology and venereology.* 2014; 6: 47-56].
9. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И. *Барьерные свойства кожи в норме и патологии*. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2015; 94(6): 165-169 [Murashkin, N.N., Ambarchian, E.T., Epishev R. V., Materikin A. I. *Barrier properties of the skin in norm and pathology*. *Pediatrics.* 2015; 94(6): 165-169].
10. Al-Ghamdi F. et al. *Peeling skin syndrome: 11 cases from Saudi Arabia*. *Ann. Saudi. Med.* 2006; 26(5): 352-357.
11. Mizuno Y. et al. *A case of peeling skin syndrome successfully treated with topical calcipotriol*. *J. Dermatol.* 2006; 33(6): 430-432.
12. Pavlovic S. et al. *Acral peeling skin syndrome: a clinically and genetically heterogeneous disorder*. *Pediatr. Dermatol.* 2012; 29(3): 258-263.

Для корреспонденции/Corresponding author
Матушевская Елена Владиславовна/Matushevskaya Elena
matushevskaya@mail.ru

Профилактика ладонно-подошвенного синдрома - кожной токсической реакции таргетной терапии больных онкологического профиля

Е.А. Шатохина^{1,2}, Л.С. Круглова¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

The prophylaxis of palmar-plantar syndrome - skin toxic reaction of target therapy of oncological patients

E.A. Shatokhina^{1,2}, L.S. Kruglova¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Актуальность. Эффективная профилактика развития ладонно-подошвенного синдрома является необходимой составляющей комплексного лечения пациентов, получающих противоопухолевую терапию мультикиназными ингибиторами. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 23 пациента, получавших препарат из группы мультикиназных ингибиторов сорафениб. У всех пациентов до начала лечения при осмотре не было выявлено патологических изменений кожи ладоней и подошв. В 1-й группе (11 пациентов) для профилактических целей была назначена комбинация препарата тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки в течение 14 дней, затем 300 мг в сутки 14 дней и мази, содержащей 0,1% такролимус, на кожу ладоней и подошв 2 раза в день 28 дней. Во 2-й группе (12 пациентов) профилактических мероприятий не проводилось. **Результаты.** У пациентов 1-й группы в 18% случаев развился ладонно-подошвенный синдром I-II степени тяжести, у пациентов 2-й группы наблюдалась токсическая реакция кожи в виде ладонно-подошвенного синдрома II-IV степени тяжести в 42% случаев. При отсутствии профилактического лечения у пациентов отмечалось увеличение степени тяжести клинических симптомов ладонно-подошвенного синдрома (эритема, инфильтрация, десквамация, трещины), наблюдалось усиление субъективных ощущений (жжения, боли, парестезии), что значительно ухудшало их состояние. **Вывод.** Пациентам, получающим таргетную терапию мультикиназным ингибитором сорафенибом, для профилактики ладонно-подошвенного синдрома рекомендуется применение комбинированной схемы, включающей препарат тиоктовой кислоты внутрь и топическую терапию в виде мази, содержащей 0,1% такролимус.

Ключевые слова: таргетная терапия, мультикиназные ингибиторы, побочные эффекты, ладонно-подошвенный синдром, методы профилактики, тиоктовая кислота, такролимус.

Abstract

Relevance. Target therapy for various cancers with multi-kinase inhibitors is highly effective. The mechanism of action of this group of drugs is based on inhibition of angiogenesis. But, unfortunately, tropism to texture analysis provides access to a full therapy of antitumor therapy. Determination of effective prevention of the development of the palmar-plantar syndrome is a necessary component of complex treatment of this category of patients. **Materials and methods.** There were 23 patients under observation who received the drug from the group of multikinase inhibitors sorafenib. All patients had no pathological changes in the skin of the palms and soles before the treatment. In the first group (11 patients), a combination of thioctic acid at a dose of 600 mg per day for 14 days, then 300 mg per day for 14 days and an ointment containing 0.1% tacrolimus on the skin of the palms and foot 2 times a day for 28 days. In the second group (12 patients), no preventive measures were taken. **Results.** In patients in the 1st group, palmar-plantar syndrome of I-II severity was developed in 18% of cases, in patients of the 2nd group there was a toxic skin reaction in the form of palmar-plantar syndrome of II-IV severity in 42% of cases. Patients in the group without preventive treatment experienced an increase in the severity of clinical symptoms of the hand-foot syndrome (erythema, infiltration, desquamation, cracks), there was an increase in subjective sensations in patients (burning, pain, paresthesia), which significantly worsened the condition of patients. **Conclusions.** Patients receiving targeted therapy with a multi-kinase inhibitor sorafenib, for the prevention of the palmar-plantar syndrome, carrying out a combined scheme using the preparation of thioctic acid inside and topical therapy in the form of ointment, save 0.1% tacrolimus.

Key words: target therapy, multi-kinase inhibitors, side effects, palmar-plantar syndrome, prevention methods, thioctic acid, tacrolimus.

Таргетная терапия имеет преимущество перед традиционными химиотерапевтическими препаратами благодаря своей специфичности действия, тем самым значительно уменьшает частоту побочных эффектов при лечении онкологических заболеваний. Но поражение кожных покровов при использовании данной группы препаратов становится одним из ведущих нежелательных явлений и в ряде случаев ведет к редукции дозы препарата или полной отмене. Лечение таргетными препаратами часто сопровождается сухостью кожных покровов, папуло-папулезной сыпью, акнеподобными высыпаниями различной степени выраженности, но одним из самых тяжелых побочных эффектов является ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, hand-foot syndrome, HFS, hand-foot skin reaction, HFSR, ладонно-подошвенная эритродизестезия). Частота появления этого синдрома достигает 70%, и при развитии тяжелой степени выраженности ЛПС может приводить к ограничению самообслуживания из-за болезненных пузырей и глубоких трещин на ладонях и стопах. Расширение показаний для использования новых препаратов таргетной терапии и успешность их применения при колоректальном раке, раке головы и шеи, немелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы, гепатоцеллюлярном раке и раке щитовидной железы [1] определяют актуальность вопроса о разработке лечения ЛПС и методах профилактики его возникновения.

Одно из направлений развития таргетной терапии – разработка и внедрение в практику мультикиназных ингибиторов, блокирующих рецепторы факторов роста. Наиболее часто ЛПС сопровождается лечением препаратами, ингибирующими ангиогенез, и мишенью их являются рецепторы к проангиогенным факторам роста VEGFR (рецептор вазоэндотелиального фактора роста), PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста), bFGFR (рецептор фактора роста фибробластов), киназы RET и Flt-3 и других, участвующих в ангиогенезе опухоли [2–4]. Патогенез ЛПС и других проявлений кожной

токсичности в настоящее время активно изучается. Очевидна связь с подавлением активности VEGF (вазоэпителиального фактора роста), уровень которого минимален в большинстве тканей взрослых, за исключением мест активного ангиогенеза, таких как яичники, матка и кожа. Эффекты VEGF связаны со стимуляцией коллатерального кровообращения, необходимого для выживания клеток, подвергшихся гипоксии, а также улучшения трофики в процессах заживления ран, кроме того, VEGF активно влияет на рост и дифференцировку фибробластов кожи. Дермальные фибробласты активно участвуют в заживлении ран, мигрируя к месту повреждения ткани, продуцируют коллаген и фибронектин и организуют межклеточный матрикс, служащий каркасом для других клеток. Под влиянием специфических факторов (TGF-β1, EGF, PDGF, FGF2) и механического напряжения способствуют сокращению раны, тем самым восстанавливают гомеостаз в поврежденной ткани. инициируя образование коллагенового матрикса [5]. Подавление активности фибробластов значительно сказывается на физиологических обменных процессах в коже, так как дермальные фибробласты сами являются продуцентами большого количества биологически активных молекул.

Токсический эффект терапии определяется механизмом действия, метаболизмом лекарственного средства, дозой и длительностью его применения [7].

Проявления ладонно-подошвенного синдрома зависят от дозы препарата и локализуются на участках кожи в местах повышенного трения или давления (пятки, области проекций головок плюсневых костей, зоны давления обуви). Симптомы возникают в первые 2-3 нед лечения, появляются жалобы на парестезии, онемение, зуд, боль, клинически наблюдаются ограниченные, эритематозные, отечные очаги, при прогрессировании развиваются буллезные элементы, формируются болезненные трещины (табл. 1) [8–10].

Таблица 1

Степени тяжести ладонно-подошвенного синдрома

Степень тяжести	Классификация NCI CTCAE v 4.03	Классификация ВОЗ
I	Минимальные безболезненные изменения кожи (эритема, отек, гиперкератоз)	Дизестезии, парестезии, покалывание рук и ног
II	Изменения кожи, причиняющие боль: десквамация, эритема, отек, гиперкератоз, кровоизлияния. Ограничение повседневной активности	Дискомфорт при удержании предметов и при ходьбе. Безболезненные очаги эритемы и отека
III	Серьезные изменения кожи, причиняющие боль: десквамация, пузыри, эритема, отек, гиперкератоз, кровоизлияния. Ограничение самообслуживания	Болезненная эритема ладоней и подошв, отечность, в том числе и околоногтевых зон
IV	--	Шелушение, изъязвления, пузыри с сильной болью

Частота проявлений кожной токсичности мультикиназных ингибиторов ангиогенеза [11-16]

	Сунитиниб, % (III-IV)	Аксинитиб, % (III-IV)	Ленватиниб, % (III-IV)	Кабозантиниб, % (III-IV)	Сорафениб, % (III-IV)
Ладонно-подошвенный синдром / эритродизестезия (HFS / PPE)	20 (в)	26 (7)	32 (3)	42 (8)	30-76 (6-20)
Сыпь (rash)	19 (2)	10 (<1)	16 (<1)	15 (<1)	40-50 (<1-4)
Зуд (pruritus)	-	19		25	19-21 (<1-1)
Алопеция (alopecia)	-	19	11	-	27-67

Применение мультикиназных ингибиторов ангиогенеза сопровождается разной частотой появления вариантов кожной токсичности, но можно отметить, что ладонно-подошвенный синдром – наиболее частый побочный эффект и, по разным источникам, частота его появления достигает 76% при использовании сорафениба, причем III-IV степень тяжести развивается с частотой до 20% (табл. 2).

Профилактические мероприятия, рекомендуемые пациентам, принимающим таргетную терапию, направлены на предотвращение сухости и раздражения кожи: использование теплой воды, комфортной одежды, масла для душа, увлажняющих кремов, отказ от жестких мочалок, ношение удобной обуви с силиконовыми мягкими стельками. Но, к сожалению, даже при активном проведении таких профилактических мер достаточно часто наблюдается развитие ЛПС, так как он является благоприятным прогностическим признаком ответа организма на противоопухолевую терапию. В связи с этим разработка методов профилактики ладонно-подошвенного синдрома является актуальным междисциплинарным направлением дерматологии и онкологии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 23 пациента, получающих противоопухолевую терапию мультикиназными ингибиторами. Среди них 15 женщин и 8 мужчин в возрасте от 27 до 63 лет. Всем пациентам проводилась противоопухолевая терапия таргетным препаратом сорафениб. При проведении осмотра кожных покровов до начала лечения патологические изменения кожи ладоней и подошв не зафиксированы. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа - 11 пациентов, принимавших одновременно с сорафенибом препарат тиоктовой кислоты внутрь и использовавших топическое средство - мазь, содержащую 0,1% такролимуса; 2-я группа - 12 пациентов, получавших таргетную терапию сорафенибом без дополнительных назначений для профилактики ЛПС.

Тиоктовая (альфа-липовая) кислота используется в терапии заболеваний и патологических состояний, в основе которых лежит дисбаланс окислительно-антиоксидантного гомеостаза. Тиоктовая кислота является эндогенным антиоксидантом и в организме образуется при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. Связываясь непосредственно с SH-группами тиоктовой кислоты, свободные радикалы инактивируются, нормализуя клеточный метаболизм. Использование тиоктовой кислоты в медицинской практике в большей степени связано с развитием представлений об «окислительном стрессе» и перекисном окислении липидов как о достаточно универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей. У тиоктовой кислоты отмечено также свойство потенцирования противовоспалительного действия глюкокортикостероидов [17]. Препарат тиоктовой кислоты назначался в дозе 600 мг 1 раз в сутки 14 дней, затем в дозе 300 мг 1 раз в сутки 14 дней.

Такролимус относится к группе ингибиторов кальциневрина. Он связывается со специфическим цитоплазматическим белком иммунофилином (FKBP12), который является цитозольным рецептором для кальциневрина (FK506). В результате этого формируется комплекс, включающий такролимус, FKBP12, кальций, кальмодулин и кальциневрин, что приводит к ингибированию фосфатазной активности кальциневрина. Это делает невозможным дефосфорилирование и транслокацию ядерного фактора активированных T-клеток (NFAT), необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию ключевых для T-клеточного иммунного ответа цитокинов (ИЛ-2 и интерферон-гамма). Кроме того, такролимус ингибирует транскрипцию генов, кодирующих продукцию таких цитокинов, как ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКСФ) и ФНО- α , которые принимают участие в начальных этапах активации T-лимфоцитов. Помимо этого, под влиянием такролимуса про-

исходит ингибирование высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и эозинофилов, а также снижение экспрессии FcεRI (высокоаффинный поверхностный рецептор для иммуноглобулина E) на клетках Лангерганса, что ведет к снижению их активности и презентирования антигена Т-лимфоцитам. Мазь такролимуса не влияет на синтез коллагена и, таким образом, не вызывает атрофию кожи. Мазь, содержащую 0,1% такролимус, наносили тонким слоем 2 раза в день 4 нед на кожу ладоней и подошвенную поверхность стоп.

Результаты исследования

У пациентов 1-й группы отмечались слабовыраженные проявления ЛПС или полное их отсутствие на фоне проведения комплексного лечения с препаратом тиоктовой кислоты и местным использованием такролимуса (рис.1). У 1 (9%) из 11 пациентов появились симптомы ЛПС I степени тяжести, у 1 (9%) - II степени тяжести. У 2 (18%) пациентов с развившимся ЛПС, проводилась оценка симптомов VAS по 5-балльной шкале, которая не превысила 1,5 балла (см. рис.1).

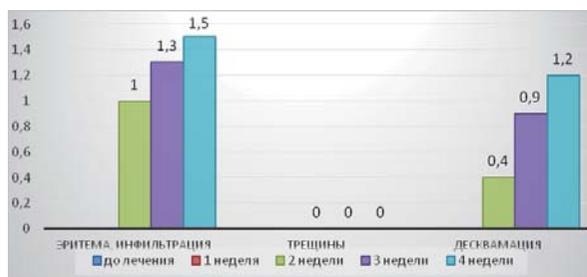


Рис. 1. Выраженность симптомов ЛПС у пациентов 1-й группы (баллы, VAS по 5-балльной шкале).

Лишь у 2 пациентов 1-й группы с ЛПС отмечались умеренные жалобы на парестезии, жжение (рис. 2).

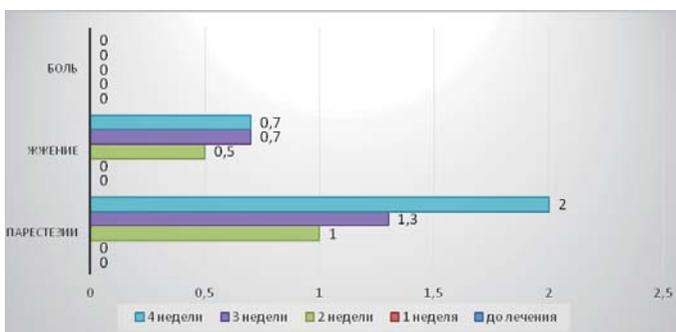


Рис. 2. Оценка степени выраженности субъективных ощущений у пациентов 1-й группы (баллы, VAS по 5-балльной шкале).

Во 2-й группе, в которой профилактическое лечение не проводилось, ЛПС развился у 5 (42%) из 12 пациентов и соответствовал II-IV степени тяже-

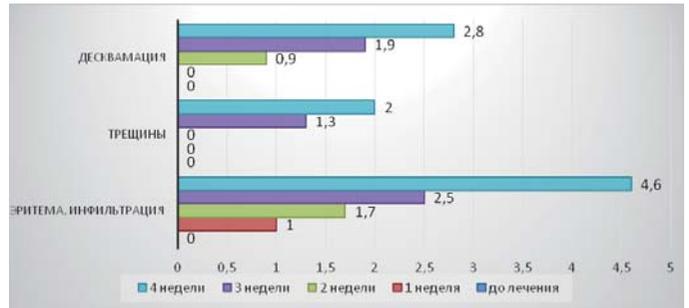


Рис. 3. Выраженность симптомов ЛПС у пациентов 2-й группы (баллы, VAS по 5-балльной шкале).

сти: у 3 пациентов (25%) – II степени тяжести, у 1 (8%) – III степени, у 1 (8%) – IV степени тяжести. Симптомы также оценивались по 5-балльной шкале (рис. 3).

Субъективные ощущения у пациентов 2-й группы были намного более выраженными (рис.4). В случае с развитием ладонно-подошвенного синдрома IV степени тяжести таргетная терапия сора-

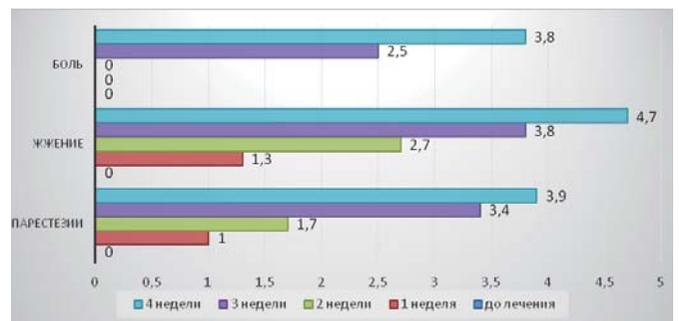


Рис. 4. Степень выраженности субъективных ощущений у пациентов 2-й группы (баллы, VAS по 5-балльной шкале).

фенибом была прервана на 2 нед для купирования симптомов ЛПС.

Таким образом, включение в терапевтический комплекс препаратов с профилактической направленностью (тиоктовая кислота, топический такролимус) в отношении ЛПС у пациентов, получающих лечение мультикиназными ингибиторами, способствует снижению риска развития побочного эффекта в виде ЛПС. Следует отметить, что пациенты, получавшие профилактическое лечение, отмечали значительное улучшение активности в повседневной жизни, общего самочувствия, настроения, что, несомненно, повышало качество жизни.

Выводы

1. Комбинированное применение препарата тиоктовой кислоты и мази с 0,1% содержанием такролимуса в комплексном лечении больных онкологического профиля предупреждает развитие или значительно снижает степень тяжести ладонно-подошвенного синдрома на фоне приема препара-

тов группы мультикиназных ингибиторов, что дает возможность получить курсы жизненно важной противоопухолевой терапии без перерывов в лечении и снижения доз.

2. Исследования, направленные на изучение патогенеза кожной токсичности, способствуют научно обоснованию методов профилактики и адекватного лечения кожных токсических реакций, что имеет большое значение для максимальной эффективности и широкого использования мультикиназных ингибиторов в онкологии при различных видах рака.

Литература

1. Johnston J.B., Navaratnam S., Pitz M.W. et al. Targeting the EGFR pathway for cancer therapy. *Curr. Med. Chem.* 2006; 13: 3483–3492.

2. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125–134.

3. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115–124.

4. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271–2281.

5. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи. *Эстетическая медицина.* 2012; 1: 15–31 [Zorina A., Zorin V., Cherkasov V. Dermal fibroblasts: a variety of phenotypes and physiological functions, a role in skin aging. *Esteticheskaya medicina.* 2012; 1: 15–31].

6. Zouboulis C., Adjaye J., Akamatsu H. Human skin stem cells and the ageing process. *Exper. Gerontol.* 2008; 43: 986–997.

7. Chen H.X., Cleck J.N. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009; 6(8): 465–477.

8. Lacouture M.E., Reilly L.M., Gerami P., Guitart J. Hand-foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitor sorafenib and sunitinib. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1955–1961.

9. Robert C., Mateus C., Spatz A. et al. Dermatologic symptoms associated with the multikinaseinhibitor sorafenib. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60: 299–305.

10. Jayastu S., Anup J.D., Abhijeet G. et al. Sorafenib Induced Hand Foot Skin Rash in FLT3 ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia-A. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2014; 6(1): e2014016.

11. Bayer Inc. NEXAVAR product monograph. Toronto, ON, Canada: Bayer Inc; 2007.

12. Pfizer Canada Inc. SUTENT product monograph. Kirkland, QC, Canada: Pfi zer Canada Inc; 2006.

13. Wyeth Pharmaceuticals Inc. TORISEL prescribing information. Madison, NJ: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2007.

14. Thomas E. Hutson, Vladimir Lesovoy, Salman Al-Shukri, Viktor P Stus, Oleg N Lipatov, Angel H Bair, Brad Rosbrook, Connie Chen, Sinil Kim, Nicholas J. Vogelzang.

15. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial, *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1287–1294.

16. Chu D., Fillos T., Wu S. Risk of handfoot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2008; 47: 176–186.

17. Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний. *РМЖ.* 2014; 13: 960 [Shavlovskaya O. Thiocctic acid: antioxidant therapy of neurological diseases. *RMJ.* 2014; 13: 960].

Для корреспонденции/Corresponding author

Шатохина Евгения Афанасьевна/Shatokhina Evgeniya
e.a.shatokhina@gmail.com

Skin cancer screening in outpatient settings

Аннотация

В настоящее время отсутствует четкое представление о том, как правильно проводить скрининг рака кожи и какая группа населения подлежит профилактическим осмотрам. В этой связи сообщения о ранних проявлениях злокачественных новообразований кожи (диаметром не более 6 мм) играют ключевую роль, так как, зная более точно особенности развития заболевания, клиницист может модифицировать подход к осмотру кожных покровов. В статье приводится описание случая ранней диагностики меланомы кожи, а также обсуждаются возможные причины гипер- и гиподиагностики рака кожи.

Ключевые слова: дерматоскопия, меланома, себорейный кератоз, рак кожи, скрининг, телемедицина.

Abstract

Currently there are no studies describing how to perform skin cancer screening, and which group of people should be selected as the subject of preventive examinations. In this regard, reports of early manifestations of malignant skin tumors (with a diameter less than 6 mm) play a key role. Advanced knowledge of cancer development stages makes it possible to modify the approaches to skin examination. The article describes the case of early diagnosis of malignant melanoma, also reports possible causes of hyper- and hypodiagnosis of skin cancer.

Key words: dermoscopy, melanoma, seborrheic keratosis, skin cancer, screening, telemedicine.

Актуальной задачей современной медицины остается диагностика онкологических заболеваний на ранних этапах развития и применение малоинвазивных методов лечения. В отношении рака кожи наибольший интерес представляет меланома, характеризующаяся прогнозируемым летальным исходом при запоздалой диагностике. Несмотря на постепенное снижение показателя летальности больных меланомой в России за 2006–2016 гг., 10,5% пациентов погибают в течение первого года с момента установления диагноза [1].

Диаметр первичной меланомы обычно (за исключением узловой меланомы) коррелирует с ключевыми прогностическими критериями — стадией роста и толщиной опухоли по Бреслоу. Так, размер образования более 6 мм достоверно ассоциируется с инвазивной стадией роста меланомы, а размер более 1 см увеличивает риск обнаружения опухоли на стадиях T2 — T4 в 2,76 раза [2, 3]. В связи с этим внимание врачей-дерматологов и онкологов по всему миру уделяется, в том числе, и мелким образованиям, для которых простое хирургическое иссечение считалось бы полностью курабельным. Так, встречаются описания случаев

меланомы диаметром не более 1, 2 и 6 мм, причем большинство обнаруженных образований располагались исключительно внутриэпидермально (in situ) [4–7]. Показано, что 10-летняя выживаемость больных с ранними меланомами (с толщиной опухоли не более 1 мм) составляет от 82 до 97% [8], хотя иногда течение заболевания бывает непредсказуемым. Можно предположить, что именно выявление опухолей малого диаметра может способствовать вторичной профилактике меланомы и дальнейшему снижению показателей смертности от нее.

Приводим клиническое наблюдение

Пациентка 40 лет, была направлена на консультацию с предварительным диагнозом узловой формы меланомы кожи шеи, заподозренной после проведения дерматоскопического осмотра. Со слов пациентки, образование в указанной локализации существовало несколько месяцев, после быстрого появления не менялось. При осмотре на коже шеи была выявлена папула темно-коричневого цвета диаметром до 5 мм, с резкими границами и единичными роговыми пробками на поверхности об-



Рис. 1. Клиническая картина образования на коже шеи.

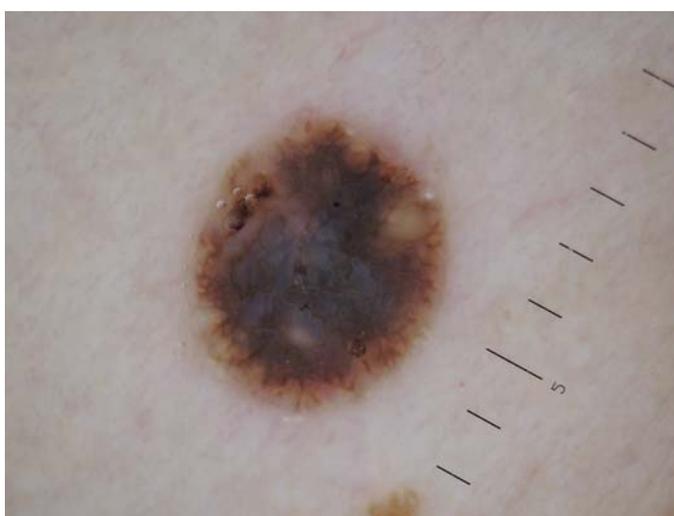


Рис. 2. Дерматоскопическая картина образования на коже шеи.

разования (рис. 1). При дерматоскопическом осмотре определялись выраженная папилломатозная поверхность с сосудами в виде шпильки в центре образования, пигментная сеть в периферической части образования, немногочисленные комедоноподобные структуры и милиумподобные кисты. Образование было окрашено преимущественно в оттенки коричневого и сине-серого цвета (рис. 2). На основании клинико-дерматоскопического осмотра был поставлен диагноз пигментированного себорейного кератоза (меланоакантома). В непосредственной близости от очага располагались многочисленные мелкие очаги себорейного кератоза, представленные папулами светло-коричневого цвета диаметром до 2 мм.

При общем осмотре было также выявлено плоское, неравномерно окрашенное пигментное образование диаметром не более 2 мм на коже задней поверхности правой голени (рис. 3).

Дерматоскопическая картина образования характеризовалась асимметричной структурой,



Рис. 3. Клиническая картина образования на задней поверхности голени.



Рис. 4. Дерматоскопическая картина образования на задней поверхности голени.

представленной участками атипичной пигментной сети и единичными глобулами черного цвета (рис. 4). Несмотря на небольшой размер образования, было проведено хирургическое удаление его в пределах здоровых тканей. При гистологическом исследовании в пределах сглаженного эпидермиса определялась асимметричная пролиферация атипичных меланоцитов с обильной, гиперпигментированной цитоплазмой. Часть меланоцитов была сгруппирована в гнезда различной величины, часть — располагалась поодиночке. Отмечался слабовыраженный педжетоидный рост и массивный воспалительный инфильтрат с примесью меланофагов в подлежащей дерме (рис. 5 и 6). На основании данных клинической картины, дерматоскопического осмотра и гистологического исследования пациентке был сформулирован заключительный диагноз меланомы *in situ* кожи правой голени (D 03.7 по МКБ-10).

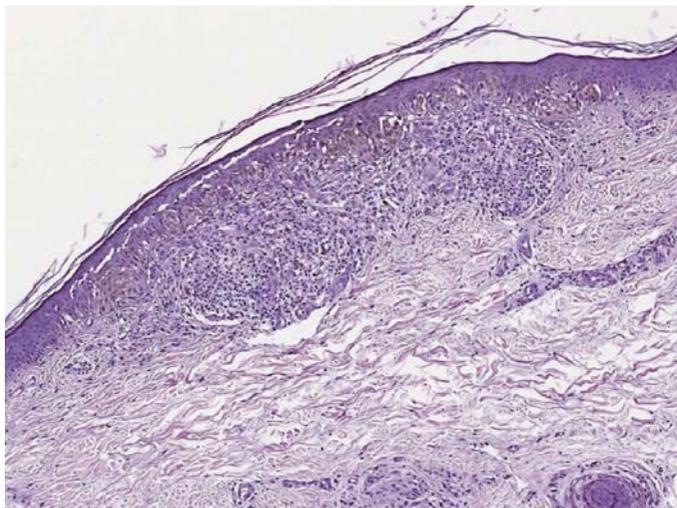


Рис. 5. Гистологическая картина образования, представленного на рис. 3-4.

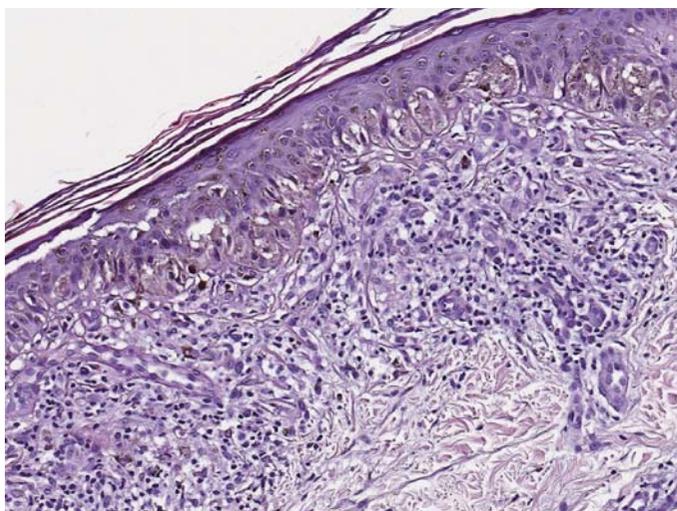


Рис. 6. В пределах поля зрения атипичные меланоциты, расположенные в виде гнезд и поодиночке, в подлежащей дерме – выраженный лимфоцитарный инфильтрат с примесью меланофагов.

Ранее уже указывалось на ошибки, возникающие при проведении дерматоскопического исследования в отечественной дерматологической и косметологической практике. Выделяют технические ошибки, связанные с неправильной техникой проведения осмотра, и ошибки, возникающие на этапе общего осмотра пациентов с новообразованиями кожи или при интерпретации дерматоскопической картины [9]. Необходимо заметить, что зачастую метод видеоскопии, позволяющий осматривать поверхность кожи с увеличением $\times 60 - \times 200$ и использующийся преимущественно для диагностики неопухолевой патологии кожи [10], ошибочно приравнивается к дерматоскопии.

Основная ошибка коллег, с которой мы чаще всего сталкиваемся при проведении повторных консультаций пациентов с новообразованиями кожи, заключается в частичном осмотре кожных покровов при первичном обра-

нии пациента. В таких ситуациях либо выявляются аналогичные «подозрительному» по клиничко-дерматоскопической картине образованию, либо обнаруживаются дополнительные очаги рака кожи (преимущественно базально-клеточного). Другая частая ошибка связана с дефицитом знаний в области дерматоскопии. Примером «проблемных» образований является себорейный кератоз, который иногда действительно имитирует меланому за счет наличия пигментной сети, глобул, радиальной лучистости, структур регресса и участков, напоминающих по окрашиванию белоголубую вуаль [11, 12]. Интерес представленного случая заключается в одновременном сочетании двух ошибок, одна из которых привела к гипердиагностике рака кожи, другая – к гиподиагностике.

Наш опыт свидетельствует о существующей проблеме гипердиагностики рака кожи среди дерматологов [10] и необходимости обсуждения этой проблемы. Исправление ошибки, связанной с частичным осмотром пациента, может оказаться затруднительным в условиях постоянного сокращения времени, отводимого на амбулаторный прием. Решение проблемы неправильной трактовки дерматоскопической картины возможно не только путем проведения дополнительного обучения по дерматоскопии, но и за счет внедрения телемедицины в повседневную врачебную практику. По данным Е. Тап и соавт., в 74% случаев обращений по поводу новообразований кожи постановка диагноза и определение тактики ведения пациента могут осуществляться дерматологом дистанционно [13]. Существенным преимуществом такого подхода является снижение затрат пациентов и систем здравоохранения на получение дополнительных, экспертных консультаций при подозрении на рак кожи [14].

Предоставление цифровых дерматоскопических изображений вместо или вместе с клиническими фотографиями новообразований кожи существенно сокращает число случаев, в которых удаленная диагностика может оказаться затруднительной [2]. Разными авторами показан высокий процент совпадения диагнозов (до 91%) при очном осмотре и удаленном консультировании дерматоскопических изображений новообразований этих же пациентов, полученных в том числе с помощью мобильных телефонов [15]. Ограничением удаленной диагностики может явиться неудовлетворительное качество присылаемых изображений, с которым врач-консультант сталкивается в 21,2% случаев при оценке нестандартизованных дерматоскопических изображений [10]. Неправильный выбор образования, требующего экспертной оценки, а также отсутствие возможности полного осмотра

пациента при удаленной оценке могут негативно сказаться на эффективности теледиагностики при скрининге рака кожи. Дополнительно необходимо учитывать случаи, в которых дерматоскопическое исследование может оказаться малоинформативным, например, при оценке гипопигментированных или беспигментных образований [15, 16].

Существует и другой, не менее важный, тип ошибки, возникающий на этапе морфологического подтверждения злокачественной природы опухоли и приводящий к гиподиагностике рака кожи. Ранее мы сообщали о высоком проценте ложноотрицательных результатов гистологического исследования в диагностике меланомы: так, при клинически очевидных меланомах ошибки встречались в 31,8% случаев, а в группе мелких меланом (диаметром менее 6 мм) — в 85,7% [2]. Согласно данным литературы, расхождения при интерпретации гистологической картины различных меланоцитарных новообразований, в том числе меланомы, могут встречаться в 26 — 38% случаев [16]. Причины ошибок при гистологическом исследовании, вероятно, идентичны описанным в отношении дерматоскопии. Техническая погрешность приводит к неправильной подготовке гистологического препарата, неукомплектованность лабораторий специфическими красками лишает возможности проведения дифференциальной диагностики, а возможный дефицит знаний врача-патологоанатома обуславливает постановку неверного диагноза. В то же время существуют и другие, вполне объективные причины диагностических ошибок, к которым можно отнести большое разнообразие меланоцитарных новообразований, неопределенные диагностические критерии с низкой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью, а также вариабельную экспрессивность гистологических параметров и их неодинаковую субъективную трактовку [17]. Аналогично теледерматоскопии, существует возможность удаленного консультирования гистологических препаратов, однако эта методика требует наличия в лаборатории дорогостоящего оснащения.

Наиболее реальным путем исправления такого рода ошибки мы считаем внедрение комплексной оценки пигментного новообразования, при которой финальный диагноз ставится только в случае наличия корреляции между клиническими данными, дерматоскопическим и гистологическим исследованием. Показано, что предоставление патологоанатому дополнительных данных (длительность существования опухоли, клиническая и дерматоскопическая картина образования) позволяет снизить частоту расхождений между специали-

стами на 15,2% и более уверенно поставить диагноз [18]. В случаях расхождения клинического диагноза и гистологического заключения необходимо проводить междисциплинарный диалог и дополнительно консультировать гистологические препараты (практика получения второго мнения).

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. 236 s.]
2. Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В., Сергеев В.Ю. Меланома кожи в практике дерматолога. *Фарматека*. 2017; 17 (350): 67-73 [Sergeev Yu. Yu., Mordovtseva V. V., Sergeev V. Yu. *Melanoma of the skin in the practice of dermatology*. *Pharmateca*. 2017; 17 (350): 67-73].
3. Moreno-Ramirez D., Ojeda-Vila T., Ríos-Martín J.J. et al. Association between tumor size and Breslow's thickness in malignant melanoma: a cross-sectional, multicenter study. *Melanoma Res*. 2015 Oct; 25(5): 450-452. doi: 10.1097/CMR.000000000000184.
4. Akay B.N., Okcu Heper A., Clark S. et al. Dermatoscopy of a melanoma less than one millimeter in diameter. *Int. J. Dermatol*. 2017; 56: 1498–1499. doi: 10.1111/ijd.13728
5. Seidenari S., Ferrari C., Borsari S. et al. Dermoscopy of small melanomas: just miniaturized dermoscopy? doi: 10.1111/bjd.12542.
6. Emiroglu N., Pelin Cengiz F., Hofmann-Wellenhof R. Dermoscopic and clinical features of trunk melanomas. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2014; 31(6): 362-367. doi: 10.5114/pdia.2014.47119.
7. Salerni G., Alonso C., Fernández-Bussy R. A series of small-diameter melanomas on the legs: dermoscopic clues for early recognition. *Dermatol. Pract. Concept*. 2015; 5(4): 8. doi: 10.5826/dpc.0504a08.
8. Vecchiato A., Zonta E., Campana L. et al. Long-term survival of patients with invasive ultra-thin cutaneous melanoma: a single-center retrospective analysis. *Medicine*. 2016; 95 (2): e2452. doi: 10.1097/MD.0000000000002452.
9. Потеекаев Н.Н., Миченко А.В., Львов А.Н., Титов К.С., Кочетков М.А., Вахитова И.И. Ошибки при дерматоскопическом исследовании новообразований кожи в дерматологической и косметологической практике. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 16 (2): 60-64 [Potekaev N.N., Michenko A.V., Lvov A.N., Titov K.S., Kochetkov M.A., Vakhitov I. *Errors in dermoscopic examination of skin tumors in the dermatological and cosmetological practice*. *Clinical dermatology*. 2017; 16 (2): 60-64].
10. Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.В., Иванов О.Л. Видеодерматоскопия: новое в повседневной врачебной практике дерматовенеролога. *Российский журнал кожных и ве-*

- нерических болезней. 2009; 4: 15-20 [Sergeev V.Yu., Sergeev Yu.V., Ivanov O.L. Videodermatoscopy: new in daily medical practice dermatologist. Russian journal of skin and venereal diseases. 2009; 4: 15-20].
11. Squillace L., Cappello M., Longo C. et al. Unusual dermoscopic patterns of seborrheic keratosis. *Dermatology*. 2016; 232: 198-202. doi: 10.1159/000442439.
12. Braun R.P., Rabinovitz H.S., Krischer J. et al. Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis. A morphological study. *Arch. Dermatol.* 2002; 138(12): 1556–1560. doi:10.1001/archderm.138.12.1556.
13. Tan E., Yung A., Jameson M. et al. Successful triage of patients referred to a skin lesion clinic using teledermoscopy (IMAGE IT trial). *Brit. J. Dermatol.* 2010; 162 (4): 803–811. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09673.x.
14. Lim D., Oakley A.M., Rademaker M. Better, sooner, more convenient: a successful teledermoscopy service. *Aust. J. Dermatol.* 2012; 53: 22–25. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00836.x
15. Piccolo D., Smolle J., Wolf I.H. et al. Face-to-face diagnosis vs telediagnosis of pigmented skin tumors: a teledermoscopic study. *Arch. Dermatol.* 1999; 135(12): 1467–1471. doi:10.1001/archderm.135.12.1467
16. Fabbrocini G., Balato A., Rescigno O. et al. Telediagnosis and face-to-face diagnosis reliability for melanocytic and non-melanocytic 'pink' lesions. *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 22: 229–234. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02400.x
17. Corona R., Mele A., Amini M. et al. Interobserver variability on the histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma and other pigmented skin lesions. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(4): 1218–1223. doi: 10.1200/JCO.1996.14.4.1218
18. Ferrara G., Argenyi Z., Argenziano G. et al. The influence of clinical information in the histopathologic diagnosis of melanocytic skin neoplasms. *PLoS ONE*. 2009; 4(4): e5375. doi: 10.1371/journal.pone.0005375

Для корреспонденции/Corresponding author
Сергеев Юрий Юрьевич/ Sergeev Yury
tosergeev@gmail.com

Плазмотерапия в эстетической медицине. Выбор оптимальных параметров для получения обогащенной аутоплазмы

Н.П. Михайлова¹, Ж.Ю. Юсова²

¹ФДПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,

²Федеральный медико-биологический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Plasmotherapy in Aesthetic Medicine. Optimal parameter choice for Obtaining Enriched Autoplasma

N.P. Mikhaylova¹, Z.Y. Yusova²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow, Russia,

²Federal Medical and Biological Center A.I. Burnazyan of FMBA of Russia, Moscow, Russia

Аннотация

Аутоплазматерапия часто используется в инъекционной косметологии с целью коррекции инволютивных изменений кожи. Однако со стандартизацией процесса ее получения, обеспечением безопасности и эффективности процедуры связаны определенные трудности. Максимальный эффект достигается за счет активации тромбоцитов и высвобождения факторов роста, содержащихся в их α -гранулах. **Материалы и методы.** В статье рассматриваются результаты лабораторного исследования параметров центрифугирования цельной аутокрови, которые обеспечат максимальное содержание тромбоцитов в плазме и их активацию. В последующем клиническом исследовании выполнена оценка эффективности применения аутологичной плазмы (полученной на оптимальных параметрах центрифугирования, определенных на первом этапе) в сочетании с обогатителем (HYALREPAIR-PRP matrix gel) у 25 пациентов с инволютивными изменениями кожи лица. Оценка эффективности проводилась с учетом качественных характеристик кожи (эластичность, увлажненность) по данным эпифлуоресцентной микроскопии. **Результаты исследования.** Оптимальными признаны режим первичного центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 мин, в котором в аутоплазме находятся морфологически не измененные цельные тромбоциты в максимальной концентрации 1500 в 1 мл, режим повторного центрифугирования 10 мин при скорости 3500 и 4000 об/мин, при котором была получена картина единообразного разрушения тромбоцитов. Разработанная методика получения аутоплазмы с активированными тромбоцитами и последующего интрадермального введения этой аутоплазмы в сочетании с обогатителем позволяет получить значимые клинические результаты при инволютивных изменениях кожи.

Ключевые слова: аутоплазма, тромбоциты, центрифугирование, факторы роста, обогатитель.

Abstract

Autoplasmotherapy is widely used in injectable cosmetology to correct involutive skin changes. However, there are some certain difficulties associated with the standardization of the obtaining process, ensuring the safety and making it more effective. The maximum benefit is achieved through the activation of platelets and the release of growth factors contained in their α -granules. **Materials and methods.** The article examines the results of a laboratory study, which covers centrifugation parameters for whole autografts, which will ensure the maximum platelet content in the plasma and their activation. In a subsequent clinical study an evaluation of the efficacy of autologous plasma (obtained on the optimal centrifugation parameters determined at the first stage) in combination with the enrichant (HYALREPAIR-PRP matrix gel) in 25 patients with involutive skin changes was performed. The evaluation of efficacy was carried out taking into account the qualitative characteristics of the skin (elasticity, hydration) according to epiluminescence microscopy. **The results of the study.** As the optimal mode has been approved primary centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes, in which there are morphologically unchanged whole platelets in the autoplasma at a maximum concentration of 1500 in 1 ml, a regimen of 10 minutes centrifugation at 3500 and 4000 rpm at which a picture of a uniform destruction of platelets was obtained. The developed technique for obtaining autoplasma with activated platelets and subsequent intradermal injection of this autoplasma combined with the enrichant allows to obtain significant clinical results in involutive skin changes.

Key words: autoplasma, platelets, centrifugation, growth factors, enrichant.

Плазмотерапия — методика локализованной регенерации тканей с помощью аутоплазмы (полученной из крови самого пациента).

Ключевую роль в запуске процессов репарации тканей играют тромбоциты. Тромбоциты служат богатым источником факторов роста, цитокинов, а также плазматических белков крови (фибрина, фибронектина, вибронектина и др.), которые депонируются в органеллах этих клеток [1]. В настоящее время описано более 30 факторов роста, содержащихся в α -гранулах тромбоцитов. Высвобождение этих факторов роста во внеклеточную среду происходит посредством экзоцитоза только после активации тромбоцитов. Считается, что факторы роста и цитокины, высвобождающиеся из тромбоцитов, оказывают существенное нормализующее влияние на биологические процессы, лежащие в основе регенерации и репарации тканей: пролиферацию клеток и их миграцию, воспаление, ангиогенез, а также адекватный синтез компонентов межклеточного матрикса [2–4]. Так, в клеточных культурах в присутствии плазмы, обогащенной тромбоцитами, выявлена индукция пролиферации фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток, образования капилляров [5–7].

Именно благодаря такому стимулирующему действию использование аутоплазмы получило широкое распространение в эстетической медицине [8, 9]. Однако существует и ряд вопросов, остающихся открытыми. Во-первых, не все методики получения аутоплазмы позволяют получить живые тромбоциты и активировать тромбоциты. Во-вторых, невозможно получить одинаковые концентрации выделяемых факторов роста и вследствие короткой жизнеспособности после активации их стимулирующее действие будет краткосрочным. Также очень важны вопросы безопасности. В плазме часто циркулируют химические соединения, оказывающие негативное воздействие на ткани, например, у курильщиков.

Таким образом, актуальна необходимость совершенствования технологий получения препарата аутоплазмы, его очищения и проведения углубленных исследований его воздействия на инволюционно-измененную кожу.

Ниже приведены результаты лабораторного и клинического исследования применения плазмы, содержащей живые тромбоциты, в комплексе с модифицированной гиалуроновой кислотой (HYALREPAIR-PRP matrix gel).

Цель исследования — обоснование параметров центрифугирования цельной аутокрови с получением плазмы, содержащей живые тромбоциты, и добавлением HYALREPAIR-PRP matrix gel для физиологического естественного восстановле-

ния структурных компонентов кожи и подкожной жировой клетчатки. (HYALREPAIR-PRP matrix gel — гиалуроновая кислота, модифицированная витамином С, глутатионом и цистеином.)

Материалы и методы

Исследование проводилось в 3 этапа. На 1-м этапе решалась задача по выбору параметров центрифугирования, при которых в аутоплазме будут находиться морфологически неизменные цельные тромбоциты в максимальной концентрации. На 2-м этапе выявляли оптимальные параметры второго центрифугирования для получения тромбоцитарных факторов, высвобождаемых при разрушении самих тромбоцитов. На 3-м этапе оценивалась клиническая эффективность интрадермального введения аутоплазмы, полученной на установленных предыдущими этапами параметрах центрифугирования, в сочетании с обогатителем с целью коррекции инволюционных изменений.

Критерии включения в клинические исследования: пол—женский и мужской, возраст—35-55 лет, информированное согласие на включение в исследование, отсутствие противопоказаний для инъекционных методик.

Критерии не включения: острые воспалительные высыпания (герпес) или обострение хронических кожных заболеваний в зоне предполагаемых инъекций, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения и декомпенсации, повышенная чувствительность к компонентам HYALREPAIR-PRP matrix gel, психические заболевания и состояния, заболевания, сопровождающиеся нарушением процесса заживления, нарушение свертываемости крови, беременность и лактация.

Для получения аутологичной плазмы кровь пациентов набирали в одноразовые стеклянные стерильные вакуумные пробирки объемом 10 мл с антикоагулянтным раствором АСD-А (тринатрия цитрат 3,3 мг/мл, лимонная кислота 1,2 мг/мл, декстроза 3,68 мг/мл, калия сорбат 0,03 мг/мл — состав, не проявляющий цитотоксичности в тканях).

На I-м этапе исследования были определены оптимальные параметры начального центрифугирования для дальнейшего получения плазмы, обогащенной живыми тромбоцитами. Для этого были отобраны 10 практически здоровых волонтеров (возраст 35—55 лет), у каждого брали 8,5 мл крови из кубитальной вены в 5 пробирок с антикоагулянтном. Кровь центрифугировали с ротационной нагрузкой в течение 10 мин при скорости 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 и 4000 об/мин. После центрифугирования с помощью шприца прецизионно, погружая кончик шприца в середину, отбира-



HYALREPAIR® PRP ТЕРАПИЯ

уникальный терапевтический метод, направленный на физиологическую регенерацию тканей и длительное поддержание оптимальной синтетической активности клеток.

Инновационный метод омоложения кожи на основе соединения обогащенной плазмы и HYALREPAIR® PRP Matrix gel

Показания:

- Возрастные изменения кожи (снижение тургора и эластичности кожи, морщины различной глубины, деформация овала лица)
- Чувствительная, реактивная кожа, нарушение липидно-эпидермального барьера
- Терапия рубцовых изменений кожи и стрий
- Алопеция различного генеза
- Терапия угревой болезни
- Реабилитация кожи после агрессивных воздействий
- Отеки различной этиологии (в т.ч. после липолиза)
- Признаки фотоповреждения
- Сухость кожи
- Купероз
- Гиперпигментация

Курс
1-3 процедуры
1 раз
в 3-4 недели



Преимущества процедуры:

- Максимальная реализация плазма ассоциированных эффектов
- Немедленный эффект (увлажнение и повышение тургора, улучшение цвета лица)
- Равномерная интеграция компонентов HYALREPAIR® PRP matrix gel с факторами роста между волокнами дермы и последующее получение равномерного стимулирующего эффекта
- Прямая стимуляция синтеза коллагена, эластина и гликозаминогликанов
- Пролонгированное действие (поддержание процессов, запущенных факторами роста, на физиологическом уровне в течение длительного времени)
- Расширение возможностей процедуры (купероз, пигментация)
- Повышение безопасности аутоплазма-терапии
- Снижение необходимого для процедуры объема плазмы крови (1 пробирка вместо 4-х)
- Возможность использования любой имеющейся центрифуги

MARTINEX
GROUP OF COMPANIES

Москва: +7 (499) 280 00 15, alo@martinex.ru
Санкт-Петербург: +7 (812) 305 50 08, (812) 441 37 87, spb@martinex.ru
Екатеринбург: +7 (343) 226 16 16, (961) 767 76 54, ekb@martinex.ru
Казань: +7 (843) 524 75 25, kazan@martinex.ru
Калининград: +7 (4012) 67 60 76, kaliningrad@martinex.ru
Краснодар: +7 (861) 279 63 43, (861) 279 59 96, krasnodar@martinex.ru
Нижний Новгород: +7 (831) 432 02 90, 432 07 42, nn@martinex.ru

Новосибирск: +7 (383) 209 60 60, novosibirsk@martinex.ru
Пермь: +7 (342) 214 14 69, perm@martinex.ru
Ростов-на-Дону: +7 (863) 207 81 50, rostov@martinex.ru
Самара: +7 (846) 200 55 45, samara@martinex.ru
Тюмень: +7 (835) 239 79 07, tyumen@martinex.ru
Чебоксары: +7 (835) 223-86-86, cheboksary@martinex.ru
Киев: +38 (044) 284 55 21, 284 56 16, 531 97 59, kiev@martinex.ru
www.martinex.ru

ли образец пограничного (между плазмой крови и клеточной массой) слоя, содержащего тромбоциты и (в нижней части) лейкоциты. Из каждого образца готовили мазки с окраской азур-эозиновой смесью по Романовскому, после чего оценивали содержание живых тромбоцитов.

Результаты и обсуждение

Наилучшим признан режим первичного центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 мин, при нем в аутоплазме наблюдаются морфологически не измененные цельные тромбоциты в максимальной концентрации 1500 в 1 мл, с отсутствием лейко- и лимфоцитов (рис. 1, 2).

На 2-м этапе выявляли оптимальные параметры второго центрифугирования для получения тромбоцитарных факторов, высвобождаемых при разрушении тромбоцитов. После первичного центрифугирования на оптимальных подобранных параметрах (10 мин при скорости 3000 об/мин) перенесли полученную аутоплазму с тромбоцитами в отдельную стерильную пробирку с заранее добавленным раствором обогатителя (HYALREPAIR-PRP matrix gel) в объеме 5 мл.

Пробирки с полученным материалом центрифугировали при скорости 1000, 1500, 2000, 2500,



Рис. 1. Мазок крови, окраска по Романовскому: тромбоциты размером 2–4 мкм неправильной округлой формы (до 45 в одном поле зрения).

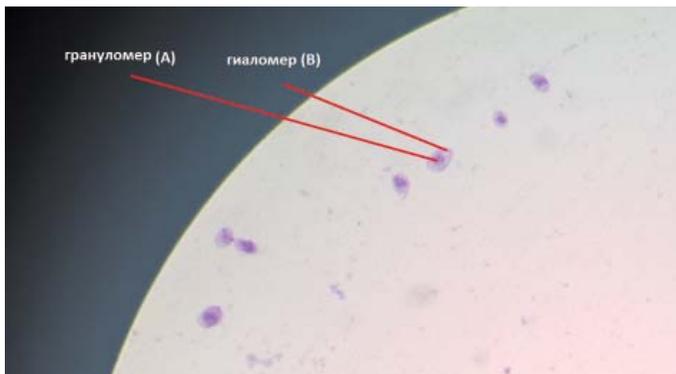


Рис. 2. Фрагмент рис. 1. Зернистость в центре клетки — грануломер (А); периферическая часть имеет более светлую окраску — гиаломер (В).

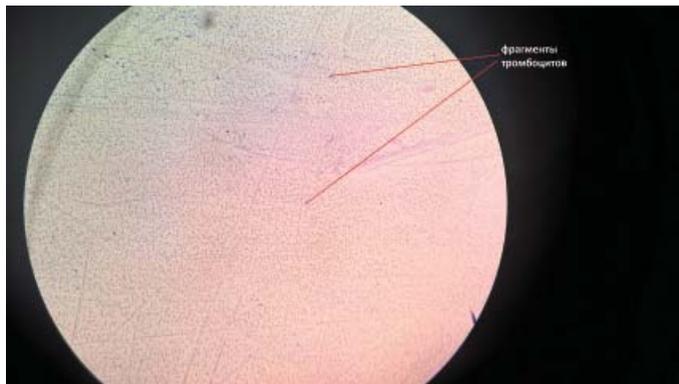


Рис. 3. Фрагменты разрушенных тромбоцитов размером до 1 мкм в мазке крови, окрашенном по Романовскому.

3000, 3500 и 4000 об/мин в течение 5 и 10 мин. Из каждого образца готовили мазки с окраской азур-эозиновой смесью по Романовскому. Оценивали отсутствие цельных тромбоцитов, которое свидетельствует об их активации и выбросе тромбоцитарных факторов.

При вторичном центрифугировании в течение 10 мин только при скорости 3500 и 4000 об/мин была получена картина единообразного разрушения тромбоцитов, тогда как на меньших скоростях единообразия картины не было. При этом субстрат (плазма + обогатитель) до и после центрифугирования представлял собой визуально гомогенный раствор с рН 6,8–7,1. Таким образом, оптимальным для активации выделенных тромбоцитов можно считать режим вторичного центрифугирования при 3500–4000 об/мин в течение 10 мин (рис. 3).

На 3-м этапе после определения оптимальных параметров центрифугирования для получения аутоплазмы с активированными тромбоцитами и обогатителем на основе гиалуроновой кислоты 25 добровольцам была проведена процедура интрадермального введения аутоплазмы с HYALREPAIR-PRP matrix gel с целью коррекции возрастных изменений кожи.

Процедуры проводили курсом из 3 сессий с интервалом 3–4 нед. Результаты оценивали через 6 мес от начала лечения. Для объективизации клинических результатов использовали фотодокументирование и поверхностную эпилюминесцентную микроскопию с определением эластичности и увлажненности кожи.

Результатами процедуры были удовлетворены все пациенты. Побочные реакции в виде экхимозов определялись в 24% случаев. Осложнений и аллергических реакций не зафиксировано. Параметры влажности кожи улучшились на 13% (рис. 4). Эластичность кожи увеличилась на 9% (рис. 5). На рис. 6–7 представлены клинические результаты инъекций аутоплазмы с HYALREPAIR-PRP matrix gel.

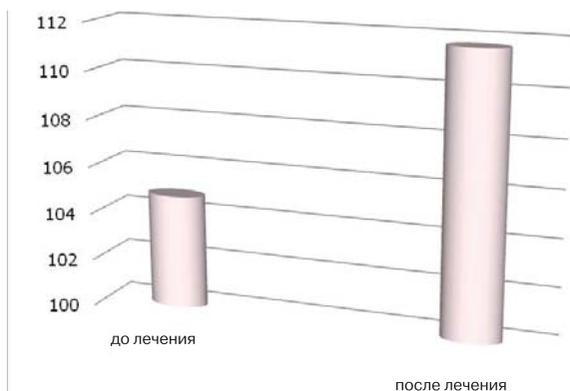


Рис. 4. Изменение влажности кожи.

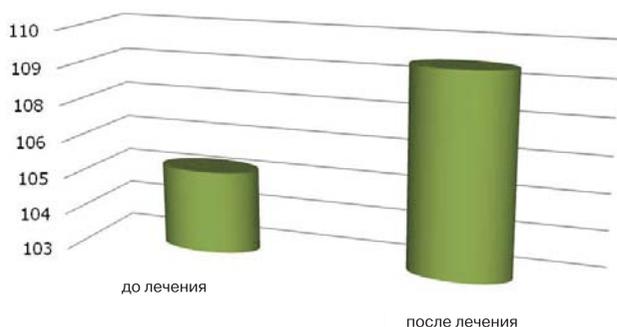


Рис. 5. Изменение эластичности кожи.



Рис. 6. До и через 5 мес после курса из 3 процедур.



Рис. 7. До и через 5 мес после курса из 3 процедур.

Заключение

Разработанная методика PRP-лифтинга с целью коррекции возрастных изменений позволяет получить хорошие клинические результаты при инволютивных изменениях кожи; при этом клинически значим и необходим подбор параметров центрифугирования цельной крови с последующей активацией тромбоцитов и обогащением плазмы.

Литература

1. Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant dent.* 2001; 10: 225.
2. Badr M.L., Coulthard P., Alissa R., Oliver R. The efficacy of platelet-rich plasma in grafted maxillae. *A randomised clinical trial. Europ. J. Oral. Implantol.* 2010; 3: 233–244.
3. Bendinelli P., Matteucci E., Dogliotti G. et al. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J. Cell. Physiol.* 2010; 225: 757–766.
4. Цепколенко В.А., Холодкова Е.Л., Анпельханс А.А. Особенности неангиогенеза на фоне применения обогащенной тромбоцитами плазмы. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2011; 5: 39–42 [Tsepkoenko V.A., Kholodkova E.L., Appelkhans A.A. The features of neoangiogenesis in the use of plateletrich plasma. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology.* 2011; 5: 39–42. In Russian].
5. Gamradt S.C., Rodeo S.A., Warren R.F. Platelet rich plasma in rotator cuff repair. *Tech. Orthoped.* 2007; 22: 26–33.
6. Kim D., Je Y., Kim C., Lee Y., et al. Can platelet-rich plasma be used for rejuvenation? Evolution of effects platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Ann. Dermatol.* 2011; 23 (4): 424–431.
7. Krasna M., Domanović D., Tomsic F., Svajger U. et al. Plate gel stimulates proliferation of human dermal fibroblast in vitro. *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* 2007; 16(3): 105–110.
8. Ахмеров Р. Р., Зарудий Р.Ф., Рычкова И.Н., Бочкова О.И. Плазмолifting (Plasmolifting) — лечение возрастной атрофии кожи, богатой тромбоцитами аутоплазмой. *Эстетическая медицина.* 2011; 2: 3–9 [Akhmerov R.R., Zarudiy R.F., Rychkova I.N., Bochkova O.I. Plasmolifting - platelet-rich autoplasm treatment of age-related skin atrophy. *Esteticheskaja Meditsina.* 2011; 2: 3–9. In Russian]
9. Arshdeep, Kumaran M. Platelet-rich plasma in dermatology: Bone or a bane? *Ind. J. Dermatol. Venerol. Leprol.* 2014; 80: 5–14.

Гиалуроновая кислота – ключевая «молекула» в коррекции признаков фотостарения кожи

Н.В. Грязева¹, А.Г. Стенько¹, Ю.Г. Суховой²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²Тюменский научный центр СО РАН

Hyaluronic acid – a key “molecule” in the correction of skin photoaging

N.V. Griazeva¹, A.G. Stenko¹, Y.G. Syhovei²

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Tyumen Science Center of the SB RAS, Tyumen, Russia

Аннотация

Актуальность. Одним из эффективных методов коррекции признаков фотостарения является биоревитализация с использованием разной концентрации гиалуроновой кислоты. **Материал и методы.** Проводилась оценка эффективности препарата 1,5-2% гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 1,5 – 3 млн Да и 0,02-0,025 % трегалозы – REVI (NMTC International). В группу исследования вошли 15 пациенток с признаками фотостарения. В зависимости от возраста и выраженности патологических изменений использовался препарат с разной концентрацией гиалуроновой кислоты. У пациенток в возрасте до 30 лет использовали 1,5% препарат REVI meso, пациенткам в возрасте от 30 до 40 лет использовали 2% REVI meso, 3 процедуры 1 раз в 10 дней, техника введения - микропапулы. У пациенток в возрасте старше 40 лет использовался биоревитализант REVI Brilliants 1,5%, 3 процедуры 1 раз в 14 дней, техника микропапулы или линейно-ретроградная. Оценка эффективности проводилась с учетом динамики показателей шкалы Глогау, цифрового фотографирования в RBX-режиме (пигментном и сосудистом) и 3D-режиме (рельеф кожи). **Результаты исследования.** Все пациентки (100%) отметили улучшение внешнего вида и качественных характеристик кожи, что согласовывалось с мнением экспертов. В результате выполнения процедур повышался тургор кожи, купировались ксероз и ощущение стянутой кожи, разглаживались мелкие мимические морщинки, статические морщины становились более сглаженными. **Вывод.** Препарат Revi можно рекомендовать использовать при любой стадии фотостарения.

Ключевые слова: фотостарение кожи, гиалуроновая кислота, биоревитализация.

Abstract

Relevance. Biorevitalization with the use of different concentrations of hyaluronic acid is one of the most effective correction methods of photo-aging signs. **Material and methods.** Assessed the effectiveness of the drug by 1.5-2% hyaluronic acid with a molecular weight of 1.5 – 3 million and 0,02-0,025 % trehalose – REVI (NMTC International). The study group consisted of 15 patients with signs of photoaging. Depending on the age and severity of pathological changes, the different concentration of hyaluronic acid was used. Patients under the age of 30 years used 1.5% drug REVI meso, patients aged 30 to 40 years used 2% REVI meso, 3 manipulations, each was repeated every 10 days, introduction technique - mikropapuly. Patients over the age of 40 years were treated by biorevitalizant REVI Fan of 1.5% - 3 treatment sessions, every 14 days, used techniques: mikropapuly or linear retrograde. Efficiency assessment was carried out taking into account the Glogau scale dynamics, digital photography in RBX mode (pigmented and vascular) and 3D mode (skin relief). **The results of the study.** All patients (100%) noted improved appearance and quality of the skin, which was consistent with the opinion of experts. Through the treatment sessions skin turgor increased, xerosis and the feeling of tightened skin stopped, facial wrinkles and static wrinkles became smoother. **Conclusions.** The drug Revi is recommend to use at any stage of ageing.

Key words: photoaging skin, hyaluronic acid, biorevitalization.

Старение является сложным, многофакторным, биологически детерминированным этапом онтогенеза, который сопровождается закономерным развитием возрастных изменений на всех уровнях структурно-функциональной организации человеческого организма и неизбежно оказывает влияние, как прямое, так и косвенное, практически на все сферы его жизнедеятельности. На сегодняшний день отмечается стойкая тенденция к демографическому старению. Так, по данным Второй Всемирной ассамблеи ООН по проблемам старения к 2050 г. ожидается беспрецедентный рост численности пожилого населения – с 600 млн до 2 млрд и как

следствие увеличение активной социальной роли данной возрастной категории в обществе. Прогнозируя неуклонное, масштабное и долгосрочное развитие демографических процессов, специалисты в области общественного здравоохранения подчеркивают приоритетную значимость восстановительной медицины в решении вопросов сохранения здоровья, улучшения качества жизни и социально-экономической интеграции стареющего населения.

Возрастные изменения затрагивают без исключения все органы и системы, однако развиваются в них не одновременно, прогрессируя с различной скоростью и интенсивностью. Старение организма

REVI

REVI
 REVI BRILLIANTS
 REVI MESO
 REVI MESOPEPTIDES
 REVI GOLD
 REVI PLATINUM

ГЛУБОКИЙ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ
 РЕЗУЛЬТАТ ЗА ОДНУ ПРОЦЕДУРУ

УСПЕШНО СПРАВЛЯЕТСЯ С
 ПРИЗНАКАМИ ХРОНО- И
 ФОТОСТАРЕНИЯ

УМЕНЬШАЕТ КЛИНИЧЕСКИЕ
 ПРОЯВЛЕНИЯ УГРЕВОЙ СЫПИ И
 РОЗАЦЕА

ЯРКОВЫРАЖЕННЫЙ ЛИФТИНГОВЫЙ
 ЭФФЕКТ

НОРМАЛИЗУЕТ ФУНКЦИЮ САЛЬНЫХ
 ЖЕЛЕЗ

УМЕНЬШАЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ
 МЕЛКИХ МОРЩИН



человека, как правило, в течение длительного периода времени протекает без выраженных ассоциированных с возрастом клинических состояний, и зачастую одним из первых видимых отражений данного процесса являются только признаки инволютивных изменений кожи. Сравнительно раннее возникновение возрастных структурно-функциональных преобразований в данном органе обусловлено как общебиологическими механизмами старения, так и особенностью его анатомической локализации. Кожа, располагаясь на поверхности тела, находится в непосредственном контакте с окружающей средой и подвергается перманентному воздействию со стороны различных экзогенных факторов (наиболее значимо в этом плане ультрафиолетовое излучение), что существенно ускоряет формирование «старческого фенотипа». Таким образом, старение кожи – комплексный биологический процесс, который является результатом двух независимых процессов: внутреннего и внешнего старения. Один из факторов «внутреннего старения» – дефицит эстрогенов и андрогенов, который реализуется в деградации коллагена, потере эластичности, сухости кожи, атрофии эпидермиса, появлении морщин [1].

Молекулярные механизмы внутреннего и внешнего старения сходны. Активные формы кислорода играют основную роль в обоих случаях. Они запускают транскрипцию фактора c-Jun через активацию протеинкиназ, что приводит к избыточному синтезу матриксных металлопротеаз 1, 3, 9-го типов и снижению синтеза проколлагена 1. Таким образом, в коже появляется деградированный коллаген на фоне снижения синтеза «нормального» коллагена.

Важным клиническим признаком старения является снижение увлажненности и повышение трансэпидермальной потери воды. Ключевой молекулой, отвечающей за увлажненность, является гиалуроновая кислота (ГК) – гликозаминогликан, связывающий и удерживающий молекулы воды. ГК относится к молекулам экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). В последние годы в свете коррекции инволютивных изменений кожи все больше внимание уделяется не клеточному составу кожи, а именно составу ЭЦМ, который влияет на функцию клеток. Морфологически представляя собой аморфную массу, на самом деле это четко организованная структура, состоящая из гликозаминогликанов (ГАГ), протеогликанов, факторов роста, структурных протеинов, таких как коллаген. Основной компонент ЭЦМ – это гиалуроновая кислота [2]. Доказано участие ГК в процессах ангиогенеза, формирования активных форм кислорода, синтеза хондроцитов, иммунной регуляции, функционирования кожи [3].

Химия и физико-химические свойства

Гиалуроновая кислота - это несulfатированный ГАГ, состоящий из повторяющихся полимерных дисахаридов D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, связанных глюкуроновой связью. В водных растворах ГК формирует стабильные третичные структуры. Полимеры ГК существуют в различных формах и конфигурациях, в зависимости от размера, концентрации соли, рН, ассоциированных катионов. В отличие от остальных ГАГ, ГК ковалентно не связана с ядром протеинов, но формирует агрегаты с протеогликанами. ГК притягивает большое количество молекул воды, придавая раствору вязкость, даже при низких концентрациях.

ГК широко распространена в природе, от прокариотов до эукариотов. У человека 50% всей ГК приходится на кожу. ГК синтезируется в основном мезенхимальными клетками [4].

Биологическая функция

ГК выполняет множество функций: гидратация, смазка для суставов, заполнение места, сеть для миграции клеток [5]. Синтез ее увеличивается после травмы. ГК регулирует некоторые аспекты заживления, активацию воспалительных клеток для реализации иммунного ответа и ответа фибробластов и эпителиальных клеток [6]. ГК также формирует каркас для неoангиогенеза и миграции фибробластов. Функции ГК меняются в зависимости от размера. ГК с большой молекулярной массой 1000 кДа, представленная в интактных тканях, является антиангиогенной и иммуносупрессивной, маленькие же полимеры ГК участвуют в процессах воспаления и ангиогенеза [7].

Биосинтез и деградация ГК

ГК синтезируется специфическими энзимами – синтетазами (HAS). Это связанные с мембраной энзимы, реплицирующие ГК на внутренней поверхности плазматической мембраны, затем ГК выходит через поры в ЭЦМ. Существует 3 главных энзима – HAS-1,2,3, синтезирующие гиалуроновую кислоту разной длины (от 5 тыс. до 20 млн Да) [8].

Время жизни ГК в крови 3-5 мин, менее 1 дня в коже, 1-3 нед в хряще. ГК деградируется на фрагменты ферментами гиалуронидазами (HYAL) методом гидролиза бета-связей между D-глюкуроновой кислотой и N-ацетил-D-глюкозамином. У человека известно 6 гиалуронидаз – HYAL -1,2,3,4, RH-20, HYALP1. В норме их концентрация минимальна. В сыворотке основной гиалуронидазой является HYAL -1. HYAL -2 гидролизует ГК большой молекулярной массы, на фрагменты по 20 кДа, далее они деградируются на мелкие олигосахариды с помощью фермента RH-20 [9]. Также ГК может быть

деградирована свободными радикалами в присутствии окислителей - аскорбиновой кислоты, тиолов, ионов железа, меди, однако для этого нужен молекулярный кислород [5]. Поэтому антиоксиданты могут замедлить разрушение ГК в дерме.

Рецепторы ГК

Существует множество протеинов, связывающих ГК. Они называются «гиаладгерины», основная их локализация - ЭЦМ, на поверхности клеточек, в цитоплазме, в ядре. Самый распространенный рецептор ГК – трансмембранный гликопротеин – CD 44, существующий в различных изоформах, которые являются продуктом одного гена, но с разной экспрессией экзона [10]. CD 44 обнаружен на всех клетках, кроме эритроцитов, он регулирует клеточную адгезию, миграцию, активацию лимфоцитов, хоминг.

Рецептор подвижности гиалуроновой кислоты – RHAMM существует в разных изоформах. Это функциональный рецептор, присутствующий во многих клетках, включая эндотелиоциты, гладкомышечные клетки дыхательных артерий и путей. ГК с RHAMM контролирует комплексом сигналов клеточный рост, миграцию, взаимодействие с цитоскелетом. Трансформирующий фактор роста (ТФР) бета 1, стимулятор клеточной подвижности, повышает синтез и экспрессию ГК и RHAMM, инициируя локомоцию [11].

Гиалуроновая кислота в коже

Не только мезенхимальные клетки могут синтезировать ГК и управлять гистолокализацией ГК в дерме и эпидермисе. ГК также обнаружена в эпидермисе, в ЭЦМ верхнего шиповатого, зернистого слоев, внутриклеточно в базальном слое. Функцию кожи как барьера отчасти берут на себя ламеллярные тельца, которые считаются модифицированными лизосомами, содержащими гидролитические ферменты. Они сливаются с плазматической мембраной зрелых кератиноцитов, обладают способностью окисляться с помощью протонной помпы и частично конвертировать свои полярные липиды в нейтральные. Диффузия жидкости через эпидермис заблокирована этими липидами, синтезируемыми кератиноцитами в зернистом слое. Данный эффект напрямую связан с уровнем гиалуроновой кислоты. Богатые ГК области могут брать воду из дермы. Но вода не может проникать через богатый липидами зернистый слой. Гидратация кожи напрямую зависит от связанных с ГК молекул воды в дерме и эпидермисе, а поддержание увлажненности кожи – от зернистого слоя, поэтому, например, потеря зернистого слоя вследствие ожогов приводит к обезвоживанию [5].

На ГК кожи приходится до 50% общей ГК организма, при этом в дермальных слоях гиалуроновой кислоты больше, чем в эпидермисе. В сосочковой дерме ГК больше, чем в сетчатой. ГК дермы связана с лимфатической и кровеносной системами, за счет чего регулирует водный баланс, осмотическое давление, поток ионов и работает как «сито», блокируя определенные молекулы, усиливает экстрацеллюлярный домен клеточных поверхностей и стабилизирует структуры кожи электростатическими взаимодействиями. Усиленный синтез ГК наблюдается при репарации [12].

В коже экспрессия генов HAS -1,2 в эпидермисе и дерме регулируется ТФР-бета 1, каждая из изоформ HAS регулируется отдельно, поэтому функции ГК в дерме и эпидермисе разные. Экспрессия мРНК HAS-2,3 стимулируется КФР, который активизирует миграцию кератиноцитов и стимулирует заживление, приводя к накоплению ГК среднего размера. Миграционный ответ кератиноцитов стимулируется синтезом ГК. HAS-2 мРНК также индуцируется ИЛ-1 бета и ФНО альфа в фибробластах и ЭФР в эпидермальных кератиноцитах [13].

Дисрегуляция экспрессии синтез ГК происходит при травме. Экспрессия мРНК HAS-2,3 увеличивается при травме кожи у мышей, что приводит к увеличению концентрации ГК в эпидермисе. В дермальных фибробластах, где HAS-2 является основной изоформой, глюкокортикостероиды (ГКС) ингибируют HAS, приводя к атрофии кожи, как результат местного лечения ГКС [5].

Неизвестно, какая именно изоформа гиалуронидазы (HYAL) контролирует деградацию ГК в дерме и эпидермисе.

В дерме и эпидермисе ГК сосуществует с CD 44. Однако конкретные изоформы рецептора в разных локализациях кожи не установлены. CD 44-ГК взаимодействия стимулируют связь клеток Лангерганса с ГК в матриксе, окружающем кератиноциты CD 44 активными концами. RНАММ тоже экспрессируется в коже. ТФР бета 1-индуцированная стимуляция движения фибробластов управляется RНАММ. Гиперэкспрессия приводит к трансформации фибробластов [14].

ГК и старение кожи

Наиболее значимые гистохимические изменения происходят в стареющей коже, когда отмечается недостаток и уменьшение размеров полимеров ГК в эпидермисе, в то время как в дерме сохраняется нормальная концентрация, при этом синтез ГК в эпидермисе управляется подлежащей дермой. Причины данного парадоксального феномена неизвестны. Однако именно данные изменения приводят к снижению увлажненности кожи. В дерме основ-

ное изменение при инволютивных процессах касается увеличения avidности гиалуроновой кислоты со структурами кожи с последующей потерей ГК экстрагируемости. Параллельно идет прогрессивная сшивка коллагена и потеря его экстрагируемости. Все это клинически приводит к дегидратации, атрофии и потере эластичности.

Преждевременное старение кожи является результатом избыточного воздействия УФ-излучения. Доказано, что на 80% старение кожи связано с УФ. Ультрафиолетовое излучение вызывает процессы, сходные с травмой: сначала увеличивается уровень дермальной ГК, возникает субклиническое воспаление. Постоянное пребывание на солнце стимулирует процессы, сходные с заживлением раны, в результате чего формируется коллаген I типа, а не комплекс I и 3, как в неповрежденной коже, что приводит к потере эластичности и снижению упругости [5]. Процессы фотостарения сопровождаются аномальным уровнем ГАГ, сходным с рубцовыми деформациями или процессом заживления раны, уменьшением ГК и увеличением уровня хондроитинсульфата. В дермальных фибробластах снижение синтеза ГК связано с фрагментами коллагена, которые активируют альфа-5-бета-3-интегрины и ингибируют Rho-киназный сигнал и ядерную транслокацию фосфоERK, приводя к снижению HAS-2. УФ способствует повышению экспрессии ГК низкой молекулярной массы. Увеличение деградированной ГК ассоциировано со снижением экспрессии HAS-1 и увеличением экспрессии HYAL-1,2,3. Кроме того, снижается экспрессия рецепторов. При сравнении кожи молодого и пожилого человека заметно уменьшено содержание ГК, гиалуронидаз, рецепторов ГК. Это проявляется одинаково у обоих полов [15].

Поэтому основным фактором, направленным на борьбу со старением кожи, является восстановление уровня гиалуроновой кислоты в коже - биоревитализация. Однако очень важны физико-химические свойства и состав препарата, используемого для биоревитализации. Как сказано выше, функции ГК меняются в зависимости от размера. ГК с большой молекулярной массой – более 1000 кДа подавляет воспаление и снижает ангиогенез. В то время как ГК с низкой молекулярной массой потенцирует воспаление и ангиогенез. То есть первое, на что должны обращать внимание при выборе препарата для биоревитализации, – это большая молекулярная масса. Препарат Revi, выпускаемый российской компанией NMTC International, обладает молекулярной массой 3000 кДа.

Основным недостатком экзогенной гиалуроновой кислоты является ее нестабильность, быстрое разрушение в организме. Еще одним преимуществом препарата Revi по сравнению с другими био-

Критерии диагностики при фотостарении по Глогау

Баллы	Клиническая картина, RBX (сосудистый)	Клиническая картина, цифровое фотографирование	Стадия
1	Нет пигментации	Отсутствие или минимально выраженные морщины	1-я
2	Пигментные пятна поверхностные с нечеткими границами или сливающиеся веснушки площадью менее 50% ладони большого	Намечающиеся мимические морщины, становятся заметны при изменении выражения лица, сухость	
3	Пигментные пятна более отчетливые, площадью более 50% ладони большого	Неглубокие морщины, в виде сеточки в уголках глаз, уголках рта, снижение тургора кожи	2-я
4	Пигментные пятна площадью менее 50% лица большого	Морщины, заметные при спокойном выражении лица, снижение тургора кожи, сухость	3-я
5	Пигментные пятна площадью более 50% лица большого	Многочисленные глубокие морщины, гравитационный птоз	4-я

ревитализантами, помимо большой молекулярной массы, что само по себе замедляет процесс разрушения, является входящая в состав препарата трегалоза, обволакивающая ГК, что также замедляет деградацию ГК. Кроме того, дисахарид трегалоза представляет собой 2 остатка D-глюкозы, связанных α-1,1-гликозидной связью, которой нет в человеческом организме, а значит, ферментным системам требуется больше времени, чтобы его разрушить.

Материалы и методы

Проводилась оценка эффективности препарата 1,5-2% гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 1,5 – 3 млн Да и 0,02-0,025 % трегалозы – REVI, NMTC International.

В группу исследования вошли 15 пациенток с диагнозом фотостарение: 4 – с 1-й стадией, 5 – со 2-й стадией, 4 – с 3-й стадией, 2 – с 4-й стадией фотостарения по Глогау (см. таблицу). В зависимости от возраста и выраженности патологических изменений использовался препарат с разной концентрацией гиалуроновой кислоты. Пациенткам в возрасте до 30 лет использовали REVI meso 1,5%, 3 процедуры 1 раз в 10 дней; пациенткам в возрасте от 30 до 40 лет – препарат REVI meso 2%, 3 процедуры 1 раз в 10 дней. И в том, и в другом случае применяли технику микропапул. Пациенткам в возрасте старше 40 лет использовался биоревитализант REVI 1% или REVI Brilliants 1,5%, 3 процедуры 1 раз в 14 дней. Техника микропапулы или линейно-ретроградная.

Для объективизации клинической эффективности препарата был использован аппарат для диагностики кожи Reveal, Canfield, который позволяет получить цифровое изображение, изображение в поляризованном свете, в RBX режиме (пигментном и сосудистом), а также воссоздать 3D-рельеф кожи. Пациенток фотографировали до процедуры, перед каждой последующей процедурой, через 2 нед после завершения последней процедуры.

Проводили оценку степени выраженности клинических симптомов в баллах состояния кожи до применения REVI и через 2 нед после окончания в соответствии с предложенными критериями диагностики фотостарения и опираясь на клинические данные и результаты, полученные на аппарате Reveal (см. таблицу).

Результаты

Исследование показало, что выраженность клинических проявлений фотостарения 1, 2, 3, 4-й стадии после использования препарата REVI достоверно ниже, чем до проведения процедур, что позволяет рекомендовать данный препарат для использования при любых проявлениях фотостарения (рис. 1).

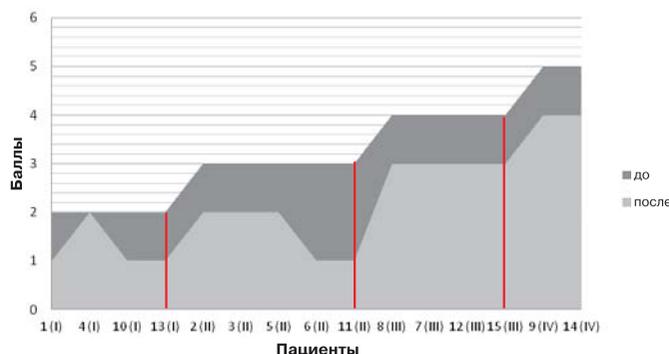


Рис. 1. Эффективность препарата REVI при биологическом старении, p<0,05.

В нашем исследовании все пациентки (100%) отметили улучшение внешнего вида и качественных характеристик кожи, что согласуется с мнением экспертов. В результате выполнения процедур повышался тургор кожи, купировались ксероз и ощущение стянутой кожи, разглаживались мелкие мимические морщинки, статические морщины становились более сглаженными (рис. 2-4). При 3D-реконструкции кожи четко видно сглаживание рельефа кожи, насыщение влагой и как следствие уменьшение трансэпидермальной потери жидкости (рис. 5).



Рис. 2. Клиническая эффективность препарата REVI при биологическом старении (цифровое фотографирование).



Рис. 3. Клиническая эффективность препарата REVI при биологическом старении (цифровое фотографирование).



Рис. 4. Клиническая эффективность препарата REVI при биологическом старении (цифровое фотографирование).

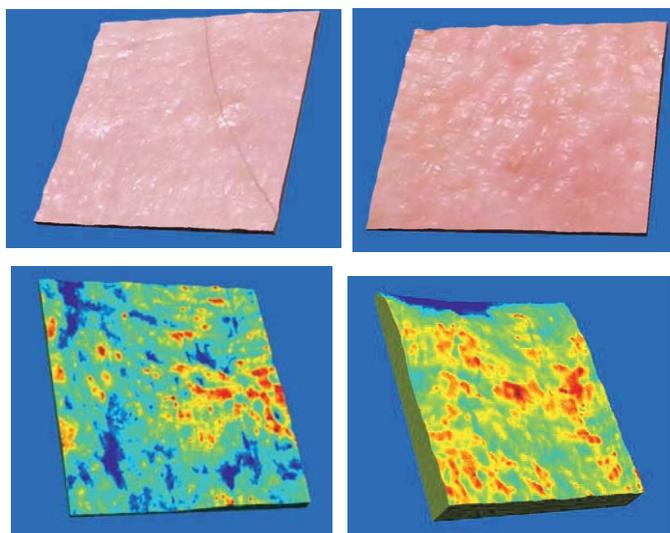


Рис. 5. 3D-реконструкция кожи до и после использования препарата.

Заключение

Таким образом, препарат Revi можно рекомендовать использовать при любой стадии фотостарения. К тому же все перечисленные ингредиенты оказывают на кожу комплексное воздействие. Благодаря их применению удастся добиться устойчивого эффекта омоложения, который сохраняется не менее полугода.

Литература

1. Berneburg M., Trelles M., Friguet B. et al. How best to halt and/or revert UV-induced skin ageing: strategies, facts and fiction. *Exp. Dermatol.* 2008; 17: 228–240.
2. Fisher G.J., Kang S., Varani J. et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 1462–1470. doi: 10.1001/archderm.138.11.1462.
3. Slevin M., Krupinski J., Gaffney J. et al. Hyaluronan-mediated angiogenesis in vascular disease: uncovering RHAMM and CD44 receptor signaling pathways. *Matrix Biol.* 2007; 26: 58–68. doi: 10.1016/j.matbio.2006.08.261.
4. Weissmann B., Meyer K. The structure of hyalobiuronic acid and of hyaluronic acid from umbilical cord. *J. Am. Chem. Soc.* 1954; 76: 1753–1757. doi: 10.1021/ja01636a010.
5. Toole B.P. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat. Rev. Cancer.* 2004; 4: 528–539. doi: 10.1038/nrc1391.
6. Beck-Schimmer B., Oertli B., Pasch T., Wüthrich RP. Hyaluronan induces monocyte chemoattractant protein-1 expression in renal tubular epithelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 2283–2290.
7. Klagas I., Goulet S., Karakiulakis G. et al. Decreased hyaluronan in airway smooth muscle cells from patients with asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 616–628. doi: 10.1183/09031936.00070808.
8. Weigel P.H., Hascall V.C., Tammi M. Hyaluronan synthases. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 13997–14000. doi: 10.1074/jbc.272.22.13997.
9. Lepperdinger G., Strobl B., Kreil G. HYAL2, a human gene expressed in many cells, encodes a lysosomal hyaluronidase with a novel type of specificity. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 22466–22470. doi: 10.1074/jbc.273.35.22466.
10. Knudson C.B., Knudson W. Hyaluronan-binding proteins in development, tissue homeostasis, and disease. *FASEB J.* 1993; 7: 1233–1241.
11. Samuel S.K., Hurta R.A., Spearman M.A. et al. TGF-beta 1 stimulation of cell locomotion utilizes the hyaluronan receptor RHAMM and hyaluronan. *J. Cell. Biol.* 1993; 123: 749–758. doi: 10.1083/jcb.123.3.749.
12. Longaker M.T., Chiu E.S., Adzick N.S. et al. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann. Surg.* 1991; 213: 292–296. doi: 10.1097/00000658-199104000-00003.
13. Pienimäki J.P., Rilla K., Fulop C. et al. Epidermal growth factor activates hyaluronan synthase 2 in epidermal keratinocytes and increases pericellular and intracellular hyaluronan. *J. Biol.*

Chem. 2001; 276: 20428–20435. doi: 10.1074/jbc.M007601200.

14. Hall C.L., Yang B., Yang X. et al. Overexpression of the hyaluronan receptor RHAMM is transforming and is also required for H-ras transformation. *Cell. 1995; 82: 19–26. doi: 10.1016/0092-8674(95)90048-9.*

15. Oh J.H., Kim Y.K., Jung J.Y. et al. Changes in glycosaminoglycans and related proteoglycans in intrinsically

aged human skin in vivo. *Exp. Dermatol. 2011; 20: 454–456. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01258.x.*

Для корреспонденции/Corresponding author
Грязева Наталья Владимировна/ Gryazeva Natalia
tynrik@yandex.ru

Современные возможности использования инъекционной контурной пластики в коррекции деформаций и инволютивных изменений мягких тканей лица

Р.И. Халиуллин^{1,2}, В.В. Виссарионова², О.И. Данишук¹

¹Государственное казенное учреждение «Центральный клинический госпиталь Федеральной таможенной службы России», Москва, ²АО «Институт красоты», Москва

Modern possibilities of using injection contour plasty in correcting deformations and involute changes in soft facial tissues

R.I. Khaliullin¹, V.V. Vissarionova², O. I. Denishuk¹

¹Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia, Moscow, Russia, ²Institute of Beauty, Moscow, Russia

Аннотация

Актуальность. Современные тенденции эстетической медицины и требования пациентов к собственной внешности диктуют необходимость постоянного расширения арсенала эстетических манипуляций. Возможности терапевтической косметологии шагнули далеко вперед и зачастую могут конкурировать с масштабными хирургическими вмешательствами. Инъекционные методы оправдали себя не только в рамках изолированных процедур коррекции, но и в многоэтапных и комбинированных схемах применения. Инъекционная контурная пластика (ИКП) и препараты на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты являются технологией выбора при коррекции возрастных изменений и «золотым стандартом» коррекции морщин, восполнения утраченных объемов, устранения диспропорций лица. **Материалы и методы.** Были выполнены 380 процедур ИКП у 336 женщин и 44 мужчин. Среди наиболее часто корректируемых зон были: губы – 71,1%, носогубные складки – 70,3%, скуловая область – 33,9%. Среди менее часто корректируемых зон: подбородок и нижняя треть лица – 23,9%, носослезная борозда – 16,3%, височная область – 11,6%. Редко корректируемые зоны: наружный нос – 4,5%, лобная область – 2,9%. **Результаты исследования.** Оценка эффективности ИКП проводилась в группе пациентов до 40 лет (1-я группа), от 41 до 50 лет (2-я группа), старше 51 года (3-я группа). Результатом были удовлетворены 97,4% пациентов, что является высоким показателем среди терапевтических технологий коррекции инволютивных изменений мягких тканей лица. **Вывод.** Высокий процент удовлетворительных результатов связан прежде всего со строго обозначенными показаниями к коррекции, строгим отбором пациентов, использованием поэтапной коррекции малыми дозами, оптимальным выбором препаратов и техник имплантации.

Ключевые слова: инволютивные изменения, инъекционные технологии, инъекционная контурная пластика, гиалуроновая кислота, филлеры.

Abstract

Relevance. Modern trends in aesthetic medicine and the demands of patients to their own appearance dictate the need to constant expansion of the aesthetic manipulation arsenal. Modern possibilities of therapeutic cosmetology have stepped far ahead and can often compete with large-scale surgical interventions. Injection methods have justified themselves not only within the framework of isolated correction procedures, but also in multi-stage and combined schemes of application. Often, injection contour plastics (ICP) and stabilized hyaluronic acid (sHA) agents are a technology of choice in correcting age-related changes and for today are the gold standard for correcting wrinkles, replenishing lost volumes, and eliminating face disproportions. **Materials and methods.** Between may 2014. to November 2017. We performed 380 manipulations ICP among 336 women and 44 men. The most frequently corrected areas are: lips – 71,1%, nasolabial folds – 70,3%, zygomatic region is 33.9%. Among the less frequently corrected areas: the chin and lower third of the face – 23,9%, nasolacrimal groove is 16.3%, temporal region with 11.6%. Rare correctable areas: the external nose is 4.5%, frontal region and 2.9%. **The results of the study.** Evaluation of the effectiveness of ICP was carried out in the group of patients under 40 years (group 1), from 41 to 50 years (group 2) older than 51 years (group 3). The successful result was in 97.4% of cases, which is the highest rate among the therapeutic correction technologies of face soft tissues involutive changes. **Conclusions.** A high percentage of satisfactory results is connected with strongly marked indications to the correction, strict patient selection and a stepwise correction in small doses, and, of course, the optimal choice of drugs and techniques of implantation.

Key words: involutive changes, injection technology, contour plastic injections, hyaluronic acid fillers.

Современные тенденции эстетической медицины и требования пациентов к собственной внешности диктуют необходимость постоянного расширения арсенала эстетических манипуляций. Непрерывно, год от года растет количество малоинвазивных методов коррекции мягкотканых деформаций различного генеза, в том числе инволютивных изменений мягких тканей лица. Современные возможности терапевтической косметологии шагнули далеко вперед и зачастую могут конкурировать с масштабными хирургическими вмешательствами. Среди популярных и эффективных методик стоит выделить инъекционные технологии. К ним относятся:

- Технология мезотерапии (МТ).
- Технология инъекционной контурной пластики (ИКП).
- Ботулинотерапия (БТ).
- Нитевые инъекционные технологии (НТ).

Инъекционные методы оправдали себя не только в рамках изолированных процедур коррекции, но и в многоэтапных и сочетанных схемах применения. В том числе инъекционные технологии нашли широкое применение в дополнительной коррекции послеоперационных деформаций, для достижения максимально эстетически выгодных результатов.

Основанием для выбора инъекционных малоинвазивных вмешательств служат: удобство в освоении технологии, высокая эффективность процедуры; отсутствие потребности в использовании операционной; краткие сроки реабилитации и малые требования к подготовке и постманипуляционному режиму; крайне малая частота осложнений. Необходимо отметить, что при всей видимой простоте выполнения процедуры она кроет в себе возможность нежелательных явлений (отек, гематомы) и даже грозных осложнений (некроз, ретроградная артериальная эмболия), что, как правило, связано с нарушением технологии [1,2].

По данным Американского общества эстетической и пластической хирургии ASAPS, за последние 9 лет самыми популярными малоинвазивными инъекционными процедурами являются введение имплантатов на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (сГК) и инъекции ботулинического токсина (БТ). И рост числа подобных вмешательств исчисляется в десятках миллионов процедур ежегодно [3].

Инволютивные изменения лицевой мозаики – многоуровневый и диспропорциональный процесс. Каждый из составляющих лицевой мозаики формирует единую картину внешнего облика. Каждая деталь вовлечена в общую систему старения, но в разной степени. Каждой из составляющих частей присущи свои паттерны, с этим, в том числе, связана и дифференциация типов старения [2, 4–6].

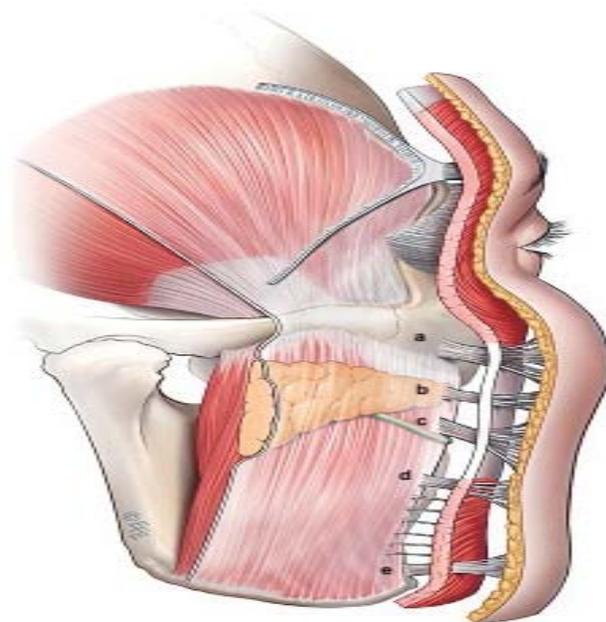


Рис. 1. Морфологическая структура лица (а – скуловая связка (zygomatic ligament); b, c, d – жевательные связки (masseteric ligament); e – нижнечелюстная связка (mandibular ligament)).

Следует отметить общее для всех зон лица анатомическое строение, состоящее из пяти слоев (рис. 1) [7, 8].

Принято выделять основные паттерны старения, характерные для того или иного слоя лица [4, 8] (см. таблицу).

Старение каждого из уровней визуально проявляется характерными паттернами. Тогда же происходит визуализация разрозненных составляющих той самой мозаики в выделяющихся бороздах и складках, в избыточных провисающих мягких тканях лица, пролабирующих внутриорбитальных компартментах, в опущенных углах рта и глаз, в дряблости, обезвоженности и испещренности кожного покрова морщинами, пигментными пятнами и новообразованиями [4, 8].

Для каждого из тканевых уровней существуют как изолированные, так и сочетанные методики коррекции. Зачастую инъекционная контурная пластика (ИКП) и препараты на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (сГК) являются технологией выбора при коррекции возрастных изменений и на сегодняшний день рассматриваются в качестве «золотого стандарта» коррекции складок и морщин, восполнения утраченных объемов, устранения диспропорций лица [4, 8]. Данные препараты высокоэффективны, что доказано многочисленными исследованиями. Кроме того, гели на основе сГК полностью разрушаются в тканях в среднем на протяжении 6-12 мес, что обеспечивает длительный эстетический результат [9].

При выборе материала для проведения ИКП следует обратить внимание на реологические по-

Основные паттерны старения, характерные для того или слоя лица

Ткань	Признаки хроностарения
Кость	Неравномерная резорбция и деградация костных структур. Наиболее выраженным изменениям подвергаются скуловой отросток верхней челюсти, подбородочный бугор
Связочный аппарат	Расслабление и растяжение связочного аппарата
Мышечно-апоневротическая система	Мышечный дисбаланс: гипотонус в верхней трети и гипертонус в нижней трети. Относительная деградация мышечного аппарата
Подкожная соединительнотканная основа	Деградация и каудальное смещение жировых компартментов лица
Кожа	Дегидратация и деструктуризация дермального матрикса

казатели геля, технологию стабилизации, уровень очистки и т.д. [10, 11]. Немаловажным является факт тонко комбинированных реологических характеристик продукта, что создает условия как для эффективности результата, так и для создания комфортных условий проведения процедуры. Гель должен обладать одновременно сбалансированной вязкостью, эластичностью, но и без выраженных усилий проходить через установленный диаметр игл, что дает возможность проведения тонкой, прецизионной коррекции.

Анализируя сегодняшнее состояние рынка инъекционных материалов, где изобилуют подделки и несертифицированные продукты, также стоит обратить внимание на регистрацию продукта, давность использования данного продукта, отзывы о продукте среди коллег и непосредственных дистрибьюторов, предоставляющих продукт.

Для эффективного использования технологии ИКП следует придерживаться трехмерной парадигмы строения лицевой мозаики, используя для коррекции тех или иных эстетических дефектов наиболее подходящий препарат и технику инъекционирования [7, 8].

Например, для восполнения глубоких объемов с целью перераспределения тканей наиболее предпочтительно использование вязких, плотных гелей с высоким индексом G' , формирующих тканевой «базис» [12]. При коррекции «сложных» дефектов, патогенетические факторы которых расположены в разных анатомических слоях, зачастую используются так называемые универсальные гели с имплантацией в виде «техники пирамид», также оправданно использование нескольких препаратов различной вязкости в разных анатомических слоях в рамках одной процедуры. Предпочтительными являются многослойные техники с использованием канюль диаметром 22G. Для коррекции поверхностных дефектов наиболее предпочтительно использование «мягких» высокогезивных гелей с низким индексом G' [13].

Материалы и методы

В период с мая 2014 г. по ноябрь 2017 г. нами были выполнены 380 процедур ИКП у 336 женщин и 44 мужчин. Среди наиболее часто корректируемых зон были: губы – 71,1%, носогубные складки – 70,3%, скуловая область – 33,9%. Среди менее часто корректируемых зон: подбородок и нижняя треть лица – 23,9%, носослезная борозда – 16,3%, височная область – 11,6%. Редко корректируемые зоны: наружный нос – 4,5%, лобная область – 2,9%.

Данная статистика использования ИКП сходна с российскими и общемировыми тенденциями. Следует отметить, что ни в одном клиническом случае нежелательных явлений или осложнений не выявлено. Данное обстоятельство прежде всего обусловлено тщательным сбором анамнеза с целью исключения противопоказаний, правильной техникой введения препарата, использованием сертифицированных препаратов.

Оценка эффективности ИКП проводилась в группе пациентов до 40 лет (1-я группа), от 41 года до 50 лет (2-я группа), старше 51 года (3-я группа).

Результаты и обсуждение

В работе использовались клинические методы исследования: шкала IGA (Investigators Global Assessment) – оценка эффективности врачом-исследователем, шкала GAIS (Global Aesthetic Scale) – оценка эффективности эстетической коррекции с использованием ИКП пациентом.

До начала терапии в 1-й группе значение IGA составляло $1,8 \pm 0,6$ балла. После проведенного курса лечения параметры IGA снизились на 72,2% и достигли $0,5 \pm 0,2$ балла ($p < 0,01$). До начала терапии во 2-й группе IGA соответствовал $1,7 \pm 0,2$ балла. После терапии параметры IGA снизились на 64,7% и достигли $0,6 \pm 0,2$ балла ($p < 0,01$). До начала терапии в 3-й группе IGA составил $1,9 \pm 0,4$ балла. После терапии параметры IGA снизились на 68,4% и достигли $0,6 \pm 0,3$ балла ($p < 0,01$) (рис. 2).

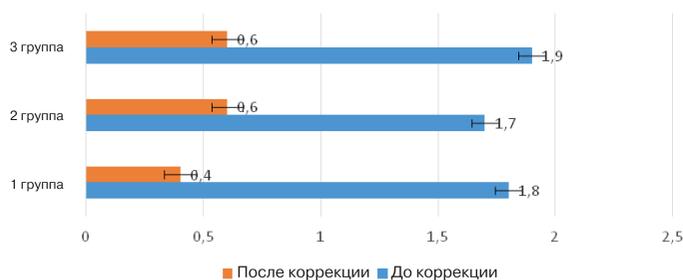


Рис. 2. Динамика показателя шкалы IGA (баллы) до и после эстетической коррекции.

Оценка пациентами эффективности проведенной эстетической коррекции по результатам данной шкалы GAIS показала, что большая часть больных были удовлетворены результатом. В 1-й группе ($n=184$) отмечалась наибольшая удовлетворенность результатами терапии: 133 пациента (72,3%) оценили результат терапии на 3 балла, 49 пациентов (26,6%) – на 2 балла, 2 пациента (1,1%) – на 1 балл. Во 2-й группе ($n=107$) 67 пациентов (62,6%) оценили результат на 3 балла, 37 пациентов (34,6%) – на 2 балла, 3 пациента (2,8%) – на 1 балл. В 3-й группе ($n=87$) 59 пациентов (67,8%) оценили результат терапии на 3 балла, 23 пациента (26,4%) – на 2 балла, 5 пациентов (5,7%) – на 1 балл.

Таким образом, результатом были удовлетворены 97,4% пациентов, что является высоким показателем среди терапевтических технологий коррекции инволютивных изменений мягких тканей лица. Высокий процент удовлетворительных результатов связан прежде всего со строго обозначенными показаниями к коррекции, строгим отбором пациентов, использованием поэтапной коррекции малыми дозами и, разумеется, с оптимальным выбором препаратов и техник имплантации.

Заключение

Инъекционная контурная пластика является одной из наиболее эффективных и безопасных терапевтических технологий, используемых в коррекции инволютивных изменений мягких тканей лица.

Литература

1. Карпова Е.И., Картелишев А.В. Контурная инъекционная пластика мягких тканей лица Система оптимизации. Бином. 2015. 124 с. [Karpova E.I., Kartelishv V.A.

Contour injection plasty of soft tissues of face optimization System. Binom. 2015. 124 c.].

2. Кольгуненко И.И. Основы геронтокосметологии. М.: Медицина, 1974. 213с. [Koligunenko I. I. Basics of gerontotechnology. M.: Medicine, 1974. 213 c.].

3. American Society of Plastic Surgeons. Plastic Surgery Statistic Report. ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics. 2018. media@plasticsurgery.org

4. Mendelson B., Wong C. Anatomy of Facial Aging. Grays Anatomy. 2015. 1584 p.

5. Mendelson B., Wong C. Changes in the Facial Skeleton Aging – Implications and Clinical Applications in Facial Rejuvenation. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2012 Aug; 36(4): 753–760.

6. Mendelson B., Jacobson S. Surgical Anatomy of the Midcheek Facial Layers, Spaces, and the Midcheek Segments. *Clin. Plastic. Surg.* 2008; 35: 395–404.

7. Dimitrije E. Panfilov *Aesthetic Surgery of the Facial Mosaic: Springer, 2007. 269 p.*

8. *Newer Understanding of Specific Anatomic Targets in the Ageing Face as Applied to Injectables. Ageing Changes in the Craniofacial Skeleton and Facial Ligaments. Plastic and Reconstructive.* 2015; 136: 46–52.

9. Kontis T.C. Contemporary review of injectable facial fillers. *JAMA Facial. Plast. Surg. J.* 2013; 15: 58–64.

10. Edsman K., Nord L.I., Ohrlund A. et al. Gel Properties of Hyaluronic Acid Dermal Fillers. *Dermatol. Surg.* 2012 Jul; 38 (7 Pt 2): 1170–1179.

11. Borrell M., Leslie D.B., Tezel A. Lift capabilities of hyaluronic acid fillers. *J. Cosmet. Laser. Ther.* 2011; 13: 21–27.

12. Allerman B.I, Dauman L. Hyaluronic acid gel (Juvederm) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. *Clin. interv. Aging.* 2008; 3(4): 629–634.

13. Соцкий Л. Когезивность дермальных филлеров и ее клиническое значение. *Метаморфозы №15 Сентябрь 2016: 36–39* [Socci L. Cohesively dermal fillers and its clinical significance. *Metamorphosis No. 15 September 2016: 36–39.].*

14. Zarins U. Anatomy of Facial Expressions. Paperback. 2017. 362 p.

Для корреспонденции/Corresponding author
Халиллуллин Рустем Ильясович/Haliullin Rustem
rustam.iliasovich@gmail.com

Сравнительные данные влияния лазерофореза аутологичной плазмы на качественные характеристики кожи при хроностарении

Ж. Ю. Юсова¹, О.В. Тарасова²

¹Федеральный медико-биологический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва,
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва

Comparative data of the efficacy of autologous plasma laser-phoresis on the qualitative characteristics of the skin with chrono aging

Zh.Yu. Yusova¹, O. V. Tarasova²

¹Federal Medical and Biological Center A.I. Burnazyan of FMBA of Russia, Moscow, Russia,
²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Аннотация

Лазерные технологии на сегодняшний день являются одними из самых востребованных в эстетической медицине. Расширение спектра показаний и новые возможности прежде всего касаются использования низкоинтенсивных лазеров в косметологии, поскольку их терапевтические эффекты весьма многогранны, а безопасность доказана в многочисленных исследованиях при различной кожной патологии. Низкоинтенсивные лазеры активно применяются не только для восстановления репаративных процессов в коже, но и для фореа различных веществ. В качестве препарата для улучшения трофики и процессов обновления в коже перспективной является аутологичная сыворотка с клетками. **Материалы и методы.** В работе проведено сравнительное исследование эффективности применения PRP-терапии и лазерофореза аутологичной плазмы с клетками у 43 пациентов с инволютивными изменениями кожи лица. Оценку эффективности проводили с учетом качественных (влажность, пигментация и эластичность) характеристик кожи по данным дерматоскопии и корнеометрии. **Результаты исследования.** Выраженный эстетический эффект лазерофореза при различных морфотипах во многом обусловлен восстановлением эластичности, увлажненности и рельефа кожи, что обеспечивается каскадом реакций, вызванных лазерным излучением и введением сигнальных субстанций и активных веществ аутологичной плазмы, и способствует максимальной эффективности воздействия на различные механизмы развития инволютивных изменений в коже.

Ключевые слова: старение, лазерофорез аутологичной плазмы, фотофорез, PRP-терапия, клеточные технологии, низкоинтенсивное лазерное излучение.

Abstract

Laser technologies today are one of the most popular in aesthetic medicine. Expansion of indications and new opportunities primarily relate to the use of low intensity lasers in aesthetic medicine, since their therapeutic effects are complex, and the safety is proven in numerous studies in various skin diseases. Low-intensity lasers are used extensively not only for the recovery of reparative processes in the skin, but also for phoresis of different substances. Autologous serum stem cells as the treatment to improve trophism and the skin renewal processes looks promising. **Materials and methods:** A reference-controlled study of the PRP-therapy effectiveness and autologous serum laserophoresis in 43 patients with involutive changes of the skin. Evaluation of efficacy is based on the quality (humidity, pigmentation and elasticity) characteristics of the skin according to dermatoscopy and corneometry. **The research results:** Distinct aesthetic effect of laserophoresis at different morphotypes largely drives from restoration of elasticity and skin relief moisturizing. This, in turn, is provided by the cascade of reactions caused by the laser radiation and the introduction of the signal substances and active substances of autologous plasma and contributes to the maximum impact on various mechanisms of the development of involutive changes in the skin.

Key words: aging, laserphoresis autologous plasma, photophoresis, PRP therapy, cell technologies, low-intensity laser radiation.

Достижения медицинской науки и научно-технический прогресс позволили увеличить продолжительность жизни человека, при этом закономерно увеличивается не только физическая продолжительность, но и социальная активность людей в более зрелом возрасте. При увеличении продолжительности жизни актуальными становятся вопросы улучшения внешнего вида с тен-

денцией эстетической составляющей: выглядеть более молодо. В связи с развитием методов интенсивной коррекции возрастных изменений в области лица особую значимость приобретает решение вопросов, связанных с проведением восстановительной терапии без риска осложнений коротким реабилитационным периодом и длительным сохранением достигнутых результатов [1].

Ограниченность научно обоснованного подхода к эстетической коррекции лица обуславливает необходимость изучения эффективности различных методов и на основании этого - разработки немедикаментозных методов эстетической восстановительной коррекции функционального состояния кожи лица.

Одной из важных задач современной физиотерапии является разработка и научное обоснование применения естественных и преформированных физических факторов в эстетической медицине, которая представляет собой быстро развивающуюся высокотехнологичную область медицины. В современной эстетической медицине все чаще стали использоваться низкоинтенсивные методы физиотерапевтических воздействий: низкоинтенсивное лазерное излучение (НЛИ), низкочастотные импульсные токи, хромотерапия, термотерапия, криотерапия [2–4]. Преимущества этих физических факторов основываются прежде всего на высокой эффективности, комфортности и простоте методик.

Традиционно лазерные технологии в эстетической медицине представлены в виде как высокоинтенсивных, так и низкоинтенсивных излучений. Спектр их применения довольно широк. В последние годы наиболее часто в косметологии используется НЛИ красного и инфракрасного спектров, которые обладают большей проникающей способностью и достаточно физиологичным действием на ткани кожи. Поглощаясь биологическими структурами в этом случае, излучение оказывает фотохимическое действие, которое и обуславливает лечебные эффекты данного вида лазера. Обусловленная НЛИ биологическая активация в тканях является сложным каскадным процессом: поглощение квантов света специальными структурами, образование фотосенсибилизирующих веществ, трансформация энергии, стимуляция синтеза активных соединений в тканях, включение нейрогуморальной регуляции, что в итоге и приводит к фотобиологическому эффекту, который может развиваться по механизмам краткосрочной и долговременной адаптации [5, 6]. Немедленный эффект лазеротерапии определяется воздействием на кератиноциты и межклеточное вещество эпидермиса, а запуск нейрогуморального механизма, где НЛИ выступает триггерным фактором, обеспечивает долгосрочный эффект последствия, реализуемый в стимуляции систем адаптации [7]. В то же время для коррекции инволютивных изменений кожи широко применяется PRP-терапия (плазмолифтинг), действие которой основывается на положительном влиянии тромбоцитарных факторов роста на

восстановление дермы [8, 9]. Однако оценка эффективности применения аутологичной плазмы в методе лазерофореза с целью коррекции инволютивных изменений кожи лица до настоящего исследования не проводилась, что обуславливает актуальность данного вопроса.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование: пол – женский и мужской, возраст 40–50 лет, информированное согласие на включение в исследование, отсутствие противопоказаний для лазеротерапии.

Критерии невключения: заболевания кожи в активной фазе, герпетические и другие инфекционные процессы на коже в период обострения, общие инфекционные заболевания, хронические соматические заболевания в стадии обострения, психические заболевания, прием антидепрессантов, препаратов, воздействующих на центральную нервную систему, эпилепсия, онкологические заболевания, прием ретиноидов, фотосенсибилизаторов, патология свертывающей системы крови (тромбоцитопения, гемодинамическая нестабильность, антифосфолипидный синдром, антикоагулянтная терапия), выраженная иммунодепрессия, заболевания соединительной ткани (синдром Элерса–Данлоса, склеродермия).

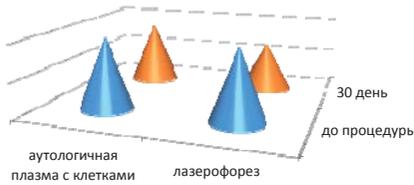
Под наблюдением находилось 43 человека (6 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 40 до 50 лет с различными морфотипами кожи лица (мелкоморщинистый, деформационный, смешанный). 1-я, контрольная, группа (22 человека) получала PRP-терапию. Пациентам 2-й, основной, группы (21 человек) был назначен лазерофорез аутологичной сыворотки. Процедуру плазмолифтинга проводили путем забора венозной крови из локтевой вены в объеме 20 мл в специальные пробирки, сертифицированные в РФ. Затем проводили центрифугирование при 3500–4000 об/мин в течение 5 мин в центрифуге ЕВА–20 (Германия). После центрифугирования проводился забор плазмы иглой для отделения богатой тромбоцитами плазмы (общий объем 8–10 мл плазмы с тромбоцитами), в которую добавляли 2 мл ДНК-активатора Try Life (Италия), сертифицированного на территории РФ, в состав которого входят вода, аденин, гуанин, цитозин, тимин, хлориды кальция и натрия. Использовали ДНК-активатор, содержащий ионы Са и К в соотношении, которое способно повлиять на внутриклеточную концентрацию ионов Са²⁺. Во 2-й группе воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением проводили с помощью аппарата Узор–А–2К (длина волны 0,89 мкм) после предварительного нанесения аутологичной сыворотки. Общее время проведения проце-

дуры 15 мин, курс 6-8 процедур, проводимых через день. Результаты оценивали через 30 дней после окончания курса.

Оценку эффективности проводили с учетом качественных (влажность, пигментация и эластичность) характеристик кожи по данным дерматоскопии и корнеометрии.

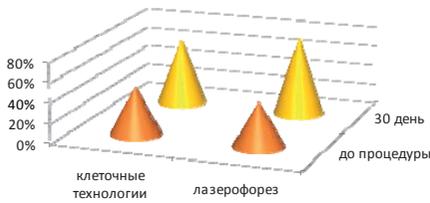
Результаты исследования

После проведения эстетической коррекции в контрольной группе показатель пигментации уменьшился на 13,6 %, тогда как в основной группе – на 30,7% (рис. 1).



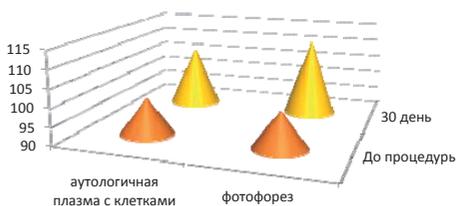
	аутологичная плазма с клетками	лазерофорез
■ до процедуры	100	100
■ 30 день	86,4	69,3

Рис. 1. Сравнительные данные показателя пигментации кожи (условные единицы по данным дерматоскопии) до и после применения PRP-терапии и лазерофореза аутологичной сыворотки.



	клеточные технологии	лазерофорез
■ до процедуры	48%	44%
■ 30 день	65%	78%

Рис. 2. Сравнительные данные показателя увлажненности кожи (в %) до и после применения PRP-терапии и лазерофореза аутологичной сыворотки.



	аутологичная плазма с клетками	фотофорез
■ До процедуры	100	100
■ 30 день	106,9	111,3

Рис. 3. Сравнительные данные показателя эластичности кожи (условные единицы по данным дерматоскопии) до и после применения PRP-терапии и лазерофореза аутологичной сыворотки.

Показатель увлажненности кожи улучшился в 1-й и 2-й группах, однако в большей степени после лазерофореза: 31,8% в основной группе против 23,4% в группе контроля (рис. 2).

Параметры эластичности кожи у пациентов, получивших лазерофорез, увеличились на 11,3%, в контрольной группе – на 6,9% (рис. 3).

Заключение

Более выраженный эстетический эффект лазерофореза при различных морфологических типах кожи во многом обусловлен восстановлением эластичности, увлажненности и рельефа кожи. Это обеспечивается каскадом реакций, вызванных лазерным излучением и введением сигнальных субстанций и активных веществ аутологичной плазмы, что способствует максимальному воздействию на механизмы развития инволютивных изменений в коже.

Литература

1. Кононов А.В., Городилов Р.В., Мантурова Н.Е. Старение кожи: механизмы формирования и структурные изменения. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2010; 1: 88-92 [Kononov A.V., Gorodilov R.V., Manturov N.E. Aging skin: mechanisms of formation and structural change. *The annals of Plast., reconstr. and Estet. surgery.* 2010; 1: 88-92].
2. Шептий О.В., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. Лазеры в комплексной терапии гиперпигментации постакне: прогнозируемые сложности. *KOSMETIK international.* 2011; 5: 88 – 92 [Shepty O.V., Kruglova L.S., Korchazhkina N.B. Lasers in the treatment of post-acne hyperpigmentation: the predicted complexity. *KOSMETIK international.* 2011; 5: 88 – 92].
3. Губанова Е.И. Инволюционные изменения кожи нижней трети лица у женщин. *Дис....д-ра мед.наук.* 2010. 232 с. [Gubanova E.I. Involutional changes of the skin of the lower third of the face in women. *Dis....Dr. med.Sciences.* 2010. 232 с.].
4. Левкович А.В., Мельник В.С. *Аппаратная косметология.* М., 2007: 55-67 [Levkovich A.V., Melnik V.S. *Hardware cosmetology.* М., 2007: 55-67.].
5. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. *Лазер в дерматологии и косметологии.* М.: МДВ, 2012. 280 с. [Potekaev N.N., Kruglova L.S. *Laser in dermatology and cosmetology.* М.: MDV. 2012. 280 p.].
6. Шептий О.В., Круглова Л.С., Корчажкина Н.Б. Лазеры в комплексной терапии гиперпигментации постакне: прогнозируемые сложности. *KOSMETIK international.* 2011; 5: 88–92 [Shepty O.V., Kruglova L.S., Korchazhkina N.B. Lasers in the treatment of post-acne hyperpigmentation: a predictable complexity. *KOSMETIK international.* 2011; 5: 88–92].
7. Мухина Е.С., Жукова О.В., Круглова Л.С. Лазерофорез и микротоковая терапия в коррекции признаков фотостарения. *Клиническая дерматология и венерология.* 2013; 6: 115-122 [Mukhina E.S., Zhukova O.V., Kruglova L.S. *Literatures and microcurrent therapy to correct*

the signs of ageing. Clinical dermatology and venereology. 2013; 6: 115-122].

8. Andia M., Sanchez N., Maffulli. *Tendon healing and platelet rich plasma therapies. Exp. Opinions Biol. Ther. 2010; 10(10): 1415 – 1426.*

9. Badr M.L., Coulthard P., Alissa R., Oliver R. *The efficacy of platelet-rich plasma in grafted maxillae. A*

randomised clinical trial. Europ. J. Oral Implantol. 2010; 3(3): 233-244.

Для корреспонденции/Corresponding author
Юсова Жанна Юрьевна/ Yusova Zhanna
zyusova@mail.ru

Опыт применения устекинумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом

Л.С. Круглова^{1,2}, А.А. Хотко³, М.А. Королева², М.И. Глузмин³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

³ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» МЗ Краснодарского края, Краснодар

Use of ustekinumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis

L.S. Kruglova^{1,2}, A. A. Khotko³, M.A.Koroleva², M. I. Glusman³

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

³Clinical dermatovenerologic dispensary of the Ministry of healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, Russia

Аннотация

Актуальность. В настоящее время согласно клиническим рекомендациям по тактике ведения пациентов с псориазом следует проводить активный диагностический поиск ранних признаков псориатического артрита (ПсА) при осмотре каждого пациента. Если ПсА уже диагностирован, выбор терапевтических мероприятий основывается на возможности влиять не только на кожные симптомы, но и на суставной симптом. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 10 пациентов с диагностированным псориазом гладкой кожи и псориатическим артритом. После обследования в соответствии с клиническими рекомендациями пациентам был назначен генно-инженерный препарат устекинумаб в дозе 90 мг, вторую инъекцию проводили 4 нед спустя после первого применения, затем каждые 12 нед. **Результаты и обсуждение.** Терапия устекинумабом через 6 мес после инициации позволяет достигать PASI75 у 100% бионаивных пациентов, при этом количество пациентов с PASI 90 и PASI 100 составило 80 и 50% соответственно. Применение устекинумаба положительно влияет на клинические симптомы псориатического артрита: через 6 мес отмечалось уменьшение количества болезненных суставов на 67%, снижение активности ПсА (количество воспаленных суставов) составило 64%.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, устекинумаб.

Abstract

Relevance. Currently, guidelines concerning the tactics of managing patients with psoriasis recommend us to conduct an active diagnostic search of early signs of PsA when examining each patient. If PsA is already diagnosed, the choice of therapeutic measures is based on the ability to influence not only the skin symptoms, but also the joint symptom. **Material and methods.** Under supervision were 10 patients with diagnosed psoriasis of smooth skin and psoriatic arthritis. After the examination in accordance with clinical recommendations, the patient was assigned a genetic engineering drug ustekinumab at a dose of 90 mg, the second injection was carried out 4 weeks after the first, then every 12 weeks. **Results and discussion.** The therapy with ustekinumab 6 months after initiation allows achieving PASI75 in 100% of bionic patients, while the number of patients with PASI 90 and PASI 100 was 80 and 50%, respectively. The use of ustekinumab positively influences the clinical symptoms of psoriatic arthritis: there was a decrease in pain (the number of painful joints) after 6 months by 67% and a decrease in the activity of PsA (the number of inflamed joints) was 64%.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, ustekinumab.

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное заболевание. Согласно современным клинко-эпидемиологическим данным, псориазом страдает от 1 до 4% населения планеты, при этом по сведениям ВОЗ в 2015 г. на планете было зарегистрировано 125 млн больных псориазом [International Federation of Psoriasis Associations, 2015].

Причины развития псориаза сложны и определяются в первую очередь aberrантным иммунным ответом в коже, модифицируемым генетиче-

ской восприимчивостью и различными стимулами окружающей среды (травма кожи, инфекция и прием препаратов) [1]. Псориаз является управляемым цитокинами заболеванием. Первые доказательства были получены в модели ксенотрансплантации, в рамках которой через несколько недель у мышей AGR спонтанно развивался типичный и подтвержденный гистологически псориаз. Была исследована последовательность изменений, происходящих при появлении псориатической бляшки в данной модели. Установлено, что выраженная

ВМЕСТЕ К НОВОЙ ЖИЗНИ!

- Высокая эффективность в отношении всех проявлений псориаза и псориатического артрита^{1-7*}
- Надежный профиль безопасности, подтвержденный неменьем и практикой⁸⁻¹¹
- Устойчивый эффект и приверженность терапии более 5 лет по данным клинической практики во всем мире¹²⁻¹⁴
- Препарат одобрен к применению у детей с псориазом с 12 лет¹⁵

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

Стелара®
(устекинумаб)

*бляшечный псориаз, псориаз ногтей, дактилиты, энтезиты, спондилиты

1. Leonardi CL, et al. Lancet. 2008;371:1665-74.
2. Rich P et al. Br J Dermatol. 2014 Feb;170 (2):398-407
3. Papp K et al. Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):844-54

4. Papp K et al. Lancet. 2008;371:1675-84
5. Ritchlin CT, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:990-9
6. Kavanaugh A, et al. Arthritis Care Res. 2015;67(12):1739-49
7. Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis. 2016 Nov;75(11):1984-1988.
8. Warren RB, et al. J Invest Dermatol. 2015;135(11):2632-40.

9. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52
10. Papp K, et al. J Drugs Dermatol. 2015;14(7):706-14
11. Kalb RE, et al. JAMA Dermatol. 2015;151(9):961-9.
12. Zwegers J, et al. Br J Dermatol. 2016;175(2):340-7.
13. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52.

14. Vilarsa E, et al. J Am Acad Dermatol. 2016;74:1066-72.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара® (Stelara®), ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Электронный ресурс 06.10.2017 URL.: <http://grls.rosminzdrav.ru>

Регистрационный номер - ЛП-001104, ЛСР-006465/09 Торговое название - Стелара®
Международное непатентованное название - устекинумаб. Лекарственная форма - раствор для подкожного введения Фармакотерапевтическая группа - псориаза средство лечения. Показания. Бляшечный псориаз. Взрослые пациенты. Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степени бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Дети. Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степени бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Псориатический артрит. Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Противопоказания. Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата, детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псориатический артрит»), беременность и лактация, серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст. Способ применения и дозы. Препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций. Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза составляет 45 мг.

Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Псориатический артрит. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Дети. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

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

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

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

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

PHRU/STE/1117/0001

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

пролиферация Т-лимфоцитов предшествует повышенной пролиферации кератиноцитов и акантозу, однако последующая миграция Т-клеток из дермы в эпидермис была связана с началом пролиферации кератиноцитов и псориазическими высыпаниями [1, 2]. Дальнейшие доказательства важности интраэпидермальных Т-клеток были получены путем демонстрации того, что антитела к VLA-1 рецептору экспрессируются исключительно на интраэпидермальных Т-клетках [2, 3]. Иммуноопосредованные воспалительные реакции, связанные с псориазом, не ограничены только кожей и часто сопровождаются поражением суставов (псориазический артрит – ПсА) и обуславливают растущее число сопутствующих состояний, включая кардиоваскулярные заболевания, инсульт, метаболический синдром (ожирение, гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет), хронические заболевания почек, заболевания органов ЖКТ, аффективные расстройства и злокачественные новообразования [2, 3].

Наиболее часто при псориазе гладкой кожи встречается псориазический артрит – до 40% случаев [4]. Спектр локализаций воспаления суставов при ПсА достаточно велик, от осевого или периферического расстройства до синовиального и смежного воспаления мягких тканей, энтезита, остеоитов, формирования новых костных тканей и тяжелых форм остеолита, в ряде случаев эти симптомы сочетаются друг с другом [4].

В настоящее время согласно клиническим рекомендациям по тактике ведения пациентов с псориазом следует проводить активный диагностический поиск ранних признаков ПсА при осмотре каждого пациента. Если ПсА уже диагностирован, выбор терапевтических мероприятий основывается на возможности влиять не только на кожные симптомы, но и на суставной симптом [5].

Арсенал терапевтических методов, применяемых для лечения псориаза, включает местные и системные препараты, а также методы физиотерапии. Выбор метода лечения зависит прежде всего от тяжести псориазического процесса, локализации поражения, значимых сопутствующих заболеваний (коморбидностей) и предпочтений пациента [6]. При ограниченной и легкой форме псориаза наиболее часто применяют стероиды, аналог витамина D, деготь, топические ретиноиды и смягчающие средства для местного применения (American Academy of Dermatology Work, 2011). Пациенты с умеренной и тяжелой степенью псориаза обычно получают фототерапию или препараты системного действия в сочетании с препаратами для местного применения. Пациентам с тяжелым поражением кожи назначают базисные препараты систем-

ного действия, включая ретиноиды, метотрексат и циклоспорин. Если контроль поражений кожи с помощью препаратов системного действия невозможен, рассматривают вопрос перехода на терапию генно-инженерными биологическими препаратами, которые в целом демонстрируют более высокую эффективность, чем препараты системного действия [6, 7].

В свете новой парадигмы лечения больных псориазом и ПсА – осуществление контроля над заболеванием – именно раннее назначение препаратов генно-инженерной терапии может способствовать и очищению кожных покровов, и стабилизации суставного синдрома. Биологические препараты, применяемые в настоящее время для лечения псориаза, включают блокаторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб), а также ингибитор интерлейкин-12/23 (устекинумаб) и ингибитор интерлейкин-17А (секукинумаб).

Одним из актуальных вопросов применения препаратов генно-инженерной биологической терапии является анализ надежности доказательств их сравнительной эффективности для того, чтобы принимать обоснованные клинические и экономические решения относительно их использования. В настоящее время масштабных рандомизированных исследований, посвященных прямому сравнению эффективности существующих генно-инженерных препаратов, нет, поэтому основой доказательной медицины по применению биологической терапии являются рандомизированные исследования в сравнении с плацебо или нескольких препаратов, составляющие основу метаанализа сравнительной эффективности. Методологические обзоры и сетевые метаанализы являются основой для создания национальных руководств и клинических рекомендаций по применению препаратов биологической терапии [8, 9].

В соответствии с имеющимися рекомендациями устекинумаб (идентичный человеческим моноклональным антителам класса IgG1 к субъединице p40 ИЛ-12 и ИЛ-23) является препаратом первой линии в лечении псориаза, рефрактерного к системной базисной терапии. Устекинумаб обладает высоким сродством и специфичностью к p40 субъединице ИЛ человека - ИЛ-12 и ИЛ-23, блокирует биологическую активность данных интерлейкинов, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R- β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. ИЛ-12 и ИЛ-23 являются гетеродимерными цитокинами, которые секретируются активированными антигенпрезентирующими клетками, в частности макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-12 и ИЛ-23 участвуют в иммун-

ных реакциях, способствуя активации NK-клеток (естественные киллеры) и дифференциации и активации CD4+-Т-клеток. Однако при заболеваниях, связанных с нарушением функций иммунной системы (таких, как псориаз), может наблюдаться нарушение регуляции ИЛ-12 и ИЛ-23. Устекинумаб блокирует воздействие ИЛ-12 и ИЛ-23 на активацию иммунных клеток, в частности вызываемую этими цитокинами внутриклеточную передачу сигнала и секрецию цитокинов. Таким образом, считается, что устекинумаб прерывает каскад реакций передачи сигнала и секреции цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии псориаза и псориатического артрита. Применение препарата приводит к значительному ослаблению гистологических проявлений псориаза, включая гиперплазию и пролиферацию клеток эпидермиса. Устекинумаб не оказывает существенного влияния на соотношение циркулирующих в крови иммунных клеток, включая клетки памяти и неактивированные Т-клетки, а также на концентрацию цитокинов в крови. Анализ мРНК (матричной РНК), выделенной из биопсийных образцов кожных очагов псориаза исходно и через 2 нед лечения, показал, что применение препарата приводило к снижению экспрессии генов, кодирующих его молекулярные мишени — ИЛ-12 и ИЛ-23, а также генов, кодирующих воспалительные цитокины и хемокины — моноцитарный хемотаксический фактор (MCP)-1, ФНО- α , интерферон-гамма — индуцибельный белок (IP)-10 и ИЛ-8. Эти данные согласуются с клинической эффективностью. По данным мета-анализа эффективность устекинумаба по PASI 75 составляет 76% для дозы 45 мг и 85% для дозы 90 мг (исследование PHOENIX 1, 2) [10] (рис. 1).

Показания к применению препарата: средняя или тяжелая степень бляшечного псориаза, активный псориатический артрит (в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом). Устекинумаб зарегистрирован в США, Европе и России в



Рис. 1. Количество ответивших на терапию устекинумабом по данным исследования PHOENIX 1 [10].

2009 г. К 2010 г. — самые крупные по численности пациентов исследования по применению в 64 странах.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 10 пациентов с диагностированным псориазом гладкой кожи и псориатическим артритом. Среди них 6 (60%) мужчин и 4 (40%) женщины, средний возраст $44,2 \pm 2,7$ года. Длительность псориаза $17,9 \pm 2,6$ года, длительность ПсА $2,6 \pm 1,3$ года. Для диагностики ПсА использовался CASPAR: диагноз устанавливался при наличии воспалительного заболевания суставов и не менее 3 из 5 следующих критериев (табл. 1).

Все пациенты до настоящего обострения получали системную базисную терапию, которая на протяжении последнего года не давала желаемого эффекта, кожный процесс носил торпидный характер, со стороны суставов также отмечалась активность. Все пациенты были бионаивными.

После обследования в соответствии с клиническими рекомендациями пациентам был назначен генно-инженерный препарат устекинумаб в дозе

Таблица 1

Критерии CASPAR у находившихся под наблюдением больных

Критерий	Составляющие критерия	Баллы	Количество пациентов (абс/%)
Псориаз гладкой кожи или отягощенный по псориазу анамнез	Установленный врачом диагноз Псориаз у родственников 1-й или 2-й линии	2	100/100%
		1	5/50%
Отрицательный результат на ревматоидный фактор	Кроме латекс-теста	1	9/90%
Дактилит	В настоящее время В анамнезе	1	4/40%
Рентгенологическое подтверждение юкстаартикулярного образования костной ткани	Исключая формирование остеофитов	1	6/60%
Типичное поражение ногтевых пластинок	Симптом наперстка Гиперкератоз	1	7/70%

Динамика составляющих индекса ACR 20

Параметр	До терапии Ме (нижний/верхний квартиль)	3 мес Ме (нижний/верхний квартиль)	6 мес Ме (нижний/верхний квартиль)
Количество болезненных суставов	12 (8, 16)	8 (6, 10) $p<0,01$	4 (2, 6) $p<0,01$
Количество воспаленных суставов	11 (9, 13)	6 (3, 9) $p<0,01$	4 (3, 5) $p<0,01$
Боль по ВАШ	48 (41, 55)	27 (21, 33) $p<0,01$	11 (8, 14) $p<0,01$
Активность ПсА по ВАШ (пациент)	56 (44, 66)	41 (29, 53) $p<0,01$	22 (19, 25) $p<0,01$
Активность ПсА по ВАШ (исследователь)	52 (43, 61)	33 (24, 42) $p<0,01$	14 (12, 16) $p<0,01$

Примечание. $p<0,001$ в соответствии с критерием Вилкоксона для парного сравнения.

90 мг, вторую инъекцию проводили 4 нед спустя после первого применения, затем каждые 12 нед.

Результаты и обсуждение

Индекс PASI до первой инъекции устекинумаба в среднем составил $31,4 \pm 3,7$ балла (тяжелая степень PASI > 15). Через 12 нед (1 конечная точка) у всех пациентов отмечался эффект с PASI не менее 50% (рис. 2). Таким образом уже в фазу индукции все пациенты были расценены как ответившие на терапию и продолжили ее. В дальнейшем положительная динамика нарастала и к 48 нед количество ответивших на терапию по PASI 75 составило 10 (100%), по PASI 90 – 8 (80%), по PASI 100 – 5 (50%).

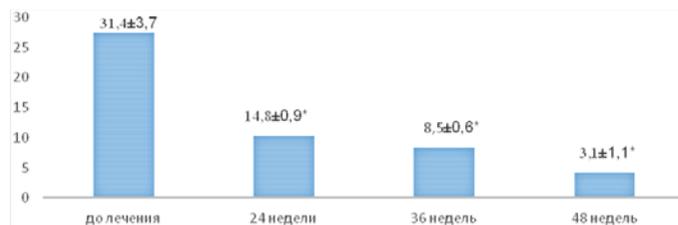


Рис. 2. Редукция PASI (баллы) под влиянием устекинумаба (по оси ординат – медианы значений при $*p<0,01$ по критерию Манна–Уитни, сравнение со значениями до терапии).

Исследование эффективности устекинумаба в отношении суставного синдрома проводилось с учетом индекса ACR 20 (табл. 2) [11]. Индекс ACR 20 включает оценку динамики (не менее чем 20% от исходного состояния) по следующим критериям: количество болезненных (из 78) и воспаленных (из 76) суставов, оценка активности ПсА по ВАШ исследователем, самим больным, оценка больным болевого синдрома по ВАШ, показатель функциональной недостаточности HAQ, показатели СОЭ или СРБ.

В результате терапии достоверные результаты были зафиксированы через 2 мес от начала лечения ($p<0,001$), при этом оценка пациентами болевого синдрома и активности болезни в течение первого месяца показала отсутствие значимой ди-

намики - $p=0,415$ и $p=0,127$ соответственно. К концу 3-го месяца по оценке пациентов отмечалась достоверная динамика: снижение боли (количество болезненных суставов) в среднем на 40% отметили 8 (80%) пациентов. Снижение активности ПсА (количество воспаленных суставов) по оценке пациентов составило 64% к концу 6 мес. По оценке исследователя к концу 3-го месяца: снижение боли (количество болезненных суставов) составило 35%, через 6 мес - 67%. Снижение активности ПсА (количество воспаленных суставов) составило 64% через 6 мес.

Следует отметить, что ни в одном клиническом случае не отмечалось каких-либо побочных эффектов и нежелательных явлений. Достигнутая эффективность сохранялась на протяжении всего периода наблюдений – PASI < 5 баллов у 100% больных. Таким образом, на настоящий момент все пациенты продолжают поддерживающую терапию устекинумабом.

Выводы

1. Терапия устекинумабом через 6 мес после инициации позволяет достигать PASI 75 у 100% бионаивных пациентов, при этом количество пациентов с PASI 90 и PASI 100 составило 80 и 50% соответственно.

Применение устекинумаба положительно влияет на клинические симптомы псориатического артрита: отмечалось снижение боли (количество болезненных суставов) через 6 мес на 67% и снижение активности ПсА (количество воспаленных суставов) составило 64%.

Литература

1. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь. М., 2014. 264 с. [Potekaeв N.N., Kruglova L.S. Psoriatic disease. M., 2014. 264 p.]
2. Abuabara K. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom. Br. J. Dermatol. 2010; 163(3): 586–592.

3. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M. et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76: 377-390.
4. Van de Kerkhof P.C., Reich K., Kavanaugh A. et al. *Lebwohl. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey.* *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015. 29(10).
5. Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 752 с. [Nasonov E.L. *Rheumatology: clinical guidelines.* М.: GEOTAR-Media, 2010, 752 p.]
6. Кубанова А. А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2010; 1: 35–47 [Kubanova A. A. *Immune mechanisms of psoriasis. A new strategy for biological treatment.* *Vestnik of dermatology and venereology.* 2010; 1: 35-47].
7. *Дерматовенерология. Клинические рекомендации.*: Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. 428 с. [Clinical guidelines. *Dermatovenerology.* Under the editorship of A. A. Kubanova. М.: DEKS-Press, 2010. 428 p.]
8. Dias S., Welton N.J., Sutton A.J., NICE DSU Technical Support Document 1: Introduction to evidence synthesis for decision making. 2013. [WWW document URL <http://www.nicedsu.org.uk/TSD1%20Introduction.final.08.05.12.pdf>.
9. Hoaglin D.C., Hawkins N., Jansen J.P. et al. *Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2.* *Value Health.* 2011; 14: 429-437.
10. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al. *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).* *Lancet.* 2008; 371: 1665-1674.
11. Коротаева Т.В., Насонов Е.Л., Молочков В.А. Использование метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита. *Современная ревматология.* 2013; 7(2): 45-52 [Korotaeva T.V., Nasonov E.L., Molochkov V.A. *the Use of methotrexate in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis.* *Modern rheumatology.* 2013; 7(2): 45-52.]

Для корреспонденции/Corresponding author
Круглова Лариса Сергеевна/Kruglova Larisa
kruglovals@mail.ru

Применение конъюгированной гиалуронидазы для профилактики и лечения рубцовых деформаций

А.Г. Стенько^{1,2}, А.М. Талыбова^{1,2}, Л.С. Круглова², Н.Б. Корчажкина²

¹АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

The use of conjugated hyaluronidase for the prevention and treatment of scar deformities

G. Sten'ko^{1,2}, A.M. Talibova^{1,2}, L.S. Kruglova², N.B. Korchazhkina²

¹Institute of plastic surgery and cosmetology, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Рубцовые деформации, формирующиеся при заживлении глубоких или обширных раневых дефектов, при наличии хронического воспаления, выраженного натяжения тканей и других отягощающих факторов, развиваются, как правило, по механизму образования гипертрофических или келоидных рубцов. **Материал и метод.** Под наблюдением находилось 60 пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами различной локализации. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от сроков существования и размеров рубцовых поражений. Были применены физиотерапевтические и инъекционные методики внутрирубцового и внутримышечного введения препарата конъюгированной гиалуронидазы с последующим применением его в форме крема. **Результаты исследования.** Наибольший клинический эффект отмечен в группе пациентов с келоидами и гипертрофическими рубцами при инъекционном внутрирубцовом введении конъюгированной гиалуронидазы. Фотофорез и фонофорез конъюгированной гиалуронидазы у пациентов с гипертрофическими рубцовыми изменениями наиболее эффективен при ограниченном процессе до 5 см² и ранних сроках формирования рубцов (до 2 мес). У пациентов с длительностью патологического процесса более 1 года эффективность была достоверно более низкой. **Вывод.** При выборе методики применения конъюгированной гиалуронидазы при гипертрофических и келоидных рубцах необходимо учитывать длительность существования и площадь поражения.

Ключевые слова: гипертрофические рубцы, келоиды, конъюгированная гиалуронидаза, Лонгидаза, Имофераз, лекарственный форез.

Abstract

Relevance. Scar deformation, formed during healing of deep or extensive wound defects, the presence of chronic inflammation, marked tissue tension, and other aggravating factors develop in accordance with the mechanism of keloid and hypertrophic scars formation. **Material and methods.** The study included 60 patients with keloid and hypertrophic scars of different localization. The patients were divided into 3 groups depending on the timing and extent of scar lesions. Physiotherapy and injection techniques by intrascar and intramuscular administration of conjugated hyaluronidase. **The results of the study.** The best clinical effect was observed in the group of patients with keloid and hypertrophic scarring by intrascar injection. Photophoresis and phonophoresis of longidaza in patients with hypertrophic scarring are most effective when a process is limited to 5cm² and the early stages of scars formation (up to 2 months). Patients' treatment efficacy with pathological process longer than 1-year was significantly lower. **Conclusions.** When choosing methods of conjugated hyaluronidase administration in keloid and hypertrophic scars, it is necessary to consider the existence time and area affected.

Key words: hypertrophic scars, keloids, hyaluronidase, Longidaza, Imoferaza, medicinal phoresis.

Рубец или рубцовое поражение кожи представляет собой соединительнотканную структуру, возникающую 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.

До настоящего времени существует вопрос: что такое рубец – физиологическая норма или патоло-

гия. Академик А.М.Чернух отмечал в своих трудах: «Воспалительная реакция, приведшая к полезному для организма результату, должна быть квалифицирована как вполне нормальная, адекватная, а адекватное воспаление характеризуется как защитная реакция организма. Результатом такого адекватного воспаления являются нормальные физиологические рубцы. Неадекватное воспаление не ограничивает себя, не обеспечивает гомеостаза тканей кожи, в результате приводит к хронизации процесса и образованию патологических рубцов». Данное утверждение лежит в основе классификации, предложенной А.Е. Резниковой (1999), в которой все рубцы делятся на 2 группы: нормальные (нор-

мотрофические, атрофические) и патологические (гипертрофические и келоидные), и объясняется тем, что первая группа рубцов является результатом нормальных физиологических защитных реакций организма для поддержания своего гомеостаза в ответ на повреждение кожного покрова, а гипертрофические и келоидные образуются в результате патологических реакций [1].

При повреждении кожных покровов вступают в силу нейрогуморальные механизмы, цель которых – восстановление гомеостаза организма через закрытие раневого дефекта. Чем быстрее происходит восстановление целостности кожи, тем больше вероятности получения заживления без рубца или с образованием эстетически приемлемых рубцов [2]. Скорость репаративных процессов в коже зависит от площади и глубины повреждений, состояния реактивности макроорганизма, наличия сопутствующей патологии, состояния микроциркуляторного русла, микроэлементного состава тканей, степени инфицированности раны, адекватности лечения раневого дефекта [3].

В норме заживление раневой поверхности происходит следующим образом. В первой фазе воспаления при повреждении кожных покровов образующийся для остановки кровотечения в ране тромб представляет собой временный матрикс, обеспечивающий прекращение кровотечения из поврежденных сосудов и создание барьера, препятствующего попаданию в рану микроорганизмов. При разрушении тромбоцитов выделяется множество факторов роста, в том числе трансформирующий фактор роста (ТФР) $\beta 1$, эпидермальный фактор роста типа 1 (ИФР-1) и тромбоцитарный фактор роста, которые привлекают в рану нейтрофилы и моноциты. Основная функция нейтрофилов – фагоцитоз, а также выработка медиаторов воспаления, под действием которых активизируются кератиноциты и макрофаги. По окончании острой воспалительной реакции (через 1-2 сут) мигрировавшие из кровотока моноциты становятся макрофагами и служат источником факторов роста и медиаторов воспаления, в частности тромбоцитарного фактора роста, которые привлекают к месту повреждения фибробласты [4].

Во второй фазе пролиферации отмечается выработанная пролиферация фибробластов, которые мигрируют в рану, выстилая внеклеточный матрикс, состоящий из фибрина, фибронектина, витронектина и гликозаминогликанов. В свежей грануляционной ткани высоко соотношение коллагена III типа к коллагену I типа. В ответ на действие ростовых факторов в ране начинается пролиферация кератиноцитов и фибробластов. По мере образования грануляций и появления излишков колла-

генового матрикса количество клеток уменьшается путем апоптоза. Под действием веществ, стимулирующих ангиогенез, которые служат индукторами фактора роста эндотелия, ТФР- $\beta 1$, ангиотропина и тромбоспондина, во внеклеточный матрикс начинают вращать сосуды. Миофибробласты способствуют сближению краев раны, что уменьшает количество грануляционной ткани, необходимой для заполнения раневой полости, и сокращает площадь эпителизации. За счет сократительных белков актина и десмина сближению краев раны способствуют и фибробласты. Механическое напряжение, возникающее после того, как края раны сомкнуты, подает сигнал о прекращении натяжения. Эпителизация начинается уже через несколько часов после травмы. Мигрирующие кератиноциты активируют тканевый активатор плазминогена и урокиназу и повышают количество рецепторов к урокиназе, что в свою очередь способствует фибринолизу – важному этапу, необходимому для миграции кератиноцитов [5]. Чтобы пройти через временный матрикс, образованный тромбом, кератиноциты образуют дополнительные рецепторы фибронектина и коллагена. Миграции кератиноцитов и эпителизации способствует натяжение краев раны.

В третьей фазе реорганизации рубца и эпителизации при созревании рубцовой ткани возникает равновесие между процессами разрушения временного матрикса и синтеза коллагена. С одной стороны, фибробласты синтезируют коллаген, сократительные белки и внеклеточный матрикс, с другой – фибробласты, тучные клетки, клетки эндотелия и макрофаги выделяют ряд ферментов (матриксные металлопротеиназы), необходимых для разрушения и перестройки. Равновесие между этими протеиназами и их тканевыми ингибиторами играет важную роль в восстановлении поврежденных тканей. Интерфероны, вырабатываемые Т-лимфоцитами (интерферон- γ), лейкоцитами (интерферон- α) и фибробластами (интерферон- β), препятствуют развитию фиброза и подавляют синтез фибробластами коллагена и фибронектина. Процесс перестройки продолжается от 6 до 12 мес, но может растягиваться на годы [6].

В клинической практике используется следующая классификация рубцовых деформаций:

- атрофические рубцы («минус-ткань»);
- гипертрофические рубцы (возвышающиеся над уровнем кожи – «плюс-ткань», ограниченный участком травмы);
- келоидные рубцы (возвышающиеся над уровнем кожи – «плюс-ткань», и выходящие за пределы участка травмы).

Гипертрофические рубцы представляют собой плотные, выступающие над уровнем окружа-

ющей кожи рубцовые тяжи с умеренно или слабо бугристой поверхностью, иногда покрытые шелушащимся эпидермисом, различной окраски – от ярко-красного цвета до бледно-розового или цвета нормальной кожи. Нередко в местах натяжения на рубце образуются поперечные трещины, и его участки, подвергающиеся давлению или трению, могут изъязвляться. Гипертрофические рубцы формируются в течение 6 - 10 мес после эпителизации ран, заживающих вторичным натяжением, при образовании в них избыточных грануляций с последующим грубым фиброзированием. К формированию гипертрофических рубцов предрасполагают следующие факторы: большие размеры раневого дефекта и постоянная травматизация, особенно если рубцы расположены параллельно направлению сокращения мышц. Гистологические исследования гипертрофических рубцов показывают, что они состоят исключительно из беспорядочно расположенных плотных коллагеновых волокон разного размера, большинство из которых расположено в горизонтальной плоскости. Придатки кожи полностью разрушены, эластические волокна либо отсутствуют, либо встречаются редко. Сосудистая сеть крайне скудная – картина резко выраженного фиброза. Отмечаются недостаточное созревание рубцовой ткани, т. е. наличие остатков грануляций, присутствие миофибробластов, большое количество клеток, что отличает гипертрофические рубцы от келоидных, характеризующихся чрезмерной аккумуляцией внеклеточного матрикса. Присутствие макрофагов и фибробластов в этих рубцах определяет высокий уровень ТФР-3, который в 3 раза превышает таковой в нормотрофических рубцах [7, 8].

Келоидные рубцы имеют вид плотного бугристого опухолевидного разрастания соединительной ткани, чаще располагающегося в «келоидоопасных» зонах области грудины, верхнего плечевого пояса, мочки ушной раковины, средней линии организма. Цвет может варьировать от ярко-красного до темно-бордового при полном отсутствии микрорельефа кожи. Представляют собой толстые, блестящие, резко возвышающиеся дольчатые фиброзные опухолеподобные образования с четко очерченными границами и характерным векторным ростом за пределы первоначального повреждения тканей вверх и по периферии. Старые рубцы приобретают еще большую плотность и цианотичный или коричневый оттенок. Развитие келоидной ткани происходит по эмбриональному типу, при котором наблюдается выпадение начальной стадии коллагенообразования, за счет чего процесс рубцевания приобретает па-

тологический характер. Основную роль в образовании келоида отводят нарушению соотношения между распадом и синтезом коллагена в сторону усиления последнего. Коллагеновые волокна толстые, дезориентированы, имеют спиралевидную, узелковую или пучковую организацию. Цикл изменений многократно повторяется, и равновесие между образованием клеток, количеством сосудов, структур и синтезом основного вещества соединительной ткани отличается от соотношения, присущего обычному рубцу [9].

Развитие келоидных рубцов начинается через несколько месяцев после заживления раны и продолжается до 3 лет. В процессе роста келоида характерны зуд, жжение, резкое покалывание, что, вероятно, связано с наличием большого количества тучных клеток [4, 6].

Лечение келоидных и гипертрофических рубцов должно быть индивидуальным, с учетом сроков формирования, локализации, размеров. Применяются следующие виды лечебных вмешательств: хирургическое (иссечение, различные виды пластик Z, Y, W), использование хирургических техник перемещения (треугольников, лоскутов, экспандеров и др), лазерное (СО₂-аблятивная дермабразия, фракционный абляционный и неабляционный фототермолиз, Pulsed KTP 532, Nd:YAG 1064, Diode, Erubium glass 1540, IPL, Radiofrequency, RF monopolar, RF bipolar), криодеструкция, инъекционные методы (внутрирубцовые инъекции гиалуронидазы, кортикостероидов, цитостатиков, препаратов плаценты, плазмы), методы физиотерапии (лекарственный форец, ультразвук, лазеротерапия), лучевая терапия (Букки-терапия), другие методы (тканевая терапия, наружная аппликационно-мазевая терапия, применение давящих повязок, силиконовых пластырей, компрессионного белья) [1-9].

Для лечения пациентов с келоидными рубцами всегда применяют комбинированные методики. Важным критерием эффективности терапии считается отсутствие рецидивов в течение по крайней мере 2-3 лет. Именно этот срок необходим для динамического наблюдения пациентов. Несмотря на хороший результат, полученный после лечения, у пациентов с келоидами необходимо проведение профилактических мероприятий. При генетической предрасположенности или отягощенном анамнезе с 14-го дня травмы, а также при глубоких поражениях в составе комплексной терапии показано применение препаратов гиалуронидазы.

Эффективное лечебное и профилактическое действие оказывает препарат Лонгидаза 3000 МЕ, представляющий собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных

N-оксида поли-1.4- этиленпиперазина. Препарат обладает высокой гиалуронидазной (хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей) активностью. Клинический эффект конъюгированного препарата значительно выше, чем нативной гиалуронидазы, так как отмечается его высокая устойчивость к действию ингибиторов, что увеличивает его активность и обеспечивает пролонгированное действие. Конъюгат гиалуронидазы входит в состав крема Имофераза, который может применяться как в последовательной схеме (после основного курса), так и в виде монотерапии при «свежих» рубцах

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в амбулаторных условиях находилось 60 пациентов с диагнозами L91.8 Другие гипертрофические изменения кожи, L91.9 Гипертрофическое изменение кожи неуточненное, L91.0 Келоидный рубец, которым проводилось лечение препаратом Лонгидаза с дальнейшим (после основного курса) применением крема Имофераза. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от метода введения препарата гиалуронидазы.

1-я группа (n=20) получала терапию в виде обкалывания очагов - 10 инъекций (внутриочаговое/внутрирубцовое введение 1 раз в 3-5 дней). В зависимости от площади поражения кожи, давности образования рубцовых изменений возможно чередование внутрирубцового и внутримышечного введения 1 раз в 5 дней в дозировке 3000 МЕ, курсом до 20 инъекций. 2-я группа (n=20) получала фонофорез гиалуронидазы. Использовался ультразвук в непрерывном или импульсном режиме с частотой 880 кГц-1 МГц. Перед воздействием лиофилизированный порошок препарата Лонгидазы, разведенный в 1 мл воды для инъекций, наносится на рубцовую ткань, затем по контактной методике проводится воздействие ультразвуком, с интенсивностью 0,2 Вт/см² (при локализации процесса на лице) и 0,4-0,8 Вт/см² (при локализации на других участках тела), общая продолжительность процедуры не превышает 15 мин, ежедневно или через день, курсом до 20 процедур. 3-я группа (n=20) получала фотофорез гиалуронидазы. Фотофорез Лонгидазы проводится с использованием НИЛИ (низкоэнергетического инфракрасного лазерного излучения) с импульсной мощностью 2-8 Вт/имп и частотой следования импульсов 80 или 1500 Гц. Разведенный в 1 мл воды для инъекций лиофилизированный порошок препарата Лонгидазы наносится на рубцовую ткань, затем проводится облучение лазером по контактно-стабильной или контактно-лабильной методике, общая площадь воздействия не превышает 50 см², ежедневно или через день, курсом до 15 процедур.

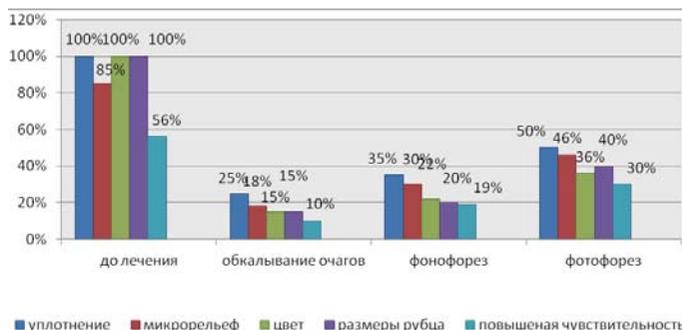


Рис. 1. Влияние различных методик введения препарата Лонгидаза на объективные и субъективные симптомы у пациентов с гипертрофическими рубцами.

Результаты и обсуждение

Наибольший клинический эффект отмечен в группе пациентов с различным сроком существования гипертрофических рубцов при инъекционном внутрирубцовом введении. Отмечалось уменьшение выраженности клинических признаков на 85% и более. Фотофорез Лонгидазы у пациентов с гипертрофическими рубцовыми изменениями был наиболее эффективен при ограниченном процессе (рубцы до 5 см²) - 82%. Эффективность фонофореза, которая составила 75% и была сопоставимой с обкалыванием очагов при «малых» рубцах (до 4 - 5 см²), при рубцовых изменениях размером более 5 см² составила лишь 58% (рис. 1).

У пациентов с келоидными рубцами наибольшая эффективность в отношении объективных и субъективных симптомов заболевания также отмечалась после внутриочагового введения - снижение выраженности признаков в среднем на 76% и более (рис. 2). В большей степени положительное влияние фонофореза Лонгидазы на клинические симптомы заболевания у пациентов с келоидными рубцами наблюдалось при ограниченном процессе до 5 см².

Клиническая эффективность применения различных методик введения Лонгидазы напрямую коррелировала с длительностью патологического процесса. Наибольшая терапевтическая эффективность, отмечалась при «свежих» рубцах, как гипертрофических, так и келоидных при проведении

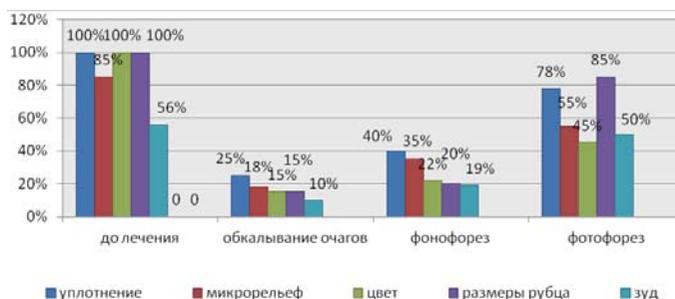


Рис. 2. Влияние различных методик введения препарата Лонгидаза на объективные и субъективные симптомы у пациентов с келоидными рубцами.

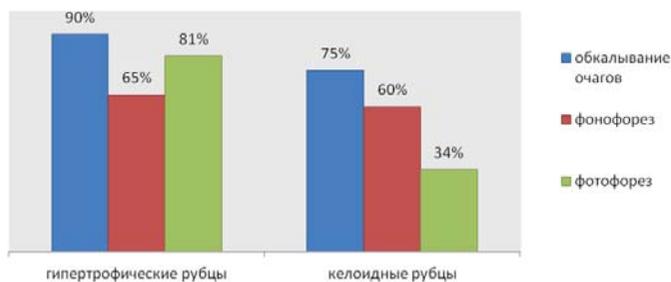


Рис. 3. Общая терапевтическая эффективность различных методик введения препарата Лонгидаза у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами (длительность заболевания до 1 года).

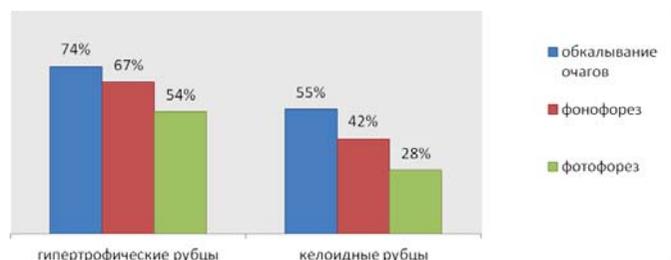


Рис. 4. Общая терапевтическая эффективность различных методик введения препарата Лонгидаза у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами (длительность заболевания более 1 года).

внутриочагового введения препарата - 90 и 75% соответственно. При гипертрофических рубцах сопоставимая эффективность отмечалась и после фотофореза Лонгидазы - 81%, в то время как при келоидных рубцах достаточно эффективной методикой оказался фонофорез - 60% (рис. 3).

У пациентов с длительностью патологического процесса более 1 года эффективность была достоверно более низкой. При гипертрофических рубцах внутрирубцовое введение Лонгидазы оказалось эффективным в 74% случаев, фонофорез - в 67%, фотофорез - лишь в 54% случаев. При келоидных рубцах положительный терапевтический эффект был отмечен только при внутрирубцовом введении Лонгидазы (рис. 4).

Выводы

1. Таким образом, группе пациентов с формирующимися рубцовыми поражениями на ранних сроках (с момента эпителизации раневой поверхности до 2 мес) из физиотерапевтических методик показан фотофорез Лонгидазы 3000 МЕ, с последующим применением Имоферазы, ИК НЛИ 1500 Гц по контактно-лабильной или дистанционной методике, время воздействия 15 мин, ежедневно или через день, на курс 10-15 процедур. При инъекционной технике - внутримышечные инъекции Лонгидазы 3000 МЕ, которые назначаются 1 раз в 3 - 5 дней, на курс 10 инъекций.

2. Пациентам с рубцовыми поражениями длительностью существования от 2 мес до 1 года показан

фонофорез Лонгидазы 3000 МЕ, интенсивность воздействия при локализации процесса на лице 0,2 Вт/см², при локализации на других участках тела 0,4-0,8 Вт/см², общая продолжительность процедуры 15 мин, ежедневно или через день, на курс 10-20 процедур.

3. Пациентам с рубцовыми поражениями длительностью существования более 1 года возможны чередование внутрирубцового и внутримышечного введения Лонгидазы (2 раза в неделю) на протяжении 4 нед и фонофорез Лонгидазы, интенсивность воздействия при локализации процесса на лице 0,2 Вт/см², при локализации на других участках тела 0,4-0,8 Вт/см², общая продолжительность процедуры 15 мин, через день, курсом 15 - 20 процедур.

Совместное применение продуктов с конъюгированной гиалуронидазой (Лонгидаза® и Имофераз®) обеспечивает высокоэффективное и пролонгированное воздействие на рубцовую ткань.

Литература

1. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Шматова А.А. Применение конъюгированного ферментативного препарата гиалуронидазы у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013; 5: 87-95 [Kruglova L.S., Sten'ko A.G., shmatova A.A. the Application of kongugirovannah enzymatic preparation of hyaluronidase in patients with hypertrophic and keloid scars. *Clinical dermatology and venereology*. 2013; 5: 87-95].
2. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. - СПб.: ОАО «Искусство России», 2007. 224 с. [Ozerskaya O.S. Scars of the skin and dermatological correction. - SPb.: OJSC «Art of Russia», 2007. 224 p.].
3. Талыбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г., Елфимов М.А., Иванова И.И., Илларионов В.Е. Классификация рубцовых поражений и критерии эффективности терапии. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 8: 22-26 [Talibova M.A., Kruglova L.S., Sten'ko A.G. Elfimov M.A., Ivanova I.I., Illarionov V.E. the Classification of cicatricial lesions and criteria of effectiveness of therapy. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2017; 8: 22-26].
4. Круглова Л.С., Течиева С.Г., Стенько А.Г., Шматова А.А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 5: 105-117 [Kruglova L.S., Achieva S.G., Sten'ko A.G., shmatova A.A. Modern look at innovative methods of therapy of pathological cicatricial deformities. *Clinical dermatology and venereology*. 2014; 5: 105-117].
5. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. М., 2012. 280 с. [Potekaev N.N., Kruglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. M., 2012. 280 p.].
6. Ortiz A.E., Tremaine A.M., Zachary C.B. Long-term efficacy of a fractional resurfacing device. *Lasers Surg. Med.* 2010; 42(2): 168-170.
7. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С., Жукова О.В., Пташинский Р.И., Фриго Н.В. Способ лечения патологических

рубцовых деформаций кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 2: 65 - 73 [Potekaev N.N., Kruglova L.S., Zhukova O.V., Ptasinski R.I., Frigo N. Method of treatment of pathological cicatricial deformities of the skin. *Clinical dermatology and venereology*. 2017; 2: 65 - 73].

8. Zelickson Z., Schram S. Zelickson B. *Complications in Cosmetic Laser Surgery: A Review of 494 Food and Drug*

Administration Manufacturer and User Facility Device Experience Reports. *Dermatol. Surg.* 2014; 4(40): 378–382.

9. Lolis M.S., Goldberg D.J. *Radiofrequency in cosmetic dermatology: a review*. *Dermatol. Surg.* 2012; 38(11): 1765–1776.

Для корреспонденции/Corresponding author
Круглова Лариса Сергеевна/Kruglova Larisa
kruglovals@mail.ru

Эффективность применения ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов со среднетяжелым псориазом

А.А. Хотко, М.И. Глузмин

ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» МЗ Краснодарского края, Краснодар

Efficacy of the phosphodiesterase 4 inhibitor in patients with moderate-severe psoriasis

A. A. Khotko, M. I. Glusmin

Clinical dermatovenerologic dispensary of the Ministry of healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, Russia

Аннотация

Актуальность. Конец XX и начало XXI века ознаменовались появлением принципиально новых методов терапии псориаза: синтезированы препараты генно-инженерной терапии и малые молекулы: ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4) и Янус-киназы. Особый интерес представляет препарат ингибитор фосфодиэстеразы 4 – апремиласт с внутриклеточным механизмом действия. **Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины) со среднетяжелым псориазом: 20 баллов <PASI> 10 баллов, бляшечной формой. Все пациенты до настоящего обострения получали различные виды топической и системной терапии, на момент обращения базисные препараты были либо неэффективны, либо имелись противопоказания к их назначению. Учитывая данное обстоятельство, а также степень тяжести процесса, был назначен апремиласт по стандартной схеме, начиная с периода титрования с постепенным увеличением дозы до терапевтической. **Результаты исследования.** До лечения индекс PASI в среднем составил $17,2 \pm 1,3$ балла. Через 5 нед отмечалась незначительная положительная динамика, значимая динамика клинических симптомов наблюдалась к 10-й неделе – средняя редукция индекса PASI составила около 20%. В дальнейшем отмечалось нарастание эффекта: к 15-й неделе все пациенты достигли PASI 50 и к 20-й неделе индекс PASI в среднем составлял $4,2 \pm 0,9$ балла. **Выводы.** Применение апремиласта является эффективным методом лечения больных с вульгарным псориазом различной локализации, среднетяжелого течения. PASI 50 было достигнуто к 15-й неделе терапии у 7 из 8 пациентов, в дальнейшем отмечалось нарастание эффекта: к 20-й неделе PASI < 5 баллов и с динамикой PASI 75 констатировано у 5 из 8 пациентов, у 3 пациентов – PASI 50.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, ингибитор фосфодиэстеразы 4, апремиласт, эффективность, безопасность.

Abstract

Relevance. The XX-XXI century was marked by the emergence of fundamentally new methods of psoriasis therapy: genetic engineering drugs therapy and small molecule: inhibitor of phosphodiesterase 4 (ФДЭ4) and Janus kinase. The phosphodiesterase inhibitor 4 is a drug of particular interest—apremilast with intracellular action mechanism. **Material and methods.** We supervised eight patients (5 men and 3 women) with moderate-severe psoriasis: 20 points <PASI> 10 points, plaque form. All patients before this aggravation received different types of topical and systemic therapy, at the time of treatment basic medications were either ineffective or there were contraindications to their assignment. Making allowance for this circumstance and the severity, apremilast was appointed according to the standard scheme with a gradual increase in dose. **The results of the study.** Before treatment PASI scores were 17.2 ± 1.3 points. 5 weeks therapy showed a slight positive trend, significant dynamics of clinical symptoms was observed by 10th week, the average reduction in PASI scores was about 20%. Later increase effect was noted, by 15th week all patients reached PASI 50 and by the 20th week PASI scores averaged to 4.2 ± 0.9 points. **Conclusions.** Apremilast is an effective method of treatment in patients with vulgar psoriasis of different localization, moderate-severe flow. PASI 50 was achieved in 7 of 8 patients by 15th week of therapy, after 15th week an increasing effect is oftenly observed: by the 20th week PASI < 5 points with the dynamics of PASI 75 reported in 5 of 8 patients, 3 patients PASI 50.

Key words: Psoriasis, metabolic syndrome, cardiovascular disease, phosphodiesterase 4 inhibitor, apremilast, efficacy, safety.

Псориаз - распространенное, генетически детерминированное, воспалительное, иммунозависимое, хроническое заболевание кожи и других органов и систем. Псориаз вызывается комплексным взаимодействием между иммунной системой, связанными с развитием псориаза локусами восприимчивости, аутоантигенами и множеством факторов внешней среды. На протяжении последних двух десятилетий исследования показали, что псориаз представляет собой истинное опосредованное Т-клетками заболевание, патогенез которого определяется активированными Т-лимфоцитами с продукцией высокого уровня интерлейкинов, в частности ИЛ-17, в ответ на повышенную экспрессию ИЛ-23. Обнаружение центральной роли Т-клеточного пула типа ИЛ-23/17 в развитии псориаза привело к значительному сдвигу парадигмы патогенетической модели этого заболевания [1].

Актуальные вопросы, касающиеся клинического течения псориаза и методов терапии, включают следующие позиции:

- Пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза составляют около 30% от общего числа больных псориазом.
- Большинство пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза получают недостаточно эффективную терапию.
- 50% пациентов не удовлетворены методами терапии.
- Назначение терапии должно проводиться с позиции системности воспалительного процесса при псориазе с учетом коморбидной патологии.
- Препараты системной базисной и биологической терапии у части пациентов не дают достаточного клинического эффекта.
- Псориаз оказывает выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов.

На сегодняшний день общепризнанным фактом является осознание того, что псориаз не только заболевание кожи, но и системная патология, которая может сопровождаться значимыми клиническими симптомами и синдромами. При тяжелых формах псориаза чаще встречаются различные сопутствующие заболевания (коморбидности), прежде всего такие, как псориатический артрит, болезни сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром и ожирение [2]. Неоспоримым является и тот факт, что псориаз не только оказывает влияние на физическое состояние пациентов, но и серьезно нарушает их психологическое благополучие, при этом у 40% пациентов диагностируется тревожность и депрессия [3].

Ряд исследований показали, что от 40 до 50% пациентов на сегодняшний день не удовлетворены ле-

чением. При этом следует отметить, что около половины пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом получают только топическую терапию или не получают никакого лечения. Так, в исследовании A.W. Armstrong и соавт. [4] с включением 5604 пациентов с псориазом или псориатическим артритом, проведенном в период с 2003 по 2011 г., не получали лечение от 36,6 до 49,2% пациентов с легкой степенью псориаза, от 23,6 до 35,5% с умеренным псориазом и от 9,4 до 29,7% пациентов с тяжелым псориазом. При этом 29,5% пациентов с умеренным и 21,5% с тяжелым псориазом назначали только топические препараты. Хотя негативные последствия и отсутствие эффективности являются основными причинами прекращения приема препаратов, экономическая составляющая по-прежнему остается одной из главных причин прекращения терапии. Выводы авторов исследования: в целом 52,3% пациентов с псориазом и 45,5% пациентов с псориатическим артритом недовольны лечением [4].

Конец XX и начало XXI века ознаменовались появлением принципиально новых методов терапии псориаза: синтезированы препараты генно-инженерной терапии и малые молекулы: ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4) и Янус-киназы. Особый интерес представляет препарат ингибитор фосфодиэстеразы 4 — апремиласт с внутриклеточным механизмом действия. Препарат зарегистрирован в США, Канаде, Австралии, Европе, России (с 2016 г.), его получают уже более 155 000 пациентов в мире.

Апремиласт представляет собой малую молекулу - ингибитор ФДЭ-4, который действует внутри клетки и влияет на синтез провоспалительных и противовоспалительных медиаторов. ФДЭ-4 запускает воспалительный сигнальный путь в иммунных клетках, что приводит к гиперпродукции провоспалительных факторов, развитию системного воспаления и проявлению клинических симптомов заболевания (рис. 1). ФДЭ-4 - специфическая ФДЭ цАМФ, доминирующая ФДЭ в клетках воспаления. При угнетении ФДЭ-4 возрастает количество цАМФ, что в свою очередь ведет к подавлению воспалительной реакции за счет снижения экспрессии ФНО- α , ИЛ-23, ИЛ-17 и других воспалительных цитокинов. В клинических исследованиях у больных псориатическим артритом (ПсА) апремиласт значительно снижал экспрессию, но полностью не ингибировал ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактный белок-1 (МХБ-1), макрофагальный белок воспаления 1 β (МБВ-1 β), матриксную металлопротеиназу-3 (ММП-3) и ФНО- α . Через 40 нед лечения апремиластом отмечено снижение концентрации ИЛ-17 и ИЛ-23 и повышение концентрации ИЛ-10 в плазме крови. У больных псориазом апремиласт уменьшает инфильтрацию клетками воспаления и экспрессию провоспалительных



Рис. 1. Роль ФДЭ-4 в иммунопатогенезе псориаза и псориатического артрита: ФДЭ-4 передает воспалительный сигнал внутрь клетки, что приводит к развитию воспаления.

генов, включая гены индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), ИЛ-12/ИЛ-23p40, ИЛ-17A, ИЛ-22 и ИЛ-8 [5].

Европейский консенсус по определению задач терапии псориаза разработал фундамент для оптимизации лечения через стандартизацию терапевтических решений на основании конечных точек (регресс клинических симптомов, улучшение качества жизни) и объективных параметров эффективности (индексы дерматологического статуса), оцениваемых на протяжении определенных периодов времени (устанавливаются для каждого метода) [6]. Клинические рекомендации по тактике ведения пациентов с псориазом в России по основным вопросам идентичны рекомендациям, действующим в США и странах Европы. Тактика ведения пациентов прежде всего основывается на определении тяжести процесса: при ограниченном процессе показана топическая терапия, при распространенном процессе назначаются фототерапия, базисные системные

препараты. Ингибитор ФДЭ-4 и препараты ГИБТ назначаются при неэффективности или наличии противопоказаний для других видов системной терапии или фототерапии [5].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины) со среднетяжелым псориазом: 20 баллов <PASI> 10 баллов, бляшечной формой (табл. 1). Средний возраст составил 43,6±2,7 года, длительность заболевания – 17,2±4,2 года. У всех пациентов отмечалась сопутствующая соматическая патология, при этом индекс отягощенности по соматической патологии составил в среднем 2,2±0,6. Так, у 4 пациентов диагностирован сахарный диабет 2-го типа, у 4 - гипертоническая болезнь ПА стадии, у 6 - метаболический синдром, у 3 - патология желудочно-кишечного тракта, у 3 пациентов – псориатический артрит.

Все пациенты до настоящего обострения получали различные виды топической и системной терапии, на момент обращения базисные препараты были либо неэффективны, либо имелись противопоказания к их назначению. Учитывая данное обстоятельство, а также степень тяжести процесса был назначен апремиласт по стандартной схеме, начиная с периода титрования с постепенным увеличением дозы до терапевтической (табл. 2).

На этапе скрининга пациенты прошли стандартное обследование: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ, анализы на ВИЧ, гепатиты. Все отклонения от референтных значений были обусловлены соматической патологией, и пациенты получали лечение у смежных специалистов. Анализы на ВИЧ и гепатиты у пациентов были отрицательными.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Среднее значение PASI	17,2±1,3 балла
Среднее значение BSA	23,1±2,2%
Пациенты с поражением ногтей	4/50%
Пациенты с поражением волосистой части головы (ScPGA ≥ 3)	5/62,5%
Пациенты с поражением ладоней и подошв (PPPGA ≥ 3)	2/25%
Пациенты, ранее получавшие традиционную системную терапию	8/100%
Пациенты, ранее получавшие биологическую терапию	0

Таблица 2

Схема титрования дозы апремиласта

День 1-й	День 2-й		День 3-й		День 4-й		День 5-й		День 6-й и далее	
	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер
10 мг	10 мг	10 мг	10 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	30 мг	30 мг	30 мг

Результаты и обсуждение

До лечения индекс PASI в среднем составил $17,2 \pm 1,3$ балла. Через 5 нед отмечалась незначительная положительная динамика, значимая динамика клинических симптомов наблюдалась к 10-й неделе – средняя редукция индекса PASI составила около 20%. В дальнейшем отмечалось нарастание эффекта: к 15-й неделе все пациенты достигли PASI 50 и к 20-й неделе индекс PASI в среднем составлял $4,2 \pm 0,9$ балла. При этом у 3 пациентов индекс составил 5 баллов, у 5 пациентов – менее 5 баллов, из них у 2 пациентов индекс PASI равнялся 2 баллам, у 1 пациента PASI – 3 балла и у 2 пациентов PASI составил 4 балла (рис. 2).

Таким образом, PASI 50 было достигнуто к 15-й неделе терапии у 7 из 8 пациентов, в дальнейшем отмечалось нарастание эффекта: к 20-й неделе PASI < 5 баллов и с динамикой PASI 75 констатировано у 5 из 8 пациентов.

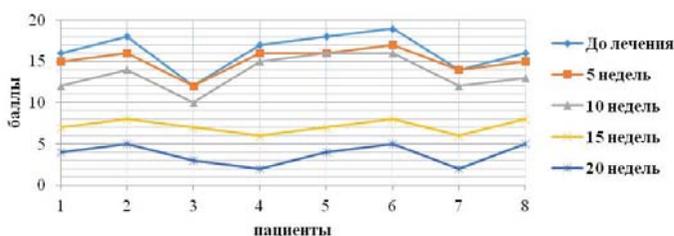


Рис. 2. Значения индекса PASI (баллы) у пациентов с псориазом на фоне приема апремиласта.

У 5 пациентов псориаз локализовался как на гладкой коже, так и на волосистой части головы. До терапии индекс ScPGA в среднем соответствовал средней степени тяжести – $7,4 \pm 1,3$ балла. Количество пациентов, достигших ScPGA 0 к 20-й неделе терапии апремиластом, составило 2 человека, ScPGA 1 – 3 человека.

У 2 пациентов псориаз также локализовался на ладонях и подошвах, к 20-й неделе терапии апремиластом индекс PPPGA с исходного $5,7 \pm 1,2$ балла снизился и соответствовал 0-1 баллу, т.е. проявления ладонно-подошвенного псориаза отсутствовали или были минимальны.

В отношении площади поражения отмечалась аналогичная динамика. Индекс BSA до лечения составил $23,1 \pm 2,2\%$, через 5 нед достоверной динамики не отмечалось. Через 10 нед индекс уменьшился более чем на 20%. Через 15 нед у 6 из 8 пациентов индекс редуцировал на 50%. Через 20 нед индекс BSA снизился у 2 пациентов более чем на 70%, у 6 – в среднем на 65% (рис. 3).

В целом по группе переносимость терапии апремиластом была удовлетворительной. В первые 4-6 нед терапии у 2 пациентов отмечалась головная боль, у 4 пациентов – нарушения стула. Данные побочные эффекты носили невыраженный характер,

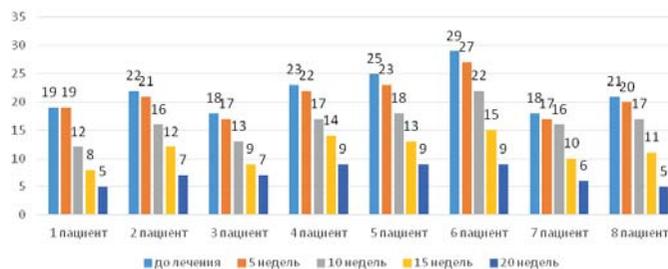


Рис. 3. Значения индекса BSA (%) у пациентов с псориазом на фоне приема апремиласта.

имели тенденцию к уменьшению и не требовали отмены препарата.

Заключение

Применение апремиласта является эффективным методом лечения больных с вульгарным псориазом различной локализации, среднетяжелого течения. PASI 50 было достигнуто к 15-й неделе терапии у 7 из 8 пациентов, в дальнейшем отмечалось нарастание эффекта: к 20-й неделе PASI < 5 баллов и с динамикой PASI 75 констатировано у 5 из 8 пациентов, у 3 пациентов – PASI 50.

Литература

1. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазическая болезнь. М.: МДВ. 2014, 264 с. [Potekaev N.N., Kruglova L.S. Psoriatic disease. M.: MDV. 2014, 264 p.]
2. Yeung H., Takeshita J., Mehta N.N. et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *J.A.M.A. Dermatol.* 2013; 149(10): 1173-1179.
3. Kurd S.K., Troxel A.B., Crits-Christoph P., Gelfand J.M. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch. Dermatol.* 2010 Aug; 146(8): 891-895.
4. Armstrong A.W., Robertson A.D., Wu J. et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *J.A.M.A. Dermatol.* 2013; 149: 1180-1185.
5. Nast A., Spuls P., Van der Kraaij G. et al. European S3-Guideline on the Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris Update Apremilast and Secukinumab. *EDF Guidelines.* 2017.
6. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch. Dermatol. Res.* 2011; 303: 1-10.

Для корреспонденции/Corresponding author
Хотко Аллес Асланчериевич/Khotko Alkes
alkes@inbox.ru

Бактерид пустулезный Эндрюса: клинический случай

А.Б. Яковлев, О.Ю. Попова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Andrews pustular bacterid: clinical case

A.B. Yakovlev, O.Yu. Popova

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

В статье представлен клинический случай ладонного пустулеза, соответствующий диагнозу бактерида пустулезный Эндрюса (БПЭ). БПЭ – заболевание с невыясненной этиологией и нозологической принадлежностью. Современные данные говорят в пользу нозологической самостоятельности дерматоза. Доказана связь БПЭ с активацией очагов хронической инфекции, преимущественно ЛОР-органов.

Ключевые слова: бактерида пустулезный Эндрюса, пустулезные дерматозы.

Abstract

A clinical case of palmar pustules corresponding to the diagnosis of battered pustular Andrews (BPA) is presented. BPA – a disease with unclear etiology and nosological belonging. The current data speak in favor of the nosological independence of the dermatosis. Proven relationship of BPA with the activation of foci of chronic infection, mainly of the otorhinolaryngological sphere.

Keywords: pustular dermatoses, Andrews pustular bacterid.

Бактерид – термин, которым подчеркивается инфекционно-аллергический характер и связь кожных высыпаний с активацией или персистенцией инфекции (“id”-реакция в англоязычной литературе). Бактерид пустулезный Эндрюса (БПЭ) – высыпание пустул как реакция гиперчувствительности замедленного типа в ответ на антигенную стимуляцию, обычно стрептококковой или стафилококковой природы.

Синоним: пустулез ладоней и подошв Левера.

Впервые данную «нозологию» выделил из группы пустулезных дерматозов George Clinton Andrews (1891 – 1970), американский (нью-йоркский) дерматолог. В 1934 г. он описал своеобразное заболевание, проявлявшееся пустулами на ладонях и подошвах. Особенностью высыпаний было их расположение преимущественно в центральной части ладоней (подошв), отсутствие тенденции к слиянию и шелушения, столь характерного для псориаза, микоза и т.п. [1, 2]. В 1935 г. G.C. Andrews выступил с докладом на IX Международном дерматологическом конгрессе в Будапеште с сообщением о случаях так называемого «пустулезного бактерида» («pustular bacterid»): таким названием автор подчеркивал связь заболевания с фокальной ин-

фекцией [3].

Нозологическая принадлежность БПЭ не определена по сей день. Дискутируется связь этого заболевания с пустулезным псориазом, акродерматитом Hallopeau, субкорнеальным пустулезом Снеддона – Вилкинсона и даже с герпетиформным импетиго Гебры. Однако наиболее вероятной представляется концепция самостоятельности этого заболевания [4].

Клинический случай

П а ц и е н т Р., 80 лет, находился в кардиологическом стационаре. Госпитализирован в плановом порядке с диагнозом «ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, мерцательная аритмия. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь IIА стадии, хронический ахилесский гастрит, хронический простатит». На четвертый день пребывания в стационаре на коже ладоней стали появляться мелкие пустулы. Субъективно пациент отмечал слабое жжение. По поводу терапевтических заболеваний пациент получал препараты: изосорбида динитрат, кардиоселективный β-адреноблокатор, блокатор кальциевых каналов.

Кожный статус. Процесс симметричный, воспалительный, локализован только на коже ладоней и



Рис. 1. Общий вид и расположение пустулезных высыпаний на коже ладоней.

ладонной поверхности пальцев кистей; представлен множественными пустулами размером до 2 – 4 мм, округлой формы. Сыпь монотипная. Некоторые пустулы окружены узким эритематозным венчиком. Пустулы располагаются преимущественно в центральной части ладоней. Часть пустул начала покрываться геморрагической корочкой (рис. 1 – 3). Ногтевые пластинки кистей не изменены. В области подошв пустулезных высыпаний нет. Имеется обильное муковидное шелушение в кожных бороздах. Ногтевые пластинки 1, 3 и 5-го пальцев обеих стоп поражены по гипертрофическому типу, серо-желтые, крошатся. На коже лица, шеи, боковых поверхностях туловища имеются множественные бляшки невоспалительного характера, разных оттенков коричневого цвета.

Результаты обследования

Общеклинический анализ крови: гемоглобин 122 г/л, эритроциты $3,9 \cdot 10^{12}/л$; лейкоциты $9,6 \cdot 10^9/л$; тромбоциты $200 \cdot 10^9/л$; лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 57%, эозинофилы 6%, базофилы 0, лимфоциты 25%, моноциты 11%; СОЭ 11 мм/ч. **Общеклинический анализ мочи:** прозрачная, 1016, кислая, лейкоциты 2 – 3 в поле зрения, соли – оксалаты, эпителий цилиндрический в небольшом количестве. **Биохимическое исследование крови:** холестерин 6,8 ммоль/л; билирубин общий 21 мкмоль/л; АлТ 36 ед/л; АсТ 30 ед/л; креатинин 76,9 мкмоль/л; мочевая кислота 389 мкмоль/л. **Исследования на ВИЧ, сифилис, HBsAg, HCV** – отрицательные. **Посев содержимого пустул** на стерильность – роста нет. **Консультация оториноларинголога:** хронический атрофический фарингит. **УЗИ органов брюшной полости:** диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы (хронический панкреатит), уплотнение стенок желчного пузыря (хронический холецистит).

На основании анализа особенностей клинической картины и данных обследования установ-



Рис. 2. На правой ладони расположение пустул несколько отличается, в центре ладони выражен гиперкератоз, по-видимому, функциональный.

лен диагноз: бактериид пустулезный Эндрюса, микоз кожи и ногтей стоп, множественные сенильные кератомы.

Назначено лечение: таблетки рокситромицина по 150 мг 2 раза в сутки, 10 дней, суспензия бета-метазона натрия фосфата / дипропионата по 2 мл внутримышечно №3 с интервалом 5 дней.



Рис. 3. Пустулы при увеличении $\times 10$. Видно, что элементы находятся на разных стадиях развития.

Наружное лечение: туширование пустул раствором фукоцина 1 раз в день, обработка ладоней аэрозолем «окситетрациклин гидрохлорид + гидрокортизон» в течение 3 дней, затем, после подсыхания пустул, наружно мазь «флуметазона пивалат + клиохинол» 2 раза в день, 14 дней. Данное лечение было начато уже во время пребывания пациента в кардиологическом стационаре, в течение 8 дней. После выписки наблюдение за пациентом было продолжено амбулаторно в течение 3 мес. Свежих высыпаний не было, лечение переносил хорошо. Были выполнены еще 3 инъекции суспензии бета-метазона натрия фосфата / дипропионата по 2 мл внутримышечно с интервалом 7 и 10 дней.

Этиология и патогенез БПЭ. Отчетливо прослеживается связь с активацией очагов хронической инфекции, особенно ЛОР-сферы (хронический тонзиллит, гайморит) [5]; однако возможно влияние и других локализаций фокальной инфекции – остеомиелит, инфекционные остеоартриты, хронический холецистит, энтероколит, множе-

ственные кариозные зубы [6, 7]. В отдельных случаях высыпания могут возникнуть и после острых инфекций (грипп, ангина) и даже при септических состояниях.

Болеют чаще лица среднего возраста, мужчины и женщины с одинаковой частотой.

Клиника. Бактерид пустулезный Эндрюса возникает чаще в средней части ладоней. Первичными элементами являются пузырьки и пустулы размером 2 – 3 мм, которые появляются на визуально не измененной коже [7]. Нередко между пустулами имеются мельчайшие геморрагические пятнышки. Часть пустул окружена узким венчиком эритемы. На стопах они локализуются преимущественно в области продольного свода. Высыпания в начале не проявляют тенденции к слиянию, что отличает БПЭ от пустулезного псориаза. Начинаясь в центральной части ладони (подошвы), высыпания постепенно распространяются по всей ее поверхности и даже на боковые участки. Подушечки пальцев в процесс не вовлекаются. На высоте своего развития отдельные элементы могут сливаться, образуя крупные пустулы размером 6 – 8 мм [2].

Заболевание вначале обычно возникает на одной конечности, затем на другой и становится симметричным. Реже процесс симметричен с самого начала [7]. Ремиссии и обострения синхронизированы на всех участках поражения, что характерно для БПЭ. При обострениях пациента беспокоят зуд, иногда очень сильный, и болезненность в области пустул. По мере обратного развития пустула становится геморрагической, ссыхается в коричневатую корочку и постепенно слущивается, вследствие чего на ранее пораженной поверхности наблюдается шелушение грубыми, плотно сидящими чешуйками [1, 7]. Более чем у 65% больных с БПЭ наблюдаются явления ладонно-подошвенной кератодермии разной степени выраженности, у половины таких больных отмечается гипергидроз, преимущественно подошв (см. рис. 2). Заболевание длится, рецидивируя, несколько лет, после чего может спонтанно завершиться.

Гистология. Эпидермис: обнаруживается крупная глубокая интраэпидермальная пустула, содержащая много нейтрофилов, фибрин и эпителиальные клетки на разных стадиях дегенерации. Вне пустул воспалительный компонент практически отсутствует [6, 7], имеется спонгиоз. Основные патоморфологические феномены – акантоз, гиперкератоз, очаговый паракератоз – выражены умеренно. При выраженном спонгиозе пустулы могут располагаться одна над другой [4, 8]. Покрышка глубокой пустулы состоит из нескольких рядов шиповатых, зернистых и ороговевших эпителио-

цитов. Дерма: отек и расширение сосудов, лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью плазматических клеток. При типировании по системе гистосовместимости у больных БПЭ часто определяется антиген HLA-B14, чего не бывает при других пустулезах [8]; последнее говорит о нозологической самостоятельности заболевания. Определение данного антигена можно использовать в качестве дифференциально-диагностического критерия в сложных случаях. Посев содержимого пустул не выявляет бактериальных или иных агентов: пустула стерильна. У большинства пациентов с БПЭ при обследовании в крови обнаруживается лейкоцитоз свыше $11,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (иногда до степени лейкомоидных реакций – $19 \cdot 10^9/\text{л}$ – $25 \cdot 10^9/\text{л}$), стрептостафилококковая сенсibilизация (положительные кожные пробы с антигенами стрептококков и стафилококков). Лейкоцитоз в периферической крови преимущественно нейтрофильный, иногда до 80%. У больных БПЭ отмечено снижение показателей фагоцитоза [6, 9].

Диагностические критерии БПЭ: связь с фокальной инфекцией [5]; повышенная чувствительность (по замедленному типу) к стрептококковой и стафилококковой инфекции; стерильность пустул; регресс после санации очага хронической инфекции; наличие в нижних слоях эпидермиса крупных пустул, окруженных воспалительным инфильтратом слабой степени выраженности.

Дифференциальный диагноз. Пустулы при БПЭ напоминают таковые при *пустулезном псориазе tinea Barber*, но, в отличие от последнего, не проявляют тенденции к слиянию, не сопровождаются шелушением, и у таких пациентов всегда отсутствуют проявления типичного псориаза – папулы и бляшки с типичным шелушением на гладкой коже [7]. Кроме того, патоморфологическая картина совершенно не похожа на псориаз.

Клиника БПЭ может сильно напоминать микоз, вследствие чего отдельные авторы называли его «псевдомикозом» [7]. Диагностические трудности могут возникнуть при сочетании и совпадении локализаций БПЭ и микотических высыпаний на подошвах.

Вирусная пузырьчатка конечностей и полости рта проявляется мелкими пузырьками (везикулы, а не пустулы) на эритематозном основании. Вначале везикулы появляются в полости рта. Они чрезвычайно болезненны, что иногда даже приводит к отказу от твердой пищи. Через 2 – 3 сут к ним присоединяются высыпания везикул на ладонях и подошвах (и даже на ягодицах), где они постепенно трансформируются в пустулы. Возможны лихорадка и увеличение региональных лимфоузлов.

От субкорнеального пустулеза Снеддона – Вилкинсона БПЭ отличается локализацией пустул: при субкорнеальном пустулезе они почти не поражают ладони и подошвы, а располагаются на коже туловища и конечностей [10].

От хронического акродерматита Hallopeau БПЭ также отличается локализацией. Как сказано выше, при БПЭ почти не поражаются подушечки пальцев, в то время как при акродерматите почти всегда бывает поражена вся кожа концевой фаланги, на которой высыпания, как правило, первично манифестируют [9, 10].

Для дисгидроза характерно преобладание везикулезного компонента с плотной покрывкой, а не пустул. Элементы на подошвах и ладонях разбросаны по поверхности анатомической зоны хаотично, а не группируются в центральной части, как при БПЭ. При дисгидротической экземе выражено крупнопластинчатое шелушение [10].

Очень близко к БПЭ стоит так называемый ладонно-подошвенный пустулез, и многие исследователи считают БПЭ вариантом ладонно-подошвенного пустулеза (ЛПП). И действительно, клиническая картина обоих дерматозов при беглом рассмотрении вначале представляется сходной. И это неудивительно, поскольку оба дерматоза принадлежат к группе так называемых «нейтрофильных пустулезных дерматозов», к которой относится и пустулезный псориаз [11]. Тем не менее существуют клинические, патоморфологические и даже генетические различия, позволяющие провести грань между этими двумя дерматозами. Пустулы при ЛПП расположены более поверхностно, чем при бактериде Эндрюса, они обычно неправильной формы (при БПЭ они округлые), едва выступают над поверхностью кожи [12]. При БПЭ пустулы расположены глубоко в эпидермисе, при ЛПП – на разных уровнях.

При ЛПП пустулы окружены шелушением и эритемой [13], при БПЭ шелушение и эритема отсутствуют. Зуд и жжение для ЛПП не характерны.

Патогенетически ЛПП относится в большей степени к аутовоспалительным дерматозам. И в основе его возникновения, по-видимому, лежит мутация гена антагониста рецептора интерлейкина IL-36 (IL36RA), что до сих пор не было показано в отношении БПЭ. Есть даже работы, увязывающие тяжесть ЛПП с табакокурением [14], в то время как БПЭ, как отмечено выше, в большей степени связан с очагами хронической инфекции [3, 11].

Лечение БПЭ. Санация хронической инфекции (например, тонзилэктомия). Основу терапии БПЭ составляет комбинация «антибиотик + системный кортикостероид (ГКС)». Антибиотики следует назначать с учетом чувствительности ми-

крофлоры. Обычно назначают тетрациклины или современные макролиды (доксциклин, рокситромицин, кларитромицин) в обычных дозировках [15]. Стартовые дозы ГКС обычно соответствуют 40 – 50 мг преднизолона в сутки. При отсутствии эффекта назначают ацитретин в дозе 0,5 – 1 мг/кг в сутки, либо метотрексат по 10 – 25 мг в неделю перорально или внутримышечно, либо циклоспорин А в дозе 2,5 – 5,0 мг/кг в сутки [2]. Возможно применение комбинированных методик, что повышает эффективность лечения: «ациtretин + местная ПУВА», «метотрексат + УФО 311 нм», «ГКС + дапсон». Однако назначение антибиотиков при БПЭ всегда должно предшествовать иммуносупрессивной терапии. Комбинация «системный ГКС + дапсон» является классической в терапии дерматозов, сопровождающихся зудом и высыпанием полостных элементов, особенно везикул и пустул. Особенностью схемы является относительно низкая стартовая доза кортикостероида – не более 30 – 35 мг преднизолона в сутки; дапсон (ДДС) назначается в дозе 50 мг 2 раза в сутки, циклами по 5 дней, с двухдневным перерывом, всего 4 – 5 циклов. При сохраняющейся хронической инфекции, невозможности быстро санировать ее очаги следует воздержаться от назначения активной иммуносупрессивной терапии [16]. В таких случаях назначают антигистаминные препараты (предпочтительно ингибиторы дегрануляции тучных клеток – кетотифен, левоцетиризин), гипосенсибилизирующие средства (глюконат кальция 10% внутримышечно по 5 – 10 мл). Наружно обычно назначают комбинированные «ГКС-антибиотик» аэрозоли, подсушивающие анилиновые красители (фукорцин), комбинированные «ГКС-антибиотик» кремы. Полезно бывает назначение подсушивающих паст (2% паста АСД, 10% дерматоловая паста), ванночек с дубящими веществами (отвар дубовой коры, настой листьев табака). Препараты дегтя в остром периоде назначать не следует из-за возможной экзацербации и появления свежих пустул.

Прогноз БПЭ. Санация очагов хронической инфекции обычно ведет к излечению дерматоза. В целом заболевание имеет доброкачественное течение, не сопровождается поражением суставов (как при различных формах псориаза), не приводит к тяжелым изменениям ногтевых пластинок.

Пациенты с БПЭ должны находиться под диспансерным наблюдением у дерматолога как с целью коррекции проводимого лечения, так и для дифференциальной диагностики с другими пустулезными дерматозами.

Обсуждение. Настоящее наблюдение представляет интерес как случай относительно редкого дер-

матоза неизвестной этиологии, протекающего с различной степенью тяжести. В нашем наблюдении тяжесть БПЭ была нами расценена как средняя: заболевание легко поддавалось классической терапии «антибиотик + системный кортикостероид». Необычность случая заключается также в том, что БПЭ впервые развился у пациента старческого возраста, что, возможно, свидетельствует о гетерогенности данной нозологии. Клинические проявления дерматоза у данного пациента также необычны: отсутствуют высыпания на подошвах.

Литература

1. Лазовски И.Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1981. 512 с. [Lazowski I.R. Directory of clinical symptoms and syndromes. Rev. and EXT., M.: Medicine, 1981. 512 p.]
2. Елкин В.Д., Митрюковский Л.С. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Пермь, 2013. 946 с. [Elkin V.D., Mitryukovsky L.S. Chosen dermatology. Rare skin diseases and dermatological syndromes. Perm, 2013. 946 p.]
3. Andrews G.C., Birkman F.W., Kelly R.J. Recalcitrant pustular eruptions of the palms and soles. *Arch. Dermatol.* 1934; 29: 548 – 563.
4. Stevens D.M., Ackerman A.B. On the concept of bacterids (pustular bacterid, Andrews). *Amer. J. Dermatopathol.* 1984; 6 (3): 281 – 286.
5. Irajli F., Abtahi-Naeini B., Heydari H., Pourazizi M. Pustular Bacterid: Look at the Throat for Prevention over Treatment. *Int. J. preventive med.* 2015; 6: 51. doi: 10.4103/2008-7802.158180.
6. Мордовцев В.Н. Бактерид пустулезный Эндрюса. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей в 2 томах. 2-е изд., перераб. и доп. Т.2 Под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999. 880 с. [Mordovtsev V.N. Bacteria pustular Andrews. Skin and venereal disease. A guide for physicians. Medicine, 1999, 880p.]
7. Машкиллейсон Л.Н. Частная дерматология. М.: Медицина, 1965. 524 с. [Mashkilleyson L.N. Private dermatology. M.: Medicine, 1965, 524p.]
8. Мордовцев В.Н., Альбанова В.И. Неинфекционные пустулезные заболевания кожи. Патология кожи, в 2 томах. Частная патоморфология кожи. Под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. Т. 2 М.: Медицина, 1992: 210 – 212 [Mordovtsev V.N., Albanova V.I. Noninfectious pustular diseases of the skin. skin Pathology, 2 vols. Private pathomorphology of the skin. Under the editorship of V. N. Mordovtseva, M. Tsvetkova. M.: Medicine, 1992: 210-212].
9. Haley B.N., Edward W.C. Autoinflammatory Pustular Neutrophilic Diseases. *Dermatol. Clin.* 2013; 31 (3): 405–425. doi.org/10.1016/j.det.2013.04.001.
10. Студницин А.А., Федоровская Р.Ф. Пустулезные дерматозы. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина, 2-е изд. М., 1989: 271 – 296 [Sudnitsyn A. A., Fedorovskaya R. F. Pustular dermatosis. Differential diagnosis of skin diseases. A guide for physicians. ed. by B. A. Berenbeim, A. A. Studnicna, 2nd ed. M., 1989: 271 – 296].
11. Лихонос Л.М., Смирнова И.О. Ладонно-подошвенный пустулез: патогенетические, клинические и эпидемиологические особенности. Клиническая дерматология и венерология. 2017; 16 (3): 4–12 [Lihonos L.M., Smirnova I.O. Palmar-plantar pustules: pathogenetic, clinical, and epidemiological features. *Clinical dermatology and venereology.* 2017; 16 (3): 4–12].
12. Ammoury A., El Sayed F., Dhaybi R., Bazex J. Palmoplantar pustulosis should not be considered as a variant of psoriasis. *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008; 22: 392. doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02344.x.
13. de Waal AC, van de Kerkhof PC. Pustulosis palmoplantaris is a disease distinct from psoriasis. *J. Dermatol. Treatment.* 2011; 22 (2): 102– 105. doi.org/10.3109/09546631003636817.
14. Yamamoto T. Extra-palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis. *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23: 1227 – 1232. doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03296.x.
15. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии. М.: ГЭОТАР, 2003: 116 – 117. [Altmaier P. Therapeutic reference dermatology and Allergology. Moscow: GEOTAR, 2003: 116 – 117].
16. Ko J.M., Gottlieb A.B., Kerbleski J.F. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J. Dermatol. Treatment.* 2009; 20 (2): 100–108. doi.org/10.1080/09546630802441234.

Для корреспонденции/Corresponding author
Яковлев Алексей Борисович/ Yakovlev Alexey
aby@rinet.ru

Каплевидный параспориоз Брока и острый вариолиформный параспориоз Муха – Габерманна: вопросы терминологии и терапии

А.Б. Яковлев, Е.А. Шатохина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Teardrop-shaped parapsoriasis and acute Mucha – Habermann varioliform parapsoriasis: questions of terminology and therapy

A.B. Yakovlev, E. A. Shatokhina

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Статья посвящена анализу терминологии и классификации острого вариолиформного параспориоза Муха – Габерманна (ОВП), по настоящее время включаемого в группу параспориозов, состоящую из 4 нозологий. Подчеркивается, что ОВП не является «лихеноидным», как это представлено в МКБ-10, заболеванием. Основанием для включения ОВП в группу параспориозов служат клинические симптомы, ставящие ОВП близко к каплевидному параспориозу (феномены скрытого шелушения, пурпуры, «облатки», «коллоидные пленки»). Основным отличием клиники ОВП Муха – Габерманна от всех других параспориозов являются множественные некротизированные папулы, оставляющие оспенновидные рубчики, и истинный полиморфизм элементов сыпи.

Ключевые слова: параспориоз, лихеноидный, оспенновидный, полиморфизм сыпи.

Abstract

The work is dedicated to analysis of terminology, classification and treatment of acute varioliform parapsoriasis Muche – Habermann (AVP), currently included in the group of parapsoriasis, consisting of 4 diseases. It is emphasized that AVP is not a "lichenoid" as presented in ICD-10. The basis for inclusion in the AVP group parapsoriasis serve as clinical symptoms, which sets AVP close to the drop-like parapsoriasis (the phenomenon of hidden peeling, purple, "cachet", "colloid-like film"). The main difference clinic AVP Muche – Habermann from all other parapsoriasis are multiple necrotic papules that leave scars as chicken pox, and true polymorphism of rash elements.

Keywords: parapsoriasis, lichenoid, chicken pox like, polymorphism of the rash elements.

Термин «параспориоз» предложен Броком в 1902 г. (Anne Jean Louis Brocq, 1856 – 1928): под этим названием были объединены в одну группу три малоизученных дерматоза. Основанием для их объединения было наличие между этими нозологиями переходных форм и общих признаков. Каплевидный, бляшечный, лихеноидный параспориозы вначале рассматривались как самостоятельные нозологии, а затем и как варианты параспориоза [1]. Вместе с тем Брок не исключал и самостоятельности этих нозологий! Но не все авторы были согласны с объединением этих заболеваний в одну группу. И.М. Гиммель и Й. Ядассон не согласились с Броком и возражали против объединения этих заболеваний [2].

Ученик Брока А. Civatte (1906) объединял только каплевидный и бляшечный параспориозы и

считал эти заболевания проявлениями кожного туберкулеза. Сам термин «параспориоз» Civatte считал неудачным [3].

Однако в дальнейшем в большинстве дерматологических школ, кроме немецкой, прочно укоренились как сам термин «параспориоз», так и объединение в одну группу четырех дерматозов [3, 4]. Ведь к 1916 г. в группу параспориоза, помимо каплевидного, бляшечного, лихеноидного, был добавлен острый вариолиформный (и лихеноидный) параспориоз, получивший позднее имена Муха – Габерманна: в 1906 г. австрийский дерматолог Viktor Muche (1877 – 1933) дал первое описание этого заболевания, а подробно изучил эту нозологию и опубликовал соответствующую работу в 1932 г. немецкий дерматолог Rudolf Habermann (1884 – 1941).

В 1928 г. детальный и критический разбор всех аспектов учения о парапсориазах сделал Ф. Юлиусберг. Он отрицал существование переходных форм между отдельными вариантами парапсориаза. Позже с этими взглядами согласился и А. Civatte [2, 5]. На сходных позициях в те годы находилась и санкт-петербургская дерматологическая школа. Значительный вклад в учение о парапсориазе внес И.М. Разнатовский (1982), доказывавший в своей докторской диссертации нозологическую самостоятельность каждой из форм парапсориаза. Согласно его учению, крупнобляшечный парапсориаз является стадией прелимфомы, а каплевидный, мелкобляшечный и лихеноидный дерматозы имеют воспалительную природу [1, 6].

Возможность трансформации этих заболеваний в лимфому, особенно дискутировавшаяся ранее в отношении бляшечного парапсориаза, долгое время отвергалась большинством авторов [1, 3]. В 1990-х годах рядом западных авторов было показано, что и мелкобляшечный парапсориаз также следует рассматривать в контексте лимфомы.

Поскольку этиология и патогенез этих заболеваний остаются неизученными, они до сих пор остаются вместе под групповым названием. Позже в эту группу был отнесен острый вариолиформный парапсориаз Габерманна-Муха, который многие авторы считают вариантом каплевидного парапсориаза. Отдельные наблюдения свидетельствуют о возможности появления сочетанных форм у одного больного: каплевидного и лихеноидного, каплевидного и бляшечного (parapsoriasis mixta) и т.п. [7, 8].

В настоящей работе речь пойдет преимущественно о дерматозах воспалительных, в основе которых лежит воспалительный компонент, обусловленный поражением сосудов мелкого калибра – васкулитом (ангиит) или капилляритом.

Парапсориаз каплевидный (ПК). Встречается чаще в молодом возрасте – от 10 до 30 лет, но может быть и у детей от 1 года, и у стариков.

Синонимы: дерматит псориазиформный нодулярный, хронический лихеноидный лишай, **parapsoriasis guttata Brocq**. ПК впервые описан Ядассоном (1894). Последний термин предложил Юлиусберг (1899).

Природа заболевания, вероятно, инфекционно-токсическая. Процесс характеризуют как поверхностный васкулит. Болезни нередко предшествуют ангина, грипп, обострение хронического тонзиллита, детские вирусные инфекции (корь, ветряная оспа, эпидемический паротит), пневмония, пиелонефрит, глистная инвазия. Имеются сообщения о ПК как паранеоплазии [5]. Возникает чаще весной и осенью. Выделяют острую, подострую и хроническую формы заболевания.

Хронический ПК встречается наиболее часто: появляются уплощенные полусферические папулы размером 3 – 4 мм, розово-красные, плотноватые на ощупь; преимущественно на внутренних поверхностях плеч, предплечий, боковой поверхности грудной клетки, груди, около сосков, в нижней части живота, верхней части спины, в области крестца, бедер, подколенных ямках (рис. 1). Высыпные элементы обычно не группируются, не сливаются. Волосистая часть головы, лицо, ладони, подошвы обычно не поражаются.



Рис. 1. Хронический каплевидный парапсориаз. Собственное наблюдение.

Поверхность папул гладкая. При хронической форме в период развернутой клинической картины определяются симптомы [5, 8] «скрытого шелушения» и точечного кровоизлияния, пурпуры (определяются при поскабливании), а также ложного полиморфизма элементов, когда они находятся на разных стадиях развития; иногда в процесс вовлекаются слизистые оболочки (мелкие единичные серовато-белые папулы); в период угасания симптоматики, возможного разрешения процесса – симптом «облатки»; при полном разрешении папулы и рассасывания инфильтрата – симптом «коллоидной пленки».

После разрешения папул может оставаться псевдолейкодерма. Зуда не бывает. Заболевание может длиться годами. Общее состояние обычно не нарушается. Улучшение наблюдается летом.

Подострый ПК. Симптоматика та же, что и при хронической форме, но геморрагический компонент более выражен, его больше (рис. 2). После разрешения папул в равном проценте случаев остается или пигментация, или псевдолейкодерма [5, 8].



Рис. 2. Подострый каплевидный параспориоз: виден результат поскабливания – феномен скрытого шелушения. Собственные наблюдения.

Острый ПК. Чаще возникает внезапно. Локализация сыпи такая же, как при других формах. Выражен ложный полиморфизм элементов, преобладают отечные геморрагические папулы размером до 1 см. К отмеченной выше симптоматике добавляются некроз в центре папул и оспенновидные папулы и пустулы. Такие элементы при остром ПК всегда единичные, и данное обстоятельство, как мы увидим позже, является одним из основных отличий острого ПК от ОВП Муха – Габерманна [4, 8].

Элементы, характерные для хронического ПК, располагаются на внутренней поверхности плеч. Слизистые оболочки полости рта и половых органов поражаются при остром ПК несколько чаще, чем при хроническом: папулы белесоватые, резко очерченные.

После разрешения сыпи могут оставаться пигментация (чаще), депигментация, оспенновидные рубчики.

Общее состояние при остром ПК нарушается, повышается температура. Возможно увеличение лимфоузлов.

Заболевание протекает циклически, в течение нескольких недель, с рецидивами [5].

Гистопатология. В папулах, типичных для хронической формы: паракератоз, умеренный акантоз, отек клеток шиповатого слоя с признаками вакуолизации, диффузный межклеточный отек, умеренный экзоцитоз; в дерме – отек сосочков и ее подсосочковой части. Лимфогистиоцитарный инфильтрат заполняет сосочки, в подсосочковом слое он располагается периваскулярно, спускаясь в центральной части папулы вглубь дермы [9].

При подострой форме более выражены отек шиповатого слоя и экзоцитоз, отек верхней части дермы.

При острой форме наблюдаются резкий отек шиповатого слоя, выраженная вакуолизация клеток, их ретикулярная дистрофия, некробиоз, значи-

тельный экзоцитоз лимфоцитами, эозинофилами, эритроцитами. Интерстициальные геморрагии [9].

Острый вариолиформный параспориоз Муха (1916) – Габерманна (1932). Заболевание регистрируется в любом возрасте, чаще в юношеском, с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола. Регистрируется продромальный период (как при инфекции): общая слабость, повышение температуры [10].

Имеется точка зрения, что эта форма параспориоза представляет собой инфекционно-аллергический васкулит. В крови при этой форме параспориоза, а также при лихеноидном параспориозе обнаруживаются большое количество циркулирующих иммунных комплексов, отложения IgM и C3 в базальной мембране [5, 10].

Гистологическая картина при остром вариолиформном и лихеноидном параспориозах имеет много общих черт [9]: утолщение эпидермиса, очаговый паракератоз, вакуолизация и дистрофические изменения клеток шиповатого слоя. Выраженность этих дистрофических изменений колеблется от образования внутриэпидермальных пузырьков (спонгиоз) до очаговых некрозов. В дерме обнаруживается лимфогистиоцитарный инфильтрат, преимущественно периваскулярный. Со стороны сосудов кожи наблюдаются явления васкулита, периваскулита с диапедезом эритроцитов, иногда тромбоз.



Рис. 3. Острый вариолиформный параспориоз Габерманна – Муха, фото профессора Г.И. Суколина.

Характерен истинный полиморфизм элементов [4]: папулы размером до 5–8 мм, с пузырьком с геморрагическим содержимым, везикулы, пустулы (рис. 3). Не менее 1/3 папул и почти все пустулы некротизированы. Элементы сохнут в корочки, после отторжения которых остаются оспенновидные рубчики и пигментация (рис. 4, 5). Одновременно у больных можно наблюдать высыпания, характерные для параспориоза каплевидного (ПК).

Процесс часто распространенный, симметрич-



Рис. 4. Острый вариолиформный парапсориаз (ОВП) у пациентки 7 лет. Собственное наблюдение.

ный, локализуется на коже туловища и конечностей, иногда на волосистой части головы, лице, ладонях, подошвах (рис. 4). Слизистые поражаются крайне редко. Высыпания очень вариабельны по количеству, без тенденции к группировке. У некоторых больных повышается СОЭ, возникает гипергаммаглобулинемия. Разрешение сыпи происходит в сроки 1 – 1,5 мес, иногда до 6 мес [11].



Рис. 5. Папулы при ОВП с некрозом в центре. Та же пациентка. Собственное наблюдение.

Дифференцировать эту форму ПК следует в первую очередь от аллергического васкулита, а также ветряной оспы, красного плоского лишая, вторичного сифилиса, токсидермии [8].

Лечение каплевидного и острого вариолиформного парапсориазов. Антибиотики: пенициллин, на курс 12 – 15 млн ЕД; джозамицин по 500 мг 2 раза в сутки, 14 дней; цефтриаксон по 1 г 1 раз в сутки, 14 – 20 дней. Патогенетически применение антибиотиков вполне обоснованно, учитывая инфекционно-аллергическую природу дерматоза [1, 12].

Так называемые гипосенсибилизирующие, или десенсибилизирующие, средства: хлорид кальция 10% – 10 мл, внутривенно через день, № 10 – 12; тиосульфат натрия 30% – 10 мл, внутривенно, через день № 10; кальция глюконат 10% – 10 мл, внутримышечно, через день, № 10. Эти средства наиболее показаны при острых вариантах ПК и при ОВП Муха – Габерманна [10].

Аскорутин показан при выраженном симптоме пурпуры, при остром и подостром вариантах каплевидного парапсориаза, вариолиформном парапсориазе.

Вазоактивные препараты: никотиновая кислота по 100 мг 3 раза в сутки, 2 – 3 нед; ксантинола никотинат по 150 мг 3 раза в сутки, 2 – 3 нед. Эти средства в большей степени показаны при хроническом варианте ПК: при острых вариантах они могут усилить пурпурозные проявления, а при хроническом, наоборот, способствовать регрессу папулезных высыпаний [3, 13]. При хронической и подострой форме можно назначать УФО 311 нм и ПУВА-терапию. Антигистамины назначают по показаниям, из которых главным является зуд. В целом же зуд для парапсориаза не характерен, и пациентам в большей степени показаны стабилизаторы мембран тучных клеток, нежели классические антигистаминные препараты: кетотифен по 1 мг 2 раза в день; цетиризин по 10 мг (левоцетиризин по 5 мг) 1 раз в день; фексофенадин по 5 мг 1 раз в день; эти препараты назначают длительно, в течение 1 мес [5, 7, 14]. Антималарийные препараты в настоящее время при ПК применяются редко, так как сами являются в существенной степени иммунодепрессантами: Делагил по 250 мг (1 таблетка) 1 – 2 раза в сутки [10]. Витамины комплекса В назначают в период угасания симптомов, реконвалесценции. Липотропные препараты (Пармидин, Продуктин) показаны при остром и подостром варианте ПК, по 750 – 1500 мг в сутки. Кортикостероиды показаны при *остром вариолиформном парапсориазе*: преднизолон в стартовой дозе 15 – 20 мг в сутки, с постепенным снижением дозы (по ½ таблетки в 7 дней) после достижения эффекта (обычно 0,5 мг/кг в сутки на 10 – 15 – 20 дней), дексаметазон в начальной дозе 1,5 – 2 мг/сут [5, 12, 14].

Наружно: кортикостероидные мази, кремы; аэрозоли Оксикорт, Полькортолон; 2% линкомициновая, 1% эритромициновая пасты используются при пиодермических осложнениях [14].

Применение цитостатиков и иммунодепрессантов при остром течении дерматозов может спровоцировать прогрессирование хронической инфекции, и порочный круг замкнется. При хронических формах каплевидного и лихеноидного парапсориазов уровень рекомендаций по цитостатикам также невысок, так как они вряд ли способствуют регрессу высыпаний [15].

То же можно сказать и в отношении применения при парапсориазах биологических препаратов (инфликсимаб) [16].

Парапсориаз бляшечный (синонимы: болезнь Брока, лишай пятнистый хронический, стойкая ксантоэритродермия, питириазиформная дис-

семинарированная эритродермия, parapsoriasis en plaques) не является темой данной работы, и мы не будем разбирать его подробно. Скажем лишь, что главным основанием для введения этой формы в группу параспориозов для А.Ж.Л. Брока было наличие феноменов скрытого шелушения и, в отдельных случаях, пурпуры (при усиленном граттаже). Данные обстоятельства указывают на наличие воспалительного компонента и при бляшечном параспориозе, но это воспаление вторичное, реактивное, не составляющее основу патогенеза заболевания [3, 5, 17]. Болеют чаще лица старше 30 лет (до 1/3 в возрасте 60–70 лет), мужчины в 8 раз чаще.

Появляется одно или несколько **мономорфных** пятен, которые, существенно не меняясь, сохраняются от нескольких недель до 1 – 3 лет, постепенно формируя слабоинфильтрированные бляшки желтовато-розового цвета, величиной 2 – 10 см, овальных, округлых или неправильных очертаний. Располагаются они чаще на грудной клетке параллельно ребрам, на конечностях – параллельно длиннику. На поверхности бляшек часто имеется мелкопластинчатое шелушение, наблюдается симптом «папиросной бумаги». Данный симптом почти не встречается при ОВП Муха – Габерманна [8].

P. Samman (1972) посвятил бляшечному параспориозу большое и хорошо документированное исследование, впервые разделив мелкобляшечный и крупнобляшечный варианты; при этом мелкобляшечный вариант автор считал доброкачественным дерматозом, а крупнобляшечный рассматривал как премикотическую стадию грибовидного микоза с потенциально злокачественным течением [12].

Субъективные ощущения отсутствуют. У единичных больных отмечается увеличение периферических лимфоузлов. Кожа волосистой части головы, ладоней, подошв обычно не поражается. Не часто наблюдается и распространенная сыпь.

Течение заболевания длительное, иногда годами. Зимой чаще наблюдается появление свежих высыпаний, летом – либо частичная ремиссия, либо полное разрешение высыпаний [8, 12].

Параспориоз сетчатый (ПЛ). Впервые описан Крокером (1901) – lichen variegatus. Синонимы: лишай пестрый, паракератоз пестрый, паракератоз сетчатый, параспориоз лихеноидный хронический Юлиусберга [5].

Этиология и патогенез не изучены. Среди форм параспориоза встречается наиболее редко. Болеют лица обоего пола с одинаковой частотой в возрасте от 20 до 40 лет.

Первичные элементы – плоские миллиарные, розовые или буровато-красные папулы, покрытые чешуйками, которые, сливаясь, образуют сетча-

тые структуры или бляшки на туловище и конечностях. Сыпь мономорфная (рис. 6). Со временем в очагах развивается атрофия с телеангиэктазиями на поверхности, что создает картину сосудистой атрофической пойкилодермии Якоби. **Пойкилодермия** – изменение кожи, характеризующееся одновременным наличием в очагах поражения атрофии, сетчатой гиперпигментации, телеангиэктазий, участков депигментации, пурпуры, шелушения либо комбинацией атрофии минимум с двумя из перечисленных признаков [1]. Субъективные ощущения отсутствуют. Со временем процесс становится распространенным, после чего стабилизируется и существует несколько лет. Обостряется весной. Связь с лимфомой не подтверждена. Отдельные авторы считают ПЛ стадией пойкилодермии Якоби. В то же время ПЛ напоминает и красный плоский лишай. На лице папулы располагаются преимущественно на выступающих частях, рассеянно или группами, местами в виде полос [8]. На боковых поверхностях туловища высыпания могут располагаться по линиям натяжения кожи Лангера в виде полосок шириной 2 – 3 мм, длиной 5 – 6 см, очень напоминающих изоморфную реакцию при красном плоском лишае. На нижних конечностях высыпания чаще без тенденции к слиянию. На красной кайме губ папулы близко расположены, иногда сливаются, серобелые. На слизистой щек и в углах рта, по линии смыкания зубов папулы бывают редко. Отдельные элементы на слизистых могут изъязвляться.

Гистология. В эпидермисе гиперкератоз, паракератоз, гранулез. В дерме сосочки расширены, удлиненны, инфильтрированы; сосуды аневризматически расширены, их стенки разрыхлены, эндотелий гипертрофирован. Вокруг сосудов имеется инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток [9].

При преобладании атрофических изменений в



Рис. 6. Лихеноидный параспориоз. Собственное наблюдение.

очагах лихеноидного парапсориаза в инфильтрате обнаруживается большое количество Т-лимфоцитов, с преобладанием Т-хелперов. В крови при лихеноидном парапсориазе обнаруживаются большое количество циркулирующих иммунных комплексов, отложения в базальной мембране IgM и С3-компонента комплемента.

Дифференциальный диагноз. Пойкилодермическая лимфома кожи, красный плоский лишай, пойкилодермия Якоби [8].

Подводя итог вышеизложенному, можно заключить, что каплевидный и острый вариолиформный парапсориаз Муха – Габерманна (и отчасти лихеноидный парапсориаз) представляют собой воспалительные дерматозы, по-видимому, аутоиммунной или инфекционно-аллергической этиологии, близко стоящие к полиморфно-нодулярному ангииту.

С точки зрения клинической симптоматики ОВП Муха – Габерманна нельзя назвать лихеноидным, и потому в клинической классификации данную нозологию следует именовать просто «острый вариолиформный парапсориаз». Термин «лихеноидный» в большей степени подходит к редкому сетчатому пойкилодермическому парапсориазу Юлиусберга, клинические проявления которого сильно напоминают красный плоский лишай.

В системной терапии каплевидного, острого вариолиформного и сетевидного лихеноидного парапсориазов существенную роль играют следующие сочетания групп препаратов:

- ГКС + антибиотики, особенно при остром каплевидном;
- ГКС + антибиотики + препараты добезилата кальция – при ОВП;
- ГКС + антималярийные средства – при лихеноидном парапсориазе.

Дальнейшая эволюция терминологии и классификации парапсориазов будет, по-видимому, связана с изучением триггеров и тонких патогенетических механизмов этих относительно мало изученных дерматозов.

Литература

1. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван, 1989: 357 – 361 [Kalamkaryan A.A., Mordovtsev V.N., Trofimova L.J. *Clinical dermatology. Rare and atypical dermatitis. Yerevan, 1989: 357 – 361*].
2. Сыдинов А.А., Заславский Д.В., Зайцев В.С., Насыров Р.А. Об эволюции взглядов на группу парапсориазов Брока. Современные проблемы науки и образования. 2013; 5: 317 [Sydykov A.A., Zaslavsky D.V., Zaitsev V.S., Nasyrov R.A. *On the evolution of views on the group parapsoriasis Brock. Modern problems of science and education. 2013; 5: 317*].

3. Разнатовский И.М. Парапсориазы. В Кн.: «Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей», под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. Т. 2. М., 1996; 2 (5): 157-170 [Raznatovsky I.M. *Parapsoriasis. In The Book: «Skin and venereal disease. A guide for physicians», under the editorship of Yu.K. Skripkin, V.N. Mordovtseva. M., 1996; 2 (5): 157-170*].

4. Суколин Г.И. Иллюстрированная клиническая дерматология. М., 2009. 248 с. [Sukolin G. I. *the Illustrated clinical dermatology. M., 2009. 248 p.*].

5. Иванов О.Л. Парапсориаз. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей в 2 томах. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 2: 351 – 370 [Ivanov O.L. *Parapsoriasis. Clinical dermatovenerology. A guide for doctors in 2 volumes. Under the editorship of Yu. K. Skripkin Yu. s. Butov. M.: GEOTAR-Media, 2009; 2: 351 – 370*].

6. Карпов В.В., Исламов В.Г., Гусев Е.В., Пирогов Ю.С. Парапсориаз у военнослужащих. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011; 3: 23 – 27 [Karpov V.V., Islamov, V.G., Gusev E.V., Pirogov Yu. s. *Prepares have a military contingent troops. Russian journal of skin and venereal diseases. 2011; 3: 23 – 27*].

7. Детская дерматология. Цветной атлас и справочник. Кей Шу-Мей Кэйн, Лио П.А., Стратигос А.Дж. и др. Пер. с англ. Под ред. О.Л. Иванова, А.Н. Львова. М.: изд-во Панфилова; БИНОМ, 2011. С. 248 – 260 [Pediatric dermatology. *Color Atlas and Handbook. Kay Shou-Mei Kane, Lio, P. A., and A. J. Stratigos. etc. TRANS. from English. Under the editorship of O. L. Ivanov, A. N. City. M.: publishing house of Panfilov; BINOM, 2011. P. 248 – 260*].

8. Студницин А.А., Мордовцев В.Н. Папулезные дерматозы. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина, 2-е изд. М., 1989. С. 105 – 171 [Sudnitsyn A.A., Mordovtsev V.N. *Papular dermatosis. Differential diagnosis of skin diseases. A guide for physicians. Ed A. Berenbeim, A. A. Studnicna, 2nd ed. M., 1989. P. 105 – 171*].

9. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Эритематозно-сквамозные и папулезные дерматозы неясной этиологии. Патология кожи, в 2 томах. Частная патоморфология кожи. Под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. М.: Медицина, 1992; 2: 105 – 132 [Tsvetkova G.M., Mordovtsev V.N. *Erythematous-squamous and papular dermatosis of unknown etiology. skin Pathology, 2 vols. Private pathomorphology of the skin. ed. by V. N. Mordovtseva, M. Tsvetkova. M.: Medicine, 1992; 2: 105 – 132*].

10. Bowers S., Warshaw E.M. Pityriasis lichenoides and its subtypes. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2006; 55: 557-572.

11. Парфенова М.А., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Язвенно-некротический подтип болезни Муха – Габерманна: описание случая. Вестник дерматологии и венерологии. 2013; 4: 73 – 78 [Parfenova M.A., Belousova I.E., Males of A.B. *Ulceronecrotic subtype of the disease and Mucha-Haberman: description of the case. Vestnik of dermatology and venereology. 2013; 4: 73 – 78*].

12. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С. Избранная дерматология. Пермь, 2000. С. 335-338 [Elkin V.D., L.S. Elected Mitryukovsky dermatology. Perm, 2000. P. 335-338].

13. Uzoma M.A., Wilkerson M.G., Carr V.L. et al. Pentoxifylline and cyclosporine in the treatment of febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease. *Pediatric Dermatology*. 2014 Jul-Aug; 31(4): 525 – 527. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01862.x.

14. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии. М., 2003. С. 730-731 [Altmayer P. Therapeutic reference dermatology and Allergology. M., 2003. P. 730-731].

15. Alratrout J., Alshammasi F., Ansari N. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease in an 8-year-old boy responding to methotrexate. *Inter. J. Dermatol*. 2016 Nov; 55(11): 1205 – 1209. doi: 10.1111/ijd.13323.

16. Kreuter A., Knispel S., Wieland U. et al. Complete resolution of febrile ulceronecrotic Mucha – Habermann disease following infliximab therapy. *Journal der Deutschen*

Dermatologischen Gesellschaft (Journal of the German Society of Dermatology). 2016 Feb; 14(2): 184-186. doi: 10.1111/ddg.12742.

17. Christoph Sch., Ochsenbein A., Kaelin U., Akmal S. Hassan. et al. High numbers of CD-209 DC-Sign+ dendritic cells in lesional skin of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol*. 2010; 62: 995 – 1004.

Для корреспонденции/Corresponding author
Яковлев Алексей Борисович/ Yakovlev Alexey
aby@rinet.ru

Трихотилломания: современное состояние проблемы и аспекты клинической типологии

Д.В. Романов^{1,2}, М.А. Самушия³, Ю.Ю. Романова⁴, И.В. Плужников²,
Е.А. Парфенов⁵, А.В. Миченко⁴, А.Н. Львов⁴

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» МЗ РФ, Москва,

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва,

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

⁴ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗ г. Москвы, Москва,

⁵МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Trichotillomania: current state of the problem and aspects of clinical typology

D.V. Romanov^{1,2}, M.A. Samushiya³, Y.Y. Romanova⁴, I.V. Pluzhnikov²,
E.A. Parfenov⁵, A.V. Michenko⁴, A.N. Lvov⁴

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia,

²Mental Health Research Center, Moscow, Russia,

³Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

⁴Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology of Moscow City Health Department, Moscow, Russia,

⁵Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Аннотация

Трихотилломания представляет собой значимое психодерматологическое расстройство, актуальность проблемы изучения которого обусловлена значительной распространенностью сфокусированного на волосах аутоагрессивного поведения, гиподиагностикой, выраженным влиянием на качество жизни и психологическими последствиями, неопределенностью психопатологической структуры и противоречивостью данных о нейробиологическом субстрате расстройства, недостаточной эффективностью доступной терапии. **Материалы и методы.** Комплексным клиническим методом, дополненным данными трихоскопии, с участием специалистов междисциплинарной психодерматологической группы обследована пилотная выборка из 20 больных трихотилломанией (3 мужчин, 17 женщин, средний возраст 26,6±13,2 года). **Результаты.** Представлена общая клиническая характеристика обследованной выборки, включая дифференциально-диагностические дерматоскопические признаки аутодеструктивной патологии волос. Выделено три психодерматологических варианта аутоэкстракции волос: наиболее частый – компульсивный (12 наблюдений – 60%), менее распространенный – импульсивный (6 наблюдений – 30%), наиболее редкий – диссоциативный (2 наблюдения – 10%). Предложенные варианты соотношены с единственной доступной по данным литературы типологией трихотилломании – сфокусированной и автоматической аутоэкстракцией.

Ключевые слова: трихотилломания, аутодепиляция, травматическая алопеция, экстракция волос, психопатология, эпидемиология, типология, трихоскопия, терапия.

Abstract

Trichotillomania is a significant psychodermatological disorder, the relevance of the problem is due to the prevalence of autoaggressive behavior focused on the hair, hypodiagnosis, pronounced influence on the quality of life and psychological consequences, the uncertainty of the psychopathological structure and the inconsistency of data on the neurobiological substrate of the disorder, and the insufficient effectiveness of available therapy. **Material and methods.** A pilot sample of 20 patients with trichotillomania (3 males, 17 females, mean age 26.6 ± 13.2 years) was examined by an integrated clinical method supplemented with trichoscopy data, with the participation of specialists from an interdisciplinary psychodermatology group. **Results.** The general clinical characteristics of the examined sample are presented, including the differential diagnostic dermatoscopic features of the autodestructive pathology of the hair. Three psychodermatological variants of hair extrusion have been identified: the most frequent is compulsive (12 obs. - 60%), the less common is impulsive (6 obs.-30%), the rarest is dissociative (2% -10%). The proposed variants are correlated with the only available in literature typology of trichotillomania - focused and automatic autoextraction.

Key words: trichotillomania, autodepilation, traumatic alopecia, hair extraction, psychopathology, epidemiology, typology, trichoscopy, therapy.

Трихотилломания (аутодепиляция, синдром Аллопо [1]) – синдром аутоэкстракции волос, представляющий собой психическое расстройство, проявляющееся повторными многократными действиями по выдергиванию собственных волос, приводящими к облысению (травматической алопеции¹) [2].

Диагностика трихотилломании сопряжена со значительными трудностями. Так, более чем у 50% больных при первом обращении ставится диагноз гнездовой алопеции, особенно при аутоэкстракции волос бровей и ресниц [4].

Распространенность трихотилломании (ТТМ) в населении составляет 0,6-1,0% [5-7]. При этом в дерматологической практике показатель парадоксальным образом гораздо ниже – 0,2% [8], что отражает, с одной стороны, одну из клинических особенностей ТТМ (высокий уровень самостигматизации – восприятие аутодепиляции как «постыдной привычки» и диссимуляция с отказом от специализированной помощи [9, 10]), а с другой – связано со строгостью критериев, используемых для диагностики расстройства² (диагностические критерии современных систематик см. ниже) [11]. Так, по некоторым данным [12], поведение, направленное на манипулирование с волосами, не достигающее выраженности ТТМ, на самом деле распространено значительно шире – до 13,3% населения. С указанными особенностями могут быть связаны приведенные выше невысокие показатели распространенности, на самом деле отражающие не что иное, как проблему гиподиагностики, крайне актуальную при ТТМ.

Завершая общую эпидемиологическую характеристику ТТМ, необходимо отметить, что это расстройство значительно чаще встречается у детей, чем у взрослых [13]. Среди последних же в населении гендерное соотношение составляет 4:1 в пользу женщин, а в клинических выборках преобладание женщин еще более очевидно – 10:1 [14-18]. Напротив, у детей частота данного расстройства не зависит от пола (соотношение приблизительно 1 : 1) [19, 20]. При этом средний возраст дебюта

¹ Травматическая алопеция с картиной облысения, клинически сходной с проявлениями ТТМ, может также наблюдаться при ряде других психопатологических состояний: аутодеструктивном поведении при бредовых расстройствах (например, дерматозойный бред с идеей поражения паразитами волосистой части головы), направленной экстракции волос (например, седых) при дисморфофобии и пр., обсуждение которых не входит в задачи настоящей публикации.

² В ряде публикаций продемонстрировано, что поведение, сфокусированное на манипулировании с волосами, формирует континуум от легких, не приводящих к неблагоприятным последствиям и дезадаптации форм, до тяжелых, относимых собственно к ТТМ [3].

ТТМ приходится на 9-15 лет, а некоторые исследователи [11] отмечают наличие двух возрастных пиков манифестации расстройства – в раннем детстве и в подростковом возрасте, хотя начало ТТМ все же чаще совпадает с периодом пубертата. Соответственно, данное расстройство актуально как для специалистов, консультирующих взрослых, так и для педиатрической и подростковой практики [21].

ТТМ является хронической патологией, ассоциированной со значимым снижением адаптации и качества жизни. По данным доступных публикаций, средняя продолжительность нелеченого заболевания составляет 21,9 года [22, 23]. При этом в типичных случаях пациенты тратят на аутоэкстракцию по 45 мин в день (медиана), хотя диапазон широко варьирует – от 15 до 240 мин/сут [24], с чем в немалой степени связана дезадаптация больных, теряющих из-за манипуляций с волосами значительное время. Чаще всего аутоэкстракции подвергается волосистая часть головы (72,8-83,0%), хотя нередко наблюдается вовлечение бровей (56,4%) и лобковой области (50,7%) [23, 25]. Учитывая локализацию на открытых участках тела и/или в интимных зонах, очевидна высокая частота связанных с ТТМ вторичных – нозогенных – расстройств, обусловленных косметическим дефектом и заметностью травматической алопеции для окружающих (социофобические, сенситивные, депрессивные, дисфорические, шизотипические реакции) [20, 26, 27].

Лежащие в основе ТТМ патогенетические механизмы определены лишь отчасти в *нейропсихологических* и *нейровизуализационных* исследованиях, результаты которых до сих пор в значительной степени противоречивы.

Согласно анализу литературы, с высокой долей достоверности можно говорить о нарушении у больных с ТТМ способности *тормозить автоматические моторные реакции* («automatic motor reactions») [28-30], представляющие собой реакции на привычный стимул, которые осуществляются непроизвольно в силу выработанного ранее стереотипа. Также исследования *внимания* демонстрируют нарушение распределенного внимания («divided attention») [31], как типа внимания, при котором воспринимается два и более стимулов, при относительной сохранности сфокусированного внимания («focused attention») [31-33, 40, 41].

В свою очередь наиболее противоречивыми являются данные о *регуляторных (исполнительных, управляющих) функциях*. Так, с одной стороны, некоторыми исследователями обнаружено грубое нарушение когнитивной гибкости, сопровождающееся персевераторными ошибками [32, 34, 40, 41], а с другой стороны, ряд авторов, напротив, говорят о

сохранности данных функций [31-33, 35-39]. Аналогичным образом противоречивы и данные о состоянии *рабочей памяти* у пациентов с ТТМ: часть авторов приводят сведения о ее нарушении [31, 38], в то время как другие не находят какой-либо ее дисфункции [40, 41]. Сходной является ситуация и со *зрительно-пространственной памятью*: некоторые исследователи сообщают о ее дефиците [38, 40, 42], что противоречит результатам других авторов о ее сохранности [31, 33, 35, 36, 38].

Нейровизуализационные исследования также представляют довольно разрозненные данные о нарушении в работе мозговых структур при ТТМ. В ряде исследований отмечаются отличия в структуре и функционировании по сравнению с нормой в таких областях мозга, как скорлупа, гиппокамп и передняя поясная кора [30, 43-48]. Однако корреляции указанных изменений со степенью выраженности симптомов ТТМ не найдено. Часть исследований, напротив, ссылается на нарушения в структуре и функционировании вентральной и дорсальной (хвостатое ядро) части полосатого тела, миндалин, затылочной доле [43, 45, 48], мозжечке [49] и лобной доле [30, 35, 44, 45, 48, 50], также была обнаружена корреляция со степенью выраженности симптомов ТТМ³.

Одной из вероятных причин противоречивости результатов нейропсихологических и нейробиологических исследований могут выступать включение в выборки (как правило, небольших размеров, учитывая казуистический характер ТТМ в клинической практике) пациентов, на самом деле относящихся к различным клинико-патогенетическим фенотипам ТТМ. На клиническую гетерогенность обсуждаемого расстройства указывает целый ряд исследований, одно из современных направлений которых сфокусировано именно на поиске отдельных подтипов ТТМ [23, 51, 52] (см. ниже).

Несмотря на длительную историю изучения и значительное число работ по различным аспектам проблемы ТТМ, приходится констатировать сохраняющуюся противоречивость клинической

трактовки аутодепиляции, что отражается уже в изменчивости положения в современных систематиках. Так, в МКБ-10 обсуждаемая патология, наряду с игроманией (гэмблингом), пироманией и клептоманией, относится к **расстройствам привычек и влечений** (F63.3), а в качестве основных признаков, определяющих такую квалификацию ТТМ, приводятся (1) эпизодическая неспособность противостоять *импульсам* к выдергиванию волос, которым обычно предшествует (2) нарастающее *эмоциональное напряжение*, (3) редуцирующееся и замещающееся чувством *облегчения или удовольствия* в результате акта выдергивания. (Согласно МКБ-10 диагноз не ставится при первичном воспалительном процессе на коже в области аутоэкстракции, а также при выдергивании вследствие галлюцинозобредовых расстройств.) Сходное положение ТТМ занимает в прежних версиях систематик Американской психиатрической ассоциации (APA) – DSM-III, DSM-IV, DSM-IV-TR (312.39), в которых аутодепиляция отнесена к расстройствам импульс-контроля (impulse-control disorders). Соответствующей позиции относительно природы ТТМ как патологии влечений – по типу поведенческой аддикции – придерживается и целый ряд исследователей, в том числе отечественных [53, 54]. В свою очередь в последней версии DSM-5 [55], напротив, ТТМ (hair-pulling disorder) наряду с невротическими экскариациями, дисморфическим расстройством и хордингом включена в рубрику **обсессивно-компульсивных и ассоциированных расстройств**, а основные⁴ диагностические критерии лимитированы (1) *повторяющейся аутоэкстракцией* волос, приводящей к облысению, и (2) *повторяющимися попытками противостоять/сдержать или прекратить выдергивание*. При этом по сравнению с предыдущими версиями DSM закономерно исключено прежде всего указание на импульсивный характер тяги к аутодепиляции, а также пункт относительно облегчения или удовольствия вследствие экстракции волос. Аналогичное положение среди обсессивно-компульсивных расстройств ТТМ занимает в пилотной версии («бета-драфт») готовящейся к выходу классификации МКБ-11, будучи объединена с невротическими экскариациями в подрубрику **расстройств с телесно ориентиро-**

³ Большинство указанных нейровизуализационных исследований единогласно подтверждают нейропсихологические данные о вовлечении в патологический процесс кортико-стриарных отделов головного мозга, отвечающих за моторное торможение и регуляторные функции. Нейробиологическим механизмом психологических нарушений при ТТМ могут выступать особенности в работе системы внутреннего подкрепления («reward circuitry»), которая на анатомическом уровне представлена прилежащим ядром, вентральной областью покрышки и дофаминергическими путями. Нарушения в ее работе могут объяснять мотивацию больных, лежащую в основе экстракции волос, когда, например, отрицательные эмоции воспринимаются как наказание, а передышка от них воспринимается как вознаграждение [47].

⁴ В качестве дополнительных критериев, не связанных непосредственно с характеристиками моторных актов при ТТМ, указывается то, что (1) аутоэкстракция приводит к клинически значимому дистрессу или снижению функционирования в социальной, профессиональной либо других важных областях жизнедеятельности; (2) выдергивание или выпадение волос не являются следствием другого соматического (например, дерматологического) заболевания; (3) симптомы не вписываются в клиническую картину другого психического расстройства (например, дисморфизма или бредового расстройства).

ванными двигательными итерациями (body-focused repetitive behaviour disorders), при этом сохраняя в целом идентичные DSM-5 диагностические критерии (<http://www.who.int/classifications/icd/revision/en/>). В задачи настоящей публикации не входит детальный анализ оснований современного «перехода» ТТМ из группы импульсивных расстройств в группу двигательных навязчивостей, однако необходимо отметить, что такая «обновленная» полярная трактовка небезосновательно вызывает возражения ряда исследователей.

В качестве компромиссного подхода, который мог бы позволить преодолеть имеющиеся противоречия, связанные с безальтернативным отношением обсуждаемого расстройства либо к компульсивным (навязчивости), либо к импульсивным (патология влечений) нарушениям, может рассматриваться выделение отдельных, относительно независимых подтипов ТТМ. Так, прежде всего предлагается дифференциация сфокусированного и автоматического вариантов ТТМ на основании психологических (психометрических) критериев, впервые приведенных в исследовании Christenson и Mackenzie (1994), исходя из двух основных характеристик — целенаправленности и осознанности процесса аутоэкстракции. «Сфокусированная» экстракция определяется как намеренная, произвольная и целенаправленная, при которой осуществляется активный поиск конкретных волос для выдергивания, отличающихся от других на ощупь («неправильных», расположенных «не на месте», «не таких»), или же сознательно выдергиваются волосы в ответ на негативные эмоции (тревогу, подавленность, раздражение) либо события, с ними связанные. «Автоматическое» же выдергивание волос, напротив, характеризуется как «пассивное», относительно бессознательное — осознание своих действий наступает либо спустя какое-то время после начала процесса экстракции, либо уже от его окончания [56, 57].

В свою очередь психопатологические характеристики, которые могли бы быть положены в основу клинической дифференциации ТТМ, до сих пор не разработаны, что и представляло собой основную задачу собственного фрагмента исследования.

Материалы и методы

Настоящее междисциплинарное психодерматологическое исследование выполнено в период с 2016 по 2018 г. на базе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» (дир. — проф. Н.Н. Потехаев) Департамента здравоохранения г. Москвы.

В исследование были включены больные, соответствующие критериям трихотилломании МКБ-

10 и DSM-5 (см. выше). В качестве критериев не-включения выступали: 1) наличие объективно диагностируемой дерматологической либо системной патологии любой этиологии, обуславливающей выпадение волос; 2) аутоэкстракция волос вследствие психической патологии психотического регистра (бредовое поведение, кататония и т.п.); 3) злоупотребление психоактивными веществами.

Основной метод исследования — клинический, включая психопатологический, дерматологический и трихоскопический. Комплексное клиническое обследование больных, включавшее оценку дерматологического и психического статуса, проводилось в рамках совместных разборов, осуществлявшихся с участием руководителя отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ МНПЦДВУ ДЗМ д.м.н. проф. А.Н. Львова и профессора кафедры психиатрии и психосоматики ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова д.м.н. Д.В. Романова.

Все пациенты данной группы наблюдения прошли дерматологическое обследование, в ходе которого им был поставлен/подтвержден диагноз ТТМ. Дерматологическое обследование включало: клинический осмотр, сбор анамнестических данных, инструментальное исследование. В ходе клинического осмотра определялось состояние кожи и ее придатков (ногтей, волос), оценивались различные параметры патологических изменений: их локализация, характер (очаговый, диффузный) и выраженность облысения, состояние стержней волос, наличие кожных высыпаний и др. Для уточнения характера патологических изменений в зонах облысения использовался инструментальный метод оптической диагностики состояния кожи и волос — дерматоскопия.

В группу пациентов с ТТМ, составившую казуистику собственного исследования, было включено 20 пациентов (3 мужского пола, 17 женского), в том числе 7 детей в возрасте до 18 лет. Средний возраст обследованных на момент осмотра 26,6 года ($\pm 13,2$ года), самому старшему из которых 73 года, самому младшему 6 лет. Средний возраст дебюта заболевания — 20 лет ($\pm 12,5$ года, самое раннее начало — 5 лет, самое позднее — 70 лет). Средняя продолжительность заболевания в исследованной группе составила 6,6 года ($\pm 5,4$ года).

Обобщая социодемографические характеристики выборки (табл. 1), необходимо отметить, что более половины обследованных (11 наблюдений) были учащимися (в 7 наблюдениях — дошкольных и школьных учреждений, в 4 — вузов), тогда как в остальных 9 наблюдениях образовательный статус соответствовал законченному высшему образованию. Среди 13 взрослых пациентов в группе на-

Таблица 1

Социодемографическая характеристика выборки

Параметр	Общая выборка
Возраст, годы	26,6 (± 13,2)
Семейный статус:	
в актуальном браке	5 наблюдений (25%)
разведены	1 наблюдение (5%)
никогда не состояли в браке	14 наблюдений (70%)
Образование:	
высшее	8 наблюдений. (40%)
два и более высших	1 наблюдение (5%)
неоконченное высшее	4 наблюдения (20%)
Профессиональный статус:	
работают	7 наблюдений
не работают	13 наблюдений (65%)

блюдения 7 человек прежде не состояли в браке, 5 – были замужем/ женаты, 1 пациентка – в разводе (см. табл. 1).

Результаты исследования

В проанализированной группе 18 (90%) пациентов производили аутодеструкцию волос на коже волосистой части головы, из которых 2 (10%) – в сочетании с травматизацией бровей и ресниц; у 2 пациентов наблюдалось изолированное поражение бровей и ресниц (блефаридотилломания). Лишь одна пациентка в ходе беседы призналась в патологической аутоэкстракции волос в интимной зоне (в области паха), что может не отражать истинной частоты (по данным G. Botessi и соавт. [58], пациенты реже жалуются на такого рода манипуляции во время очной консультации по сравнению, например, с анонимными онлайн опросами).

В 77,8% проанализированных случаев (в 14 из 18 наблюдений) на коже волосистой части головы экстракция волос проводилась одновременно в нескольких областях. Чаще всего – в лобно-теменной области (в 14 из 18 наблюдений) и на макушке (в 12 из 18 случаев), реже – на затылке (7 из 18 обследованных), в височной области (4 из 18 наблюдений).

Пораженные области редко были полностью лишены волос; волосы (короткие отрастающие, обломанные разной длины) обычно частично сохранены. В единичных или множественных очагах, имеющих иногда неправильные или линейные очертания с признаками неполного облысения нерубцового характера, проявления воспаления практически отсутствовали.

Патологическая экстракция волос на коже волосистой части головы приводила к формированию участков облысения, среди которых макроскопически можно было условно выделить два варианта: в виде диффузного поредения волос с нечеткими очертаниями (в 8 из 18 наблюдений) и локализованных очагов, имеющих более четкие фигурные очертания – округлые и линейные (в 10 из 18 наблюдений). Такая дифференциация обнаружила некоторые ассоциации с психопатологическим механизмом аутоэкстракции – см. ниже.

Наиболее частыми дерматоскопическими находками при потере волос вследствие механического воздействия при ТТМ являлись участки снижения плотности волос с черными точками, с обломанными на разной высоте волосами, обломанными волосами со скрученными и расщепленными концами (трихоптилоз), реже обнаруживались другие дерматоскопические признаки: желтые точки, микрогеморрагии в виде произвольно расположенных экстравазаций и приуроченных к устьям фолликулов красных точек. Оценка совокупности патологических признаков, выявленных при дерматоскопическом исследовании, оказала значительную помощь в установлении диагноза ТТМ и проведении дифференциальной диагностики с другими видами алопеций. Обобщение основных дерматоскопических признаков ТТМ, верифицированных в настоящем исследовании и сопоставленных с данными литературы, приводится здесь наряду с параметрами, свойственными для других форм потери волос [59-62], в табл. 2.

У 11 (55%) пациентов при психопатологическом обследовании были выявлены сопутствующие психодерматологические расстройства, сопровождающиеся аутодеструктивным поведением (невротические эксориации, эксориированные акне, онихотилломания, хейлофагия). Среди них наиболее часто выявлялись невротические эксориации (как в очаге ТТМ, так и за его пределами на коже волосистой части головы, лица, тела) – у 6 (30%) пациентов, а также онихотилломания – в 6 (30%) наблюдениях.

У 5 (25%) пациентов отмечались жалобы на различные патологические кожные сенсации – «дизестезии» (жжение, локализованный (точечный) и диффузный зуд, алгии, прокалывание) на коже головы, как в очагах травматической алопеции, так и за их пределами.

В результате психопатологического обследования было выделено три варианта аутоэкстракции волос: наиболее частый – *компульсивный* (12 наблюдений – 60%), менее распространенный – *импульсивный* (6 наблюдений – 30%), а также наиболее редкий – *диссоциативный* (2 наблюдения – 10%).

Дифференциально-диагностические дерматоскопические признаки аутодеструктивной патологии волос (ТТМ) в сопоставлении с другими нозологиями, сопровождающимися выпадением волос

Название заболевания	Основные дерматоскопические признаки
Трихотилломания (травматическая алопеция)	- обломанные волосы разной длины, в том числе со скрученными и расщепленными концами (трихоптилоз) - черные точки - микрогеморрагии
Гнездная алопеция	- желтые точки - дистрофичные волосы - короткие, лишенные меланина волосы
Андрогенетическая алопеция	- разный диаметр волос - перипилярные признаки - фокальная атрихия
Диффузное телогеновое выпадение волос	- установленное повышенное выпадение волос (фототрихограмма, тест на вытягивание волос) - отсутствие высокоспецифичных патологических дерматоскопических признаков
Рубцовые алопеции	- общий для рубцовых алопеций признак – отсутствие устьев волосяных фолликулов в пораженных зонах; - при отдельных вариантах потери: фолликулярные пробки, белые перипилярные точки, политрихия и другие признаки

Первый вариант. При *компульсивной трихотилломании* (12 наблюдений) в клинической картине доминируют тактильные иллюзии. Последние сопряжены с восприятием на ощупь отдельных волосков как отличных от остальных – других («измененных», «неровных», «извитых», «жестких», «ослабленных»). Именно такие, субъективно воспринимаемые как «неправильные» волосы подвергаются избирательной аутодепиляции. При этом в части случаев компульсивное выдергивание реализуется по типу навязчивости повторного контроля – выдергивание отдельных волосяных стержней только после перепроверки (серии потягиваний с целью убедиться в «готовности подходящего волоса» к удалению). С аутоэкстракцией сопряжено свойственное компульсиям нарастание тревоги при попытках противостоять навязчивости. После совершения компульсивных действий (удаление волос) наблюдается чувство облегчения с редукцией тревожного аффекта. Вслед за этим возможно ритуальное избавление от извлеченных волос (помещаются в бумажную «обертку», сжигаются, проглатываются и т.п.).

Второй вариант. При *импульсивной трихотилломании* (6 наблюдений) экстракция волос реализуется в рамках расстройств импульс-контроля. При этом в качестве базисных телесных ощущений выступают интрузивные ощущения в виде «пронизывающего» кожу зуда с проекцией в основание волос (интрадермальная дизестезия), образно сравниваемых пациентами с «иглами», протыкающими кожу. На пике телесных ощущений возникает чувство раздражения, дисфории, редукция которых происходит вслед за актом аутоэкстракции. Последняя не избирательна (выдергивание волос происходит

группами – «клоками») и реализуется по типу генерализованного витального влечения, сравнимого с голодом или жаждой «непреодолимого импульса». Вслед за актом аутодеструкции зуд редуцируется, возникает ощущение внутреннего удовлетворения, удовольствия, «наслаждения». Это ощущение может пролонгироваться некоторыми больными за счет манипулирования, «игры» с извлеченными волосами, когда, они, например, используются для аутостимуляции (касание волосами губ) и/или постепенно обкусываются и проглатываются. Такая трихофагия (с проглатыванием волос или откусыванием их части, например, луковицы) чревата опасностью гастроинтестинальных осложнений – формированием трихобезоаров (синдром Рапунцель [63–65]).

Третий вариант. При *диссоциативной трихотилломании* (2 наблюдения), возникающей в отсутствие коэнестезиопатических феноменов (тактильных иллюзий, интрадермальной дизестезии), пациенты выдергивают волосы как бы незаметно для себя, будучи занятыми обыденными делами (чтение, просмотр телепередач и т.п.) либо находясь в состоянии кратковременной отрешенности от окружающего – «задумчивости», а иногда – в просоночном состоянии. При этом происходит разной степени отчуждение совершаемых «автоматически» патологических привычных действий (при разной глубине измененного состояния сознания) с последующей локализованной диссоциативной амнезией аутоагрессивного акта. Соответственно, «доказательствами» последней могут выступать лишь косвенные признаки: объективные сведения, полученные от родственников, обнаруживающих извлеченные волосы, следы крови, оча-

ги облысения и пр. В качестве дополнительного, хотя и косвенного подтверждения диссоциативной природы ТТМ могут выступать данные о диссоциативных реакциях, указания на которые имелись в анамнезе обеих обследованных пациенток, а также особенности патохарактерологической структуры, квалифицированной как истерошизоидная в одном наблюдении и шизотипическая – в другом.

Согласно собственным наблюдениям дерматологические клинические проявления ТТМ (характер облысения) обнаруживают некоторую зависимость от указанных психопатологических вариантов расстройства. Так, среди пациентов с локализованными очагами с более четкими очертаниями чаще встречался компульсивный подтип ТТМ (7 из 10 наблюдений), а среди пациентов с нечетко ограниченными участками диффузного разрежения волос – импульсивный (5 из 8 наблюдений).

Выявленная особенность может быть следствием предпочтительного поведенческого паттерна аутоэкстракции, хотя однозначно судить об этом можно будет лишь по результатам дальнейших исследований. Пациенты с компульсивной ТТМ осуществляли выдергивание преимущественно в привычных («излюбленных») местах, где менее заметно поредение, безболезненна экстракция и удобно ее проводить. Очаги облысения и/или разрежения при этом сфокусированы, как правило, локальны, в наибольшей степени напоминают таковые при гнездовой алопеции. При импульсивном же характере аутодепиляции в большей степени была характерна хаотичная неизбирательная экстракция (пациенты могут вырывать большое количество волос одновременно – «клоками»), как следствие – формирование более распространенных по площади, диффузных участков разрежения. (Каких-либо закономерностей кожного статуса при диссоциативном варианте ТТМ установить не удалось, что, вероятно, может быть связано с небольшим количеством наблюдений – 2 пациента.)

Применение дерматоскопической диагностики оказывает помощь при дифференциальной диагностике ТТМ с другими типами потери волос [66]. Значимых дерматоскопических различий между выделенными тремя психопатологическими вариантами ТТМ в настоящем исследовании не установлено.

Обсуждение и заключение

Представленные в настоящей публикации такие варианты ТТМ, как *компульсивный и импульсивный*, в значительной степени соотносятся с описаниями сфокусированной аутодепиляции [11]. Указанные варианты ТТМ аналогично компульсивным/импульсивным эксфолиациям и эксфоли-

рованным акне [26, 67] сопровождаются патологическими телесными ощущениями (тактильными иллюзиями и интрадермальной дизестезией соответственно). Кроме того, при компульсивной и импульсивной ТТМ определяются отчетливые эмоциональные нарушения – тревожные и дисфорические соответственно. Однако в представленных в литературе описаниях сфокусированной ТТМ кожные ощущения и различные негативные эмоциональные состояния рассматриваются, как правило, лишь как триггеры, запускающие ТТМ [7], и фактически исключаются из клинической картины симптомокомплекса, что, с нашей точки зрения, не оправдано, поскольку такие характеристики как раз могут быть положены в основу типологической дифференциации ТТМ собственно в пределах сфокусированной формы расстройства.

В свою очередь представленный в настоящей публикации такой вариант ТТМ, как *диссоциативный*, лишенный коэнестезиопатий и сопряженный с неосознаваемой или частично осознаваемой аутоэкстракцией, в значительной степени соотносится с описаниями *автоматической формы* ТТМ. Выделение этой формы расстройства представляется обоснованным, поскольку последняя закономерно обнаруживает значительные клинические, а также нейропсихологические отличия от компульсивной/импульсивной (сфокусированной) ТТМ. Хотя, по всей вероятности, в ряде случаев может наблюдаться перекрытие диссоциативного механизма аутоэкстракции с компульсивным/импульсивным, что также требует дальнейшего изучения в более крупных выборках.

Представленная здесь типология, с нашей точки зрения, является значимой как в плане дальнейших исследований нейробиологического и нейропсихологического субстрата ТТМ, так и подходов к терапии. В настоящее время в качестве предпочтительных при ТТМ рассматриваются такие психотерапевтические методики, как реверсивный тренинг (*habit reversal therapy*) – обратная реконструкция привычки или формирование контрнавья [68], а также диалектическая поведенческая психотерапия [69]. В качестве препаратов, предпочтительных для психофармакотерапии, выделяются кломипрамин, оланзапин, N-ацитилцистеин и дронабинол [70-73].

Эффективность терапии ТТМ далеко не всегда достаточна, а выборки терапевтических исследований невелики и (так же, как и нейробиологических, и нейропсихологических), по всей вероятности, отличаются клинической неоднородностью, что может влиять на результаты лечения. Соответственно, проблема дифференцированной терапии ТТМ, основанной на выделении различных

типов/форм расстройства, сохраняет высокую актуальность.

В завершении настоящей публикации необходимо обозначить некоторые ограничения настоящего исследования. Результаты последнего необходимо интерпретировать с определенной долей осторожности, как предварительные. Прежде всего, это связано с небольшой выборкой исследования, также не лишенной гетерогенности (например, в плане возраста обследованных, включавшего как детей, так подростков и взрослых, в том числе пожилых). Соответственно, необходима репликация обозначенных тенденций в более крупных исследованиях с использованием современных методик объективизации компульсивных, импульсивных и диссоциативных феноменов.

Литература

- Hallopeau T.H. *Trichotillomania*. 1889, Ref. Blaisdell, J.C.D. 1916, 34: 362.
- Смулевич А.Б., Львов А.Н. К проблеме классификации психических расстройств в дерматологии. *Психические расстройства в общей медицине*. 2008; 1: 22–25 [Smulevich A.B., Lvov A.N. To the problem of the classification of mental disorders in dermatology. *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine (Mental disorders in general medicine)*. 2008; 1: 22–25. In Russian].
- Tucker B.T., Woods D.W., Flessner C.A. et al. *The Skin Picking Impact Project: phenomenology, interference, and treatment utilization of pathological skin picking in a population-based sample*. *J. Anxiety Disord.* 2011 Jan; 25(1): 88–95. doi: 10.1016/j.janxdis.2010.08.007. Epub 2010 Aug 13.
- Muller S.A., Winkelmann R.K. *Trichotillomania. A clinicopathologic study of 24 cases*. *Arch. Dermatol.* 1972 Apr; 105(4): 535–540. doi:10.1001/archderm.105.4.535.
- Christenson G.A., Pyle R.L., Mitchell J.E. *Estimated lifetime prevalence of trichotillomania in college students*. *J. Clin. Psychiat.* 1991 Oct; 52(10): 415–417.
- Duke D.C., Bodzin D.K., Tavares P. et al. *The phenomenology of hairpulling in a community sample*. *J. Anxiety Disord.* 2009 Dec; 23(8): 1118–1125. doi: 10.1016/j.janxdis.2009.07.015.
- Grant J.E., Chamberlain S.R. *Trichotillomania*. *Am. J. Psychiat.* 2016 Sep 1; 173(9): 868–874. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15111432.
- Андрющенко А.В. Распространенность и структура психических расстройств в общей медицине. *Психические расстройства в общей медицине*. 2011; 1: 14–27 [Andryushchenko A.V. Prevalence and structure of mental disorders in general medicine. *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine (Mental disorders in general medicine)*. 2011; 1: 14–27. In Russian].
- Flessner C.A., Woods D.W. *Phenomenological characteristics, social problems, and the economic impact associated with chronic skin picking*. *Behav Modif.* 2006; 30(6): 944–963. doi: 10.1177/0145445506294083.
- Krooks J.A., Weatherall A.G., Holland P.J. *Review of epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of common primary psychiatric causes of cutaneous disease*. *J. Dermatol. Treat.* 2017 Nov 5: 1–10. doi: 10.1080/09546634.2017.1395389.
- Duke D.C., Keeley M.L., Geffken G.R., Storch E.A. *Trichotillomania: A current review*. *Clin. Psychol. Rev.* 2010 Mar; 30(2): 181–193. doi: 10.1016/j.cpr.2009.10.008.
- Siddiqui E.U., Naeem S.S., Naqvi H., Ahmed B. *Prevalence of body-focused repetitive behaviors in three large medical colleges of Karachi: a cross-sectional study*. *BMC Res Notes* 2012; 5: 614. doi: 10.1186/1756-0500-5-614.
- Schneider D., Janniger C.K. *Trichotillomania*. *Cutis*. 1994; 53: 289–290, 294. doi: 10.2340/00015555-0630.
- Keuthen N.J., Stein D.J., Christenson G.A. *Help for hair pullers: understanding and coping with trichotillomania*. Oakland, CA: New Harbinger Publications, 2001.
- Miltenberger R.G., Rapp J.T., Long E.S. *Characteristics of trichotillomania*. In: Woods D.W., Miltenberger R.G., editors. *Tic Disorders, Trichotillomania, and Other Repetitive Behavior Disorders*. New York: Springer; 2006. p.133–150.
- Woods D.W., Flessner C.A., Franklin M.E. et al. *The Trichotillomania Impact Project (TIP): exploring phenomenology, functional impairment, and treatment utilization*. *J. Clin. Psychiat.* 2006 Dec; 67(12): 1877–1888. doi: 10.4088/JCP.v67n1207.
- Lochner C., Seedat S., Stein D.J. *Chronic hair-pulling: phenomenology-based subtypes*. *J. Anxiety Disord.* 2010 Mar; 24(2): 196–202. doi: 10.1016/j.janxdis.2009.10.008.
- Odlaug B.L., Chamberlain S.R., Grant J.E. *Motor inhibition and cognitive flexibility in pathologic skin picking*. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2010 Feb 1; 34(1): 208–211 doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.11.008.
- King R.A., Zohar A.H., Ratzoni G. et al. *An epidemiological study of trichotillomania in Israeli adolescents*. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat.* 1995 Sep; 34(9): 1212–1215. doi: 10.1097/00004583-199509000-00019.
- Lewin A.B., Piacentini J., Flessner C.A. et al. *Depression, anxiety, and functional impairment in children with trichotillomania*. *Depress Anxiety* 2009; 26: 521–527. doi: 10.1002/da.20537.
- Альбанова В.И. Трихотилломания. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 5: 50–54 [Albanova V.I. Trichotillomania. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney (Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases)*. 2013; 5: 50–54. In Russian].
- Grant J.E., Chamberlain S.R. *Trichotillomania*. *Am. J. Psychiat.* 2016 Sep 1; 173(9): 868–874. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15111432.
- du Toit P.L., van Kradenburg J., Niehaus D.J., Stein D.J. *Characteristics and phenomenology of hair-pulling: an exploration of subtypes*. *Compr. Psychiat.* 2001; 42(3): 247–256. doi: 10.1053/comp.2001.23134.

24. Odlaug B.L., Kim S.W., Grant J.E. Quality of life and clinical severity in pathological skin picking and trichotillomania. *J. Anxiety. Disord.* 2010; 24(8): 823-829 doi: 10.1016/j.janxdis.2010.06.004.
25. Woods D.W., Flessner C.A., Franklin M.E. et al. Trichotillomania Learning Center-Scientific Advisory Board. The Trichotillomania Impact Project (TIP): exploring phenomenology, functional impairment, and treatment utilization. *J. Clin. Psychiat.* 2006 Dec; 67(12): 1877-1888. doi: 10.4088/JCP.v67n1207.
26. Смулевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. Под ред. акад. РАМН А. Б. Смулевича. М.: МЕДпресс-информ, 2011 [Smulevich AB *Psikhicheskiye rasstroystva v obshchey meditsine (Mental disorders in general medicine)*. М.: MEDpress-inform, 2011. In Russian].
27. Diefenbach G.J., Tolin D.F., Hannan S., Crocetto J., Worhunsky P. Trichotillomania: impact on psychosocial functioning and quality of life. *Behav Res. Ther.* 2005; 43: 869–884. doi: 10.1016/j.brat.2004.06.010.
28. Chamberlain S.R., Fineberg N.A., Blackwell A.D. et al. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am. J. Psychiat.* 2006 Jul; 163(7): 1282-1284. doi: 10.1176/appi.ajp.163.7.1282.
29. Chamberlain S.R., Odlaug B.L., Boulougouris V. et al. Trichotillomania: neurobiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009 Jun; 33(6): 831-842. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.02.002.
30. Odlaug B.L., Chamberlain S.R., Derbyshire K.L. et al. Impaired response inhibition and excess cortical thickness as candidate endophenotypes for trichotillomania. *J. Psychiatr. Res.* 2014 Dec; 59: 167-173 doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.08.010.
31. Stanley M.A., Hannay H.J., Breckenridge J.K. The neuropsychology of trichotillomania. *Anxiety Disord.* 1997 Sep-Oct; 11(5): 473-488. doi: 10.1016/S0887-6185(97)00024-8.
32. Bohne A., Keuthen N.J., Tuschen-Caffier B., Wilhelm S. Cognitive inhibition in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *Behav Res. Ther.* 2005 Jul; 43(7): 923-942. doi: 10.1016/j.brat.2004.06.014.
33. Bohne A., Savage C.R., Deckersbach T. et al. Visuospatial abilities, memory, and executive functioning in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2005 May; 27(4): 385-399. doi: 10.1080/13803390490520418.
34. Odlaug B.L., Chamberlain S.R., Schreiber L.R., Grant J.E. Where on the obsessive impulsive-compulsive spectrum does hair-pulling disorder belong? *Int. J. Psychiat. Clin. Pract.* 2013 Oct; 17(4): 279-285. doi: 10.3109/13651501.2013.828079.
35. Stein D.J., Coetzer R., Lee M. et al. Magnetic resonance brain imaging in women with obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Psychiat. Res.* 1997 Jul 4; 74(3): 177-182. doi: 10.1016/S0925-4927(97)00010-3.
36. Coetzer R., Stein D.J. Neuropsychological measures in women with obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Psychiat. Clin. Neurosci.* 1999 Jun; 53(3): 413-415. doi: 10.1046/j.1440-1819.1999.00565.x.
37. Chamberlain S.R., Fineberg N.A., Blackwell A.D. et al. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am. J. Psychiat.* 2006 Jul; 163(7): 1282-1284. doi: 10.1176/appi.ajp.163.7.1282.
38. Chamberlain S.R., Fineberg N.A., Blackwell A.D. et al. A neuropsychological comparison of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Neuropsychologia.* 2007 Mar 2; 45(4): 654-662. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.07.016.
39. Grant J.E., Odlaug B.L., Chamberlain S.R., Kim S.W. Dronabinol, a cannabinoid agonist, reduces hair pulling in trichotillomania: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 218: 493–502 874. doi: 10.1007/s00213-011-2347-8.
40. Keuthen N.J., Savage C.R., O'Sullivan R.L. et al. Neuropsychological functioning in trichotillomania. *Biol. Psychiat.* 1996 Apr 15; 39(8): 747-749. doi: 10.1016/0006-3223(95)00613-3.
41. Bohne A., Savage C.R., Deckersbach T. et al. Motor inhibition in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *J. Psychiat. Res.* 2008 Jan; 42(2): 141-150. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.11.008.
42. Rettew D.C., Cheslow D., Rapoport J. et al. Neuropsychological test performance in trichotillomania: A further link with obsessive-compulsive disorder. *J. Anxiety Disord.* 1991; 5(3): 225–235. doi: 10.1016/0887-6185(91)90003-C.
43. Grachev I.D. MRI-based morphometric topographic parcellation of human neocortex in trichotillomania. *Psychiat. Clin. Neurosci.* 1997 Oct; 51(5): 315-321. doi: 10.1111/j.1440-1819.1997.tb03205.x.
44. O'Sullivan R.L., Rauch S.L., Breiter H.C. et al. Reduced basal ganglia volumes in trichotillomania measured via morphometric magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiat.* 1997 Jul 1; 42(1): 39-45. doi: 10.1016/S0006-3223(96)00297-1.
45. Chamberlain S.R., Menzies L.A., Fineberg N.A. et al. Grey matter abnormalities in trichotillomania: morphometric magnetic resonance imaging study. *Br. J. Psychiat.* 2008 Sep; 193(3): 216-221. doi: 10.1192/bjp.bp.107.048314.
46. Hampshire A., Chamberlain S.R., Monti M.M. et al. The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *Neuroimage.* 2010 Apr 15; 50(3): 1313-1319. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.109.
47. White M., Shirer W., Molfino M. et al. Disordered reward processing and functional connectivity in trichotillomania: A pilot study. 2013 May 16; 47: 1264-1272 doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.01.
48. Roos A., Fouche J.P., Stein D.J. et al. White matter integrity in hair-pulling disorder (trichotillomania). *Psychiat. Res.* 2013 Mar 30; 211(3): 246-250. doi: 10.1016/j.pscychresns.2012.08.005.
49. Keuthen N.J., Makris N., Schlerf J.E. et al. Evidence for Reduced Cerebellar Volumes in Trichotillomania. *Biol. Psychiat.* 2007 Feb 1; 61(3): 374-381. Doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.013.
50. Chamberlain S.R., Hampshire A., Menzies L.A. et al. Reduced brain white matter integrity in trichotillomania: a

- diffusion tensor imaging study. *Arch. Gen. Psychiat.* 2010 Sep; 67(9): 965-971. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.109.
51. Christenson G.A., Mackenzie T.B. Trichotillomania. In: Hersen M, Ammerman R.T., editors. *Handbook of prescriptive treatment for adults*. New York: Plenum Press; 1994. p. 217–235.
52. Alexander J.R., Houghton D.C., Twohig M.P. et al. Factor analysis of the Milwaukee Inventory for Subtypes of Trichotillomania-Adult Version. *J. Obsessive Compuls Relat Disord.* 2016 Oct; 11: 31-38. doi: 10.1016/j.jocrd.2016.08.001.
53. Менделевич В.Д. Руководство по аддиктологии. Под ред. проф. В. Д. Менделевича. СПб.: Речь, 2007.—768 с.
54. Franklin M.E., Zangrabbe K., Benavides K.L. Trichotillomania and its treatment: a review and recommendations. *Expert. Rev. Neurother.* 2011 Aug; 11(8): 1165-1174. doi: 10.1586/ern.11.93.
55. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC. Available from: <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556>.
56. Christenson G.A., Mansueto C.S. Trichotillomania: descriptive characteristics and phenomenology. In: Stein D.J., Christianson G.A, Hollander E, editors. *Trichotillomania*. Washington, DC: Amer. Psychiat. Press, 1999, p. 1–4.
57. Flessner C.A., Woods D.W., Franklin M.E., Keuthen N.J., Piacentini J. Styles of pulling in youths with trichotillomania: exploring differences in symptom severity, phenomenology, and comorbid psychiatric symptoms. *Behav Res Ther.* 2008 Sep; 46(9): 1055-1061. doi: 10.1016/j.brat.2008.06.006.
58. Bottesi G., Cerea S., Razzetti E. et al. Investigation of the Phenomenological and Psychopathological Features of Trichotillomania in an Italian Sample. *Front Psychol.* 2016 Feb 25; 7: 256. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00256.
59. Гаджигороева А.Г. Клиническая трихология. М.: Практическая медицина, 2014: с. 131-6 [Gadzhigoroyeva A.G. *Clinical Trichology*. М.: *Prakticheskaya Meditsina (Practical medicine)*. 2014: p.131-6. In Russian].
60. Inui S. Trichoscopy for common hair loss diseases: algorithmic method for diagnosis. *J. Dermatol.* 2011 Jan; 38(1): 71-75. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01119.x.
61. Abraham L.S., Torres F.N., Azulay-Abulafia L. Dermoscopic clues to distinguish trichotillomania from patchy alopecia areata. *An. Bras. Dermatol.* 2010 Sep-Oct; 85(5): 723-726. doi:10.1590/S0365-05962010000500022.
62. Rudnicka L., Olszewska M., Rakowska A. *Atlas of trichoscopy: Dermoscopy in hair and scalp disease*. London: Springer; 2012.
63. Harth W., Blume-Peytavi U. Psychotrichology: psychosomatic aspects of hair diseases. *Dtsch Dermatol. Ges.* 2013 Feb; 11(2): 125-135. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.08034.x.
64. Gockel I., Gaedertz C., Hain H.J. et al. [The Rapunzel syndrome: rare manifestation of a trichobezoar of the upper gastrointestinal tract] [Article in German] *Chirurg.* 2003 Aug; 74(8): 753-756. doi: 10.1007/s00104-003-0680-0.
65. Lalith S., Gopalakrishnan K.L., Plangovan G., Jayajothi A. Rapunzel Syndrome. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017 Sep; 11(9): TD01-TD02. doi: 10.7860/JCDR/2017/28593.10594.
66. Романова Ю.Ю. Особенности диагностики аутодеструктивной патологии волос. *Врач.* 2017; 12: 55-60 [Romanova Y.Y. Diagnostic features of hair self-destructive diseases. *Vrach. (Doctor)*. 2017; 12: 55-60. In Russian].
67. Романов Д.В. Психические расстройства, реализующиеся в пространстве кожного покрова (обзор литературы). Часть I. Психические расстройства в общей медицине. 2014; 1: 37-45.
68. Azrin N.H., Nunn R.G. Habit-reversal: a method of eliminating nervous habits and tics. *Behav. Res. Ther.* 1973 Nov; 11(4): 619-628. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(73\)90119-8](https://doi.org/10.1016/0005-7967(73)90119-8).
69. Rehm I.C., Nedeljkovic M., Thomas A., Moulding R. The role of cognitions and beliefs in trichotillomania: A qualitative study using interpretative phenomenological analysis. *Behaviour Change*, 2015; 32(4): 209-230. doi 10.1017/bec.2015.11.
70. Grant J.E., Odlaug B.L., Kim S.W. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Gen. Psychiat.* 2009; 66: 756–763 doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.60.
71. Van Ameringen M., Mancini C., Patterson B. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine in the treatment of trichotillomania. *J. Clin. Psychiat.* 2010; 71: 1336–1343. doi: 10.4088/JCP.09m05114gre.
72. Grant J.E., Odlaug B.L., Chamberlain S.R., Kim S.W. Dronabinol, a cannabinoid agonist, reduces hair pulling in trichotillomania: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 218: 493–502. doi: 10.1007/s00213-011-2347-8.
73. Rothbart R., Amos T., Siegfried N., Ipser J.C. et al. *Pharmacotherapy for trichotillomania*. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 11: CD007662. doi: 10.1002/14651858.CD007662.pub2.

Дистанционное обучение как средство реализации информационно-коммуникационных технологий в системе непрерывного медицинского образования

Е.В. Соколовский, Т.В. Красносельских, И.В. Тельнюк, Е.Б. Манашева
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

Distance education as a means of implementing information and communication technologies in the system of continuing medical education

E. V. Sokolovskiy, T. V. Krasnoselskikh, I. V. Telnyuk, E. B. Manasheva
The First St. Petersburg State University n.a. Acad. I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

Аннотация

Объект исследования. Технология обучения врачей в системе непрерывного медицинского образования (НМО) с использованием системы дистанционного обучения и других информационно-коммуникационных технологий. Предметом исследования является возможность оптимизации системы обучения врачей в системе НМО, а также изучение наиболее эффективных форм обучения различных возрастных групп и специальностей с учетом предыдущего положительного опыта усовершенствования квалификации врачей. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе лечебно-профилактических учреждений различного профиля и форм собственности. Применялись методы анкетирования и опроса респондентов в режиме реального времени. Было опрошено 216 человек. Выборку исследования составили респонденты в возрасте от 22 до 70 лет (средний возраст составил $42,6 \pm 11,3$ года), все опрошенные были с высшим медицинским образованием. **Результаты исследования.** Представлены результаты исследования наиболее эффективных форм обучения в системе НМО представителями различных возрастных групп и медицинских специальностей. По результатам анкетирования сделаны выводы об отношении респондентов к возможности и необходимости внедрения дистанционного обучения в систему последипломного медицинского образования. Освещены возможные трудности социального и экономического характера и пути их решения. **Выводы.** Оптимальным решением будет сохранение предыдущей схемы пятилетних циклов, с внесением данных сертификата в единую электронную базу Министерства здравоохранения образовательными организациями и постепенным внедрением нового дистанционного формата. Это позволит апробировать и отработать систему на тех, кто готов и хочет получать дистанционное образование, при этом сохранив возможность подтверждать свою квалификацию традиционными методами специалистам, имеющим огромный клинический опыт.

Ключевые слова: непрерывное медицинское образование, анкетирование, дистанционное обучение, готовность к обучению, повышение квалификации врачей.

Abstract

The object of study. Learning technology of doctors in the CME system with the help of distance education and other information and communication technologies. The subject matter is the possibility to optimize medical education system in the system of CME, as well as explore the most effective modes of study, different age groups and specialties, taking into account the previous positive experience of refresher trainings. **Material and methods.** The study was conducted in medical institutions of various profiles and forms of ownership. We used the methods of questionnaire and real time survey. Interviewed 216 people. Those were respondents aged 22 to 70 years (average age amounted to 42.6 ± 11.3 years), all respondents had graduate medical education. **The results of the study.** We published study results concerning the most effective training forms in the continuing medical education (CME) system based on respondents' opinions of various age groups and medical specialties. According to the survey results, we drew a conclusion about respondents' attitude to the possibility and necessity of distance education introduction in the system of postgraduate medical education. The article highlights possible social and economic difficulties and their roadmaps. **Conclusions.** The best solution will be to maintain the previous five-year cycle, with the introduction of the educational institutions certificate data in a unified electronic database of the Ministry of health and the gradual implementation of a new remote format. This will allow us to test and fine-tune the system with those who are ready and willing to learn distantly, while remaining for doctors with vast clinical experience the ability to prove their qualifications by traditional methods.

Key words: continuing medical education, questionnaire, remote education, readiness for learning, refresher trainings.

Современная медицина — одна из самых динамично развивающихся и высокотехнологичных отраслей современной науки. Это обуславливает необходимость постоянного повышения уровня квалификации медицинских специалистов, совершенствования их навыков профессиональной деятельности независимо от возраста, специализации и опыта работы [1]. Только такой подход позволит создать современную и качественную систему оказания медицинской помощи гражданам. В этой связи возникает объективный вопрос: каким же образом обеспечить необходимый уровень подготовки кадров системы здравоохранения [2].

В настоящее время изменения в современном образовании, в том числе и медицинском, с учетом новых информационно-коммуникационных технологий привели к целой индустрии образовательных услуг, объединенных под общим названием «дистанционная образовательная модель» (ДОМ) [3]. В сфере здравоохранения постдипломная ДОМ представлена системой непрерывного медицинского образования (НМО), внедренной в практику и начавшей свою работу в нашей стране с января 2016 г. Прежде чем говорить о данной модели образования, необходимо окончательно определиться со смыслом и трактовкой понятия «непрерывное медицинское образование».

НМО — развитие или повышение уровня знаний, приобретение новых навыков, совершенствование профессиональной деятельности и создание связей, которые врач использует для оказания медицинских услуг больным и обществу, а также помощи коллегам (Американская медицинская ассоциация, 2007; Аккредитационный совет по непрерывному образованию, 2007). В России НМО — образование медицинских и фармацевтических работников, которое начинается после получения специальности и продолжается непрерывно, в течение всей жизни. В терминах существующей нормативно-правовой базы — это дополнительное профессиональное образование (вид образования, направленный на всестороннее удовлетворение образовательных потребностей граждан, общества и государства в интеллектуальном, нравственном, физическом и/или профессиональном совершенствовании, который не сопровождается повышением уровня образования [4]), которое осуществляется посредством реализации программ повышения квалификации и переподготовки [5].

НМО отличает непрерывность, использование инновационных технологий (дистанционных, электронных, симуляционных), а также персонализированность, что обеспечивает получение знаний, умений, навыков и компетенций, соответствующих потребностям специалистов. Дис-

танционная образовательная модель отличается от традиционных такими параметрами, как гибкость, экономическая эффективность, технологичность и самостоятельность действий обучающихся [3]. В ходе исследования нами были сформулированы цели: проанализировать современные подходы обучения в медицинском вузе с использованием дистанционного образования и информационно-коммуникационных технологий; описать представления и отношения участников системы непрерывного медицинского образования к внедрению дистанционных форм и методов обучения в качестве замещающих традиционные подходы образования.

Объектом исследования является технология обучения врачей в системе НМО с использованием системы дистанционного обучения и других информационно-коммуникационных технологий. Предметом исследования является возможность оптимизации системы обучения врачей в системе НМО, а также изучение наиболее эффективных форм обучения различных возрастных групп и специальностей с учетом предыдущего положительного опыта усовершенствования квалификации врачей.

В ходе исследования нами были поставлены следующие задачи:

1. Охарактеризовать этапы становления дистанционного образования в мире и в РФ.
2. Провести обзор нормативно-правовой базы, существующей в настоящее время, для внедрения системы дистанционного обучения в систему медицинского образования.
3. Исследовать и описать представления респондентов о понятии дистанционного обучения в целом.
4. Определить отношение опрошенных к дистанционному обучению в системе постдипломного медицинского образования; выяснить представления респондентов об эффективности данного формата обучения.

Исследование проводилось на базе лечебно-профилактических учреждений различного профиля и форм собственности. Применялись методы анкетирования и опроса респондентов в режиме реального времени. Перед началом работы были выдвинуты гипотезы о том, что переход с предыдущего формата последипломного медицинского образования (циклы повышения квалификации один раз в пять лет) в новый формат дистанционного образования в системе НМО не будет легким и безболезненным; если при проектировании и организации образовательного процесса введения новой системы НМО выявить и учесть положительный опыт предыдущей системы (предыдущих лет), осо-

бенности обучения различных возрастных групп и специализацию врачей, то данная система может стать эффективным средством повышения квалификации. При реализации данной системы могут возникнуть следующие трудности: неготовность врачей к внедрению дистанционного подхода к обучению, отсутствие ясных представлений о системе ДО, негативное восприятие перемен, нежелание / невозможность самостоятельно активно получать (обновлять) знания.

В исследовании приняли участие врачи различных возрастных групп и специальностей, с различным опытом работы в системе здравоохранения государственной и частной форм. Респондентам была предложена анкета, состоящая из 17 вопросов, из них 9 были закрытые, 8 – полузакрытые.

В анкету были включены общие вопросы: возраст, медицинская специализация, опыт и место работы в сфере здравоохранения, навыки пользования компьютером и Интернетом, а также вопросы, касающиеся системы НМО. Респондентов спрашивали о доступности и эффективности дистанционного образования. Часть вопросов были нацелены на определение плюсов и минусов обучения в системе НМО, его особенностей. Кроме этого, респондентам предлагалось определить наиболее предпочтительные для себя формы дистанционного обучения, оценить эффективность своего личного опыта дистанционного образования, сравнить качество очного и дистанционного образования. Математическая обработка результатов проводилась в Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 24.

Было опрошено 216 человек. Выборку исследования составили респонденты в возрасте от 22 до 70 лет (средний возраст составил $42,6 \pm 11,3$ года), все опрошенные были с высшим медицинским образованием. Среди опрошенных были врачи различных специальностей: хирургического профиля (акушеры-гинекологи, урологи и хирург) – 65,7%; терапевтического профиля (дерматовенерологи, ревматологи, врачи клинической и лабораторной диагностики) – 34,3%. Стаж работы специалистов варьировался: до 5 лет – 19,4 % опрошенных, 6 – 10 лет – 15,3%, 11 – 20 лет – 32,2%, 21 – 30 лет – 18,05%, более 30 лет – 14,8%. Следует отметить, что среди участников опроса большинство врачей работают в государственных учреждениях системы здравоохранения – 63,4% либо совмещают работу в государственных и частных структурах – 14,4 %. Доля трудоустроенных только в частные медицинские организации составляла 20,8 %.

Отвечая на вопрос «Что такое дистанционное обучение?», 9,3 % опрошенных считают такую форму образования идентичной заочному обучению. Абсолютное большинство (87%) определи-

ли понятие «дистанционное обучение» как взаимодействие преподавателя и обучающихся на расстоянии, отражающее все присущие учебному процессу компоненты и реализуемое специфическими средствами, предусматривающими интерактивность; 0,93 % не смогли определиться с сутью данного понятия. В целом, аудитория респондентов разделилась на две группы: первая - имеющая опыт дистанционного обучения по своей специальности (46,3%), из них 33,3% оценивают опыт положительно, а 13% - отрицательно; вторая - без опыта дистанционного обучения (52,3 %), из них 36,6%, не имея опыта, считают это удобным, 12,96% - малопродуктивным и 2,8% не имеют опыта дистанционного образования, так как нет технической возможности («нет ПК или Интернета дома»).

Что касается качества получаемых знаний, 61,1% считают очное обучение более качественным, 34,7 % придерживаются мнения, что форма обучения не влияет на качество получаемых знаний, и только 0,93 % считают дистанционное обучение более качественным. При этом на вопрос о предпочтениях в получении НМО за дистанционное обучение высказались 57,87% опрошенных, за очное обучение – 39,81%, за обе формы обучения – 0,46% и готовы заниматься самообразованием 0,46%.

Таким образом, существует неопределенность среди опрошенных, которые противоречат сами себе: считают очное обучение более качественным, но при этом отдают предпочтение дистанционной модели образования.

Большинство опрошенных, отмечая свои возможности участия в системе дистанционного обучения НМО, готовы заниматься этим на работе – 87,04 %, но практически все респонденты делают сноску на постоянную нехватку времени для выполнения своих прямых должностных обязанностей и понимают, что вряд ли смогут заниматься в системе НМО на рабочем месте. Лишь 8,33 % готовы заниматься дистанционным образованием дома. 2,3% отмечают присутствие технических сложностей в освоении данной системы.

Данные анкетирования показали, что 91,2 % опрошенных врачей знакомы с принципами и подходами новой системы НМО, но лишь 28,7 % из них уверены, что знакомы со всеми ее особенностями. 8,3% опрошенных не имеют представления об этой модели.

В то же время в ходе анкетирования выяснилось: чуть более трети опрошенных (34,3 %) личный кабинет в системе НМО не завели, участие не начали. Возникает вопрос: абсолютное большинство (91,2%) знакомо с системой НМО, но треть

респондентов самостоятельно и непосредственно в этой системе не работала.

Каким же образом опрошенные познакомились с принципами и подходами системы? Вероятней всего, часть респондентов информирована средствами массовой информации, знакомыми и коллегами об основных принципах и подходах дистанционного обучения, но это не их личное мнение и опыт, а взгляды, навязанные СМИ и субъективными впечатлениями других людей. Таким образом, их мнение при непосредственном знакомстве с данной системой может измениться в лучшую сторону, однако возможно и негативное впечатление при личном опыте работы в НМО. Среди опрошенных 65,3 % завели личный кабинет в системе НМО, из них 37,5 % уже начали работать в программе; 15,7% респондентов завели личный кабинет в системе НМО и на этом пока ограничили свое участие; 12,03% создали личный кабинет, но для полноценной и качественной работы им требуется разъяснение некоторых моментов.

Основа дистанционной модели - активное использование современных информационных и коммуникационных технологий. Это предполагает прежде всего умение пользоваться компьютером, использовать современные информационные и телекоммуникационные средства связи, на основе которых и осуществляется интерактивное взаимодействие между обучаемым и преподавателем. В ходе опроса было установлено, что 68,1% респондентов при субъективной самооценке утверждают, что не испытывают затруднений при работе с компьютером (ПК) и в сети Интернета; 30,6% опрошенных утверждают, что владеют основными базовыми навыками при работе с компьютером и Интернетом, но при повышении сложности задач им требуется помощь более опытных коллег или пользователей ПК, и только один человек ответил, что не владеет ПК совсем. Часть опрошенных (0,9%) не ответила на этот вопрос.

Следует отметить, что при дальнейшем анкетировании часть респондентов (49,1%) при ответе на вопрос о том, какие факторы препятствуют использованию дистанционных образовательных технологий в системе НМО, в качестве основных проблем выделили недостаточный уровень владения средствами информационных и коммуникационных технологий и недостаточное техническое оснащение, а 22,7% из этой группы ссылаются также на низкую мотивацию к обучению. В целом же отсутствие самоорганизации и низкая мотивация к обучению являются основной проблемой для внедрения системы НМО для 36,6% опрошенных. Для 10,2% опрошенных отсутствие психологической готовности у обучающихся и, вероятней все-

го, у преподавателей – основной фактор, препятствующий внедрению дистанционных методов обучения. Для 4% респондентов основной проблемой явилась «нехватка времени».

Что касается непосредственной организации процесса дистанционного обучения в системе НМО, то 94,9% опрошенных готовы воспринимать учебный материал курса в формате видеолекций, презентаций, текстов, иллюстраций и др., по результатам изученного материала выполнять контрольные тесты и решать ситуационные задачи с целью контроля за качеством освоения знаний. 4,6% высказались за систему контроля в форме тестов и ситуационных задач, но не сообщили о своих предпочтениях относительно форм восприятия материала.

Несмотря на все спорные вопросы о «за» и «против» дистанционной модели обучения, большинство респондентов видят преимущества в системе НМО: 26,39% считают, что обучающийся не ограничен временными рамками, из них 9,72% также отмечают, что самостоятельная работа - это более «прочные» и качественные знания. 41,2% ко всему вышеперечисленному добавляют свободный режим занятий как одно из основных преимуществ системы НМО. 24,54% расценивают как достоинство отсутствие посторонних людей и как следствие необходимости подстраиваться и сравнивать себя с ними в процессе обучения. Только 3,24% считают, что у данной модели образования нет преимуществ, и 4,63% воздержались при ответе на этот вопрос. В то же время при опросе по поводу недостатков данной модели в качестве основного было выделено отсутствие личного контакта обучающегося с преподавателем в процессе обучения – 98,15% опрошенных. Кроме того, из них 16,2% сетовали на невозможность самостоятельно рассчитать необходимый временной интервал на выполнение заданий и как следствие затраты слишком большого количества времени на занятия. 36,11% к большим затратам по времени прибавили отсутствие самодисциплины, причем 9,72% из них также смущают вопросы, связанные с техническими проблемами во время обучения; 11,57% выделили технические проблемы в качестве одних из основных.

Таким образом, как видно из опроса, однозначного мнения по данным вопросам не существует. Практически всем респондентам при реализации данной модели образования не хватает личного контакта с преподавателем, возможности прямого общения, диалога, возможности задавать интересующие вопросы в процессе курса обучения – всего того, к чему привыкли обучающиеся при классическом подходе к методике преподавания.

Еще один из основных вопросов, волнующих всех участников системы НМО: как и каким образом будет финансироваться данная схема образования. 68,52% убеждены, что участие в системе НМО должно быть бесплатным. При этом возникает вопрос, кто будет ее оплачивать. Вероятно, респонденты считают, что финансирование возможно из средств федерального и /или регионального бюджетов, фонда ОМС или других источников. Но в условиях современной реальности все прекрасно понимают, что такой ход событий маловероятен. 12,96% готовы разделить затраты по обучению совместно с работодателем; 4,63% считают, что затраты по обучению должен полностью оплатить работодатель, и только 6,02% готовы оплачивать образование самостоятельно, но с оговоркой, что образование должно быть полезным и качественным. 6,48% констатировали отсутствие возможности оплачивать обучение самостоятельно. Таким образом, 86,11 % опрошенных не готовы самостоятельно оплачивать свое обучение. Вопрос финансирования остается открытым.

На сайте <http://edu.rosminzdrav.ru> имеется следующая информация об оплате обучения специалистов по дополнительным профессиональным программам повышения квалификации, в том числе по программам непрерывного образования, в организациях, осуществляющих образовательную деятельность. Оплата может проводиться как за счет средств федерального бюджета, так и на договорной основе, в том числе с применением образовательного сертификата за счет средств нормативного страхового запаса территориального фонда обязательного медицинского страхования. Таким образом, официальные органы не отвечают однозначно на вопрос о финансировании обучения в системе непрерывного медицинского образования. Следует обратить внимание на то, что финансирование за счет средств фармакологических фирм и их представителей не представляется возможным, так как является нарушением закона. Проведенное нами исследование показало неоднозначное отношение медицинской общественности разного возраста к внедрению дистанционного электронного обучения в систему последипломного медицинского образования. В целом, опрошенные разделились на более молодых, технологически продвинутых и имеющих опыт обучения и работы в Интернете и других электронных форматах, и более консервативных, опирающихся на привычку, осязаемый результат, который уже играет в их жизни определенную роль. Факторы, привлекающие людей к обучению в системе НМО, - территориальная доступность или возможность обучаться вне стен учебных заведений, самостоятельное пла-

нирование и распределение времени на обучение нравится всем, даже скептикам, считающим, что электронный формат вредит качеству образования. Респонденты с положительным опытом дистанционного образования отмечают перспективу НМО в возможности самому организовывать свое время и обучаться в индивидуальном темпе, выбирать тематику обучения. Несмотря на разные представления о плюсах и минусах дистанционного образования в различных группах, всем не хватает личного общения с педагогом, нехватку которого обозначили абсолютное большинство респондентов. Еще одним важным вопросом, на который пока нет однозначного ответа, является финансирование данной формы образования специалистов. Большинство опрошенных не готовы и не хотят самостоятельно оплачивать свое образование.

Представленные результаты отражают отношение непосредственных участников к внедрению системы НМО. Большинство смотрит с опасением на данный формат обучения, считая очную форму более продуктивной и привычной. Можно предположить, что негативное восприятие системы НМО связано с отсутствием привычного формата обучения. Однако нельзя не учитывать особенностей менталитета наших сограждан, большинство из которых согласилось с тем, что им недостаточно самодисциплины и мотивации для обучения в дистанционном формате. Это может явиться одной из основных причин недостаточного качества образования и послужить предпосылкой для различных махинаций при заполнении дистанционных форм контроля и участия в различных форумах и конференциях. Также возникают трудности с технической стороной вопроса. Большинство респондентов считают себя уверенными пользователями персонального компьютера и Интернета, но при этом не уверены в том, что справятся с поставленными задачами в системе НМО.

Следует отметить, что не все респонденты отличают дистанционное обучение от заочного, не до конца понимая, что при дистанционной форме обеспечивается систематическая и эффективная интерактивность. Дистанционное обучение строится в соответствии с теми же целями и содержанием, что и очное обучение, но формы подачи материала и формы взаимодействия преподавателя и учащихся между собой различны. Дидактические принципы организации дистанционного обучения (принципы научности, системности и систематичности, активности, принципы развивающего обучения, наглядности, дифференциации и индивидуализации обучения и пр.) те же, что и в очном обучении, но отлична их реализация, которая обусловлена спецификой новой формы обучения, воз-

возможностями информационной среды Интернет, ее услугами. Таким образом, с одной стороны, дистанционное обучение следует рассматривать в общей системе непрерывного образования, предполагая при этом преемственность отдельных ее звеньев, с другой – дистанционное обучение необходимо различать и как процесс.

Таким образом, учитывая все вышеперечисленное, можно предположить, что переход с предыдущего формата последипломного медицинского образования (циклы повышения квалификации один раз в пять лет) в новый формат дистанционного образования в системе НМО не будет легким и безболезненным. Вероятно, наибольшие трудности возникнут у старшей возрастной категории с большим медицинским стажем и опытом, что делает их незаменимыми и ценными кадрами, но в большинстве своем имеющих трудности в работе с компьютером и интернетом. Кроме того, остается открытым вопрос о материальных и временных ресурсах, техническом обеспечении. За чей счет и в какое время врач должен будет обучаться в системе НМО? Однозначных ответов на эти вопросы нет.

На наш взгляд, оптимальным решением будет сохранение предыдущей схемы пятилетних циклов, с внесением данных сертификата в единую электронную базу министерства здравоохранения образовательными организациями и постепенным внедрением нового дистанционного формата. Это позволит апробировать и отработать систему на тех, кто готов и хочет получать дистанционное образование, при этом сохранив возможность подтверждать свою квалификацию традиционными методами специалистами, имеющим огромный клинический опыт.

Литература

1. Тельнюк И.В. Актуальность и приоритетные направления развития образовательной среды профессиональной подготовки преподавателей-медиков в условиях информатизации: Сборник «Традиции и инновации в образовательном пространстве России», ХМАО-ЮГРА, НВГУ.

Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции. Отв. ред. М.В. Худжина. Нижневартовск, 2015. 89-92 [Telnyuk I. V. Relevance and priority directions of development of the educational environment of professional training of teachers-doctors in the conditions of Informatization / Collection «Traditions and innovations in the educational space of Russia», ХМАО-УУГРА, NUGU. Proceedings of the IV all-Russian scientific-practical conference. Resp. edited by M. V. Judina. Nizhnevartovsk, 2015. 89-92].

2. Тельнюк И.В., Худик В.А. Формирование готовности к применению педагогических технологий в лечебно-педагогической деятельности у аспирантов медицинского вуза. *Преподаватель 21 век.* 2016; 4 (1): 220-228 [The Telnyuk I.V., Hudik V.A. Formation of readiness to use of educational technology in therapeutic and educational activities in postgraduate medical students. *Teacher 21.* 2016; 4 (1): 220-228].

3. Прокопенко Ю.А., Бакшеева Л.М. Потребности студентов в дистанционной модели образования. *Социологические исследования.* 2007; 3: 68-73 [Prokopenko Y.A., Baksheeva L.M. the needs of students in distance education models. *Sociological research.* 2007; 3: 68-73].

4. Проект федерального закона «Об образовании в Российской Федерации», постоянная ссылка: <http://минобрнауки.рф/документы/1249> [The draft Federal law «On education in Russian Federation», Permalink: <http://минобрнауки.рф/документы/1249>].

5. Проект концепции развития непрерывного медицинского образования (НМО) с участием профессиональных медицинских организаций в РФ [The draft concept of development of continuous medical education (CME) involving professional medical organizations in the Russian Federation].

Для корреспонденции/Corresponding author
Соколовский Евгений Владиславович / Sokolowski Eugenii
s40@mail.ru

Некоторые формы нарушения микробиоценоза кишечника: диагностика, лечебные подходы

О.Н. Минушкин, Т.В. Топчий

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Some forms of disturbance of intestinal microbiocenosis: diagnosis, treatment approaches

O.N. Minushkin, T.V. Topchiy

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs. Moscow, Russia

Аннотация

Изучено 78 больных, страдавших патологией поджелудочной железы. Часть из них имела внешнесекреторную недостаточность. Больные были разделены на четыре группы, которые получали разную терапию: 1-я группа – Эрмиталь и Бактистатин, 2-я – Эрмиталь, 3-я и 4-я группы имели внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы и получали Бактистатин и Эрмиталь. 5-я группа, «контрольная», включала больных с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), была подобрана ретроспективно и не получала лечения. Сочетанное использование ферментных препаратов и метабиотика Бактистатина эффективно в купировании СИБР, позволяет сократить сроки лечения и уменьшить дозы ферментных препаратов при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Ключевые слова: микробиота, синдром избыточного бактериального роста, хронический панкреатит, метабиотики, ферментные препараты.

Abstract

78 patients with pancreatic pathology were studied. Some of them had an exocrine insufficiency. Patients were divided into four groups who received different therapies: the first group - Hermital and Bactistatin; The 2nd Hermitage, the 3rd and 4th groups had exocrine insufficiency of the pancreas and received Bactistatin and Hermitage. The 5th "control" group had a syndrome of excessive bacterial growth (SEBG) and was retrospectively selected and not treated. Combined use of enzyme preparations and metabiotic "Bactistatin" is effective in stopping SEBG, it allows reducing the treatment time and reducing the doses of enzyme preparations for exocrine pancreatic insufficiency.

Key words: microbiota, syndrome of excessive bacterial growth, chronic pancreatitis, metabiotics, enzyme preparations

Микробиота желудочно-кишечного тракта представляет собой биологическое сообщество, включающее около 10^{14} бактерий. Это сообщество рассматривают как отдельный орган (микробиом), участвующий в метаболических, иммунологических и пищеварительных процессах, влияющих на состояние не только пищеварительного тракта, но и других органов и организма в целом. Часть микробной флоры, занимающей желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), составляет 60% всей микробиоты организма, в том числе в тонкой кишке содержится 10^{3-5} в 1 мл, в толстой кишке – 10^{11-12} в 1 г кала [1].

В любом микробиоценозе, в том числе кишечном, всегда имеются постоянно обитающие виды бактерий - главная микробиота, составляющая 90%, факультативная (добавочная) - 10% и транзиторная (случайная) - 0,01% [2,3].

Рассматривая микрофлору кишечника, следует помнить три важных положения:

1. Масса микрофлоры у взрослого человека составляет более 2,5 кг, численность – 10^{14} КОЕ. С учетом новых данных, полученных при исследовании микрофлоры различных биотопов ЖКТ с помощью молекулярно-генетических методов, общий геном бактерий ЖКТ насчитывает 600 000 генов, что в 24 раза превышает размер генома человека [4].

2. Пристеночная и просветная микрофлора включает 395 филогенетически обособленных групп микроорганизмов, из которых 244 являются абсолютно новыми. При этом 80% новых таксонов, выявленных при молекулярно-генетическом исследовании, относятся к некультивируемым микроорганизмам. Большинство из предполагаемых новых флотипов микроорганизмов являются представителями родов Firmicutes и Bacteroides. Общее количество видов

приближается к 1500. К основным видам (в клинико-функциональном отношении) относят бифидобактерии, семейство бактероидов, которые определяются с трудом и чаще не изучаются) [4, 5].

3. Отношение анаэробов/ аэробов постоянно – 10 : 1 (бифидобактерии, бактероиды, лактобациллы, фузобактерии, эубактерии, вейлонеллы, пептострептококки, клостридии) и изменяется в зависимости от биотопа [4]. В кишке это достигается благодаря особой зоне в предэпителиальной области, в которой поддерживается отрицательный потенциал [6]. Кислород и его токсические метаболиты в этой зоне отсутствуют. Этим же достигается этажность расселения различных видов бактерий (в непосредственном контакте с эпителиоцитами находятся строгие анаэробы, далее – факультативные анаэробы, еще выше – аэробы [6]. Совокупность функций, присущих живущим в толстой кишке ассоциациям, представлена в табл. 1.

До тех пор пока поддерживается нормальный состав микрофлоры и сохраняется ее нормальная функ-

циональная активность – поддерживается гомеостаз организма. Под влиянием различных факторов это равновесие может быть нарушено, и тогда формируется ситуация, которая в клинике обозначается как дисбактериоз.

Термин «дисбактериоз» был введен А. Nissle в 1916 г. и обозначал изменения, касающиеся только кишечной палочки [7]. В 1972 г. А.М. Уголев так определяет дисбактериоз: «это изменения качественного и количественного состава бактериальной флоры кишечника, возникающие под влиянием различных факторов: характера питания, изменения перистальтики кишечника, возраста, воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, изменения физико-химических условий жизнедеятельности бактерий, тяжелых заболеваний, оперативных вмешательств, длительного пребывания в зонах тяжелого обитания, нарушения пищеварения с попаданием питательных веществ в среду микробного обитания». Вторым важным компонентом этого определения является стойкий характер возникших

Таблица 1

**Локальные и системные функции микробиоты кишечника
(по В. Н. Бабин и др., 1998 г.)**

Эффект
Трофические и энергетические функции – тепловое обеспечение организма
Энергообеспечение эпителия
Регулирование перистальтики кишечника
Участие в регуляции, дифференцировке и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных
Поддержание ионного гомеостаза организма
Детоксикация и выделение эндо- и экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений
Образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров
Стимуляция иммунной системы
Стимуляция местного иммунитета, образование иммуноглобулинов
Обеспечение цитопротекции
Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам)
Ингибирование роста патогенов
Ингибирование адгезии патогенов к эпителию
Перехват и выведение вирусов
Поддержание физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны
Поставка субстратов глюконеогенеза
Поставка субстратов липогенеза
Участие в метаболизме белков
Участие в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул
Хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов
Регуляция газового состава полостей
Синтез и поставка организму витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.

изменений микробиоценоза и нарушение механизма аутостабилизации.

И наконец, в 1999 г. О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская и А.В. Дубинин предложили рассматривать дисбактериоз как изменения микробиоценозов различных биотопов человека, выражающиеся в нарушении инфраструктурного отношения анаэробы/аэробы, популяционных изменениях численности и состава микробиотных видов (транслокации), или изменения их метаболической активности, являющиеся механизмом различных патологических состояний [7].

Обобщая вводную часть настоящего сообщения, следует признать, что состояние кишечной флоры – как количественное, качественное, так и ее функциональная компонента, являются важным для гомеостаза организма. Дисбактериоз как явление, утратившее способность к ауторегуляции, нарушает гомеостаз, поддерживает течение хронических заболеваний и способствует развитию (хронизации) новых патологий.

В последние годы (сначала в зарубежной литературе, а затем в отечественной) появилось новое понятие – «синдром избыточного бактериального роста» тонкой кишки – СИБР, который определяется как «патологическое состояние, в основе которого лежит обсеменение проксимального либо дистального отдела, либо всей

кишки свыше 10^4 КОЕ в 1 мл кишечного содержимого за счет:

- условно-патогенной флоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ или верхних дыхательных путей;

- ретроградной транслокации условно-патогенных представителей микробиоты толстой кишки в дистальный отдел тонкой кишки, сопровождающейся расстройством стула, воспалением, мальабсорбцией. Это заселение сопровождается развитием клинических проявлений, усугубляющих существующую патологию, или развитием «новой» патологии.

Непременным условием наших действий по отношению к СИБР является восстановление эубиоза, т.е. эрадикация условно-патогенной флоры [8–11].

Диагностика нарушенного микробиоценоза.

А). В тонкой кишке прямым методом диагностики СИБР является посев микрофлоры. Для этого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с посевом аспириата. Бактериологическое исследование имеет ряд издержек, в том числе и трудности анаэробного культивирования. Существует большая вероятность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, требующих многократных повторений [11, 12].

Лучшей альтернативой посеву микрофлоры для диагностики СИБР является использование «водо-

Таблица 2

Микроскопия кала

Показатели	Клиническая трактовка	Уточняющие тесты
Соединительная ткань, креаторея с мышечными волокнами с истерченностью (непереваренные)	Нарушение функции пепсина в результате ахлогедрии (атрофический гастрит, прием ИПП), быстрая эвакуация из желудка	Уточнение анамнеза, секреторной функции желудка, моторики желудка
Креаторея с мышечными волокнами без истерченности (переваренные)	Тяжелая панкреатическая недостаточность	Наличие нейтрального жира в кале, низкий уровень эластазы в кале
	Относительная ферментная недостаточность (избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, нарушение моторики и др.)	Наличие (иногда) нейтрального жира в кале, нормальный уровень эластазы кала
Стеаторея I типа (наличие нейтрального жира)	Экзокринная недостаточность поджелудочной железы	Низкий уровень фекальной эластазы
	Тяжелая патология тонкой кишки, билиарная недостаточность	Нормальный уровень фекальной эластазы Наличие признаков холестаза
Стеаторея II типа (наличие жирных кислот и мыл)	Мальабсорбция (моторные нарушения кишечника, нарушение кишечного микробиома, нарушение СО тонкой кишки и др.)	Исследования тонкой кишки (морфология, моторика), тесты на СИБР, электролиты крови
Отсутствие неперевариваемой клетчатки	Неполноценное питание - в рационе преобладает рафинированная пища	
Наличие перевариваемой клетчатки, патологических йодофильных бактерий, крахмала	Признаки толстокишечного дисбиоза	Бактериологическое исследование кала и другие тесты на дисбиоз
Лейкоциты, эритроциты, слизь	Признаки воспалительных заболеваний кишечника	Колоноскопия с биопсией толстой и подвздошной кишки, кальпротектин кала
Яйца глистов, простейшие	Есть/нет	Есть/нет

родных дыхательных тестов» — неинвазивных, быстрых и сравнительно дешевых. Они основаны на способности кишечных бактерий метаболизировать лактулозу или глюкозу до водорода и метана, которые могут быть определены в выдыхаемом воздухе [13].

Наиболее часто используются «водородные дыхательные тесты» с лактулозой. Преимуществом является: неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта; высокая корреляция между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими; четкое разграничение метаболической активности бактерий хозяина [14]. Косвенно на наличие СИБР и транслокации бактерий за пределы кишечной стенки может указывать обнаружение лимфангиэктазий в двенадцатиперстной кишке (симптом манной крупы) при гастроскопии.

Б). В толстой кишке:

а) результат микроскопического исследования кала (копрограмма) — см. табл. 2;

б) результаты изучения метаболитов толстокишечной микрофлоры в кале и сыворотке крови [15];

в) определенная роль в диагностике дисбиоза отводится положительному терапевтическому эффекту в ответ на прием антибиотиков.

Терапия кишечного дисбиоза

• Общие принципы

При ведении пациентов с наличием дисбиоза толстой кишки и СИБР в тонкой кишке следует учитывать, что воздействие на этиологический фактор у многих пациентов остается невыполнимой задачей. Большинство предполагающих состояний являются труднообратимыми, а чаще совсем необратимыми. Исходя из этого, лечение кишечного дисбиоза должно быть многофакторным, длительным, направленным в первую очередь на эрадикацию патогенных или условно-патогенных бактерий, нормализацию моторных нарушений кишечника, коррекцию метаболических нарушений, связанных с дисбиозом, на восстановление нарушенного пищеварения (если оно лежит в основе дисбиоза).

• Конкретные местные и общие воздействия:

1) воздействие на этиологические факторы развития;

2) эрадикационное воздействие на условно-патогенную и патогенную флору. Стабилизация микрофлоры;

3) восстановление нарушенной моторики кишечника;

4) нутритивная поддержка у пациентов с дефицитом массы тела; восстановление витаминного баланса; восстановление электролитного баланса.

Все препараты, которые используются для стабилизации кишечной микрофлоры, принято

подразделять на пробиотики, пребиотики, метабиотики.

К *пробиотикам* относят препараты, созданные на основе живых микроорганизмов (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Aerococcus* или непатогенных спорообразующих микроорганизмов и сахаромицет).

Вся группа состоит из монокомпонентных и многокомпонентных комплексов.

Пребиотики — препараты, состоящие из компонентов микробного и немикробного происхождения (содержат стимуляторы роста облигатных микроорганизмов и должны абсорбироваться в верхних отделах «кишечной трубки»).

Метабиотики — препараты, содержащие продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов. Более точное определение этой группы было сформулировано Б.А. Шендеровым (2013 г.): «Метабиотики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, регуляторные, метаболические и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью кишечной микробиоты организма-хозяина».

Метабиотики обладают рядом преимуществ, обусловленных их точной химической структурой, хорошей дозированностью, высокой безопасностью и длительным сроком хранения.

Синонимы: метаболические пробиотики, постбиотики, биологические лекарства, фармакобиотики.

Одним из известных представителей этой группы препаратов является комплексный метабиотик Бактистатин, который содержит продукты жизнедеятельности *Bacillus subtilis* (сенная палочка, грамположительная, спорообразующая аэробная бактерия), которая является антагонистом микроорганизмов: сальмонеллы, протей, стафилококков, стрептококков, дрожжевых грибов. Она продуцирует несколько видов метаболитов: метаболиты с антибактериальной активностью против названных микроорганизмов; метаболиты с ферментативной активностью, которые участвуют в пищеварении.

Вторым компонентом Бактистатина является сорбит «цеолит», который, проявляя сорбционные свойства к соединениям с низкой молекулярной массой (метан, сероводород, аммиак и другие токсические вещества), уменьшает различные виды интоксикации. Третьим является гидролизат соевой муки — источник аминокислот и олигосахаров. Стимулятор роста и размножения нормальной микрофлоры кишечника.

Все компоненты Бактистатина дополняют друг друга и усиливают общий лечебный эффект. Являясь комплексным регулятором кишечной эндозоологии, метабиотик Бактистатин восстанавливает собственную микрофлору кишечника.

Настоящее исследование посвящено оценке эффективности Бактистатина у больных с различными формами дисбактериоза, в том числе и СИБР тонкой кишки. У больных с дисбактериозом, развившимся на фоне внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), лечение носило сочетанный характер – Бактистатин в сочетании с ферментным препаратом Эрмиталь.

Материалы и методы

Изучено 78 больных, страдавших хроническим панкреатитом (ХП). У 48 из них имелась недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, установленная по изучению эластазы 1 в кале (у 31 – умеренной степени и у 17 – тяжелой степени).

У 30 больных для изучения микробной флоры проводили бактериологическое исследование кала исходно и в динамике лечения, а также определяли короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) (С2 – С6) в биосубстратах методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ) – также исходно и в динамике лечения.

Микробная флора тонкой кишки была изучена у 48 больных с целью установления СИБР дыхательным водородным тестом с лактулозой. Оценивались также клинические проявления, данные биохимического исследования, общий анализ крови, карболеновая проба – исходно и в динамике.

Больные были разделены на группы:

1-ю группу составили 15 больных, получавших Эрмиталь в адекватной дозе и Бактистатин.

Во *2-ю группу* вошли 15 больных, которые принимали Эрмиталь (при тяжелой степени функциональной недостаточности ПЖ – (ФНПЖ) 144 ЕД по липазной активности – 6 больных и 108 ЕД при умеренной недостаточности ПЖ – 9 больных).

В группах преобладали мужчины 2 :1, средний возраст больных составил $48 \pm 3,07$ года. Хронический алкогольный панкреатит выявлен у 20 больных, билиарнозависимый - у 6 и идиопатический - у 4 человек. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии и течению ХП. Критериями оценки служили: динамика клинических симптомов, моторики кишечника (по карболеновой пробе), состояние дисбиоза.

В *3-ю группу* включили 16 больных ХП и СИБР, получавших Бактистатин и Эрмиталь.

В *4-ю группу* вошли 16 больных ХП и СИБР, которые принимали Эрмиталь.

5-ю группу составили 16 больных ХП, которые были подобраны ретроспективно, не получали терапию изучаемыми препаратами, но имели исходно СИБР и были оценены в динамике.

Бактистатин (кроме больных 5-й группы) больные получали в стабильной дозе 2 капсулы 2 раза в сутки, 21 день, Эрмиталь получали в дозе, зависящей от степени ВСНПЖ в постоянном режиме; 5-я группа, «контрольная», исходно терапию не получала.

Статистическую обработку изучаемых показателей производили с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 7.0 for Windows 7 и Microsoft Office 2010. Для определения значимости средних значений рассчитывали *t*-критерии Стьюдента. Для оценки достоверности различий применялся альтернативный двусторонний анализ Фишера и χ^2 с поправкой Йетса для малых чисел. Различия считались значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 30 больных 1-й и 2-й группы (по 15 в каждой группе) по результатам бактериологического исследования установлен дисбактериоз I-II степени. Кроме того, изучены метаболиты (по КЖК) кишечной микрофлоры (результаты см. ниже).

Исходные данные и результаты лечения представлены в табл. 3–4.

Из представленных таблиц видно, что лечение было эффективным: основная симптоматика была купирована к 7–11-му дню с четкой тенденцией восстановления моторики (укорочение времени транзита при запоре и удлинение при диарее); по данным КЖК отмечена четкая тенденция к восстановлению дисбиоза, более того, и с нормализацией профиля КЖК у больных, получавших комбинированную терапию (Эрмиталь+Бактистатин). По мере восстановления эубиоза у больных с умеренной ферментативной недостаточностью удалось уменьшить дозу Эрмитала, что сопровождалось повышением уровня фекальной эластазы 1.

Общее заключение по этому разделу исследования сводится к следующему:

1. Бактистатин эффективно влияет на восстановление микробиоценоза кишечника у больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (при сочетанном лечении с ферментными препаратами).

2. Сочетанная терапия (Бактистатин и Эрмиталь) позволяет уменьшить дозу ферментных препаратов. Это подтверждается повышением уровня эластазы кала, восстановлением моторики и купированием клинических проявлений.

3-я группа – 16 больных хроническим панкреатитом с развившимся СИБР.

Динамика клинических симптомов у пациентов с хроническим панкреатитом и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (основная группа) до и после лечения (Бактистатин + Эрмиталь)

Параметры	До лечения (n=15; 100%)	После лечения (где n – количество больных, имевших данный признак до лечения)		
		не изменились	уменьшились	исчезли
Частота стула > 3 раз в день	6 (40%)	—	1 (6,7%)	5 (33,3%)
Метеоризм	13 (86,7%)	1 (6,7%)	3 (20%)	9 (60%)
Урчание, переливание	7 (46,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	5 (33,3%)
Консистенция кала: кашицеобразный полуоформленный оформленный крутой	3 (20%) 6 (40%) 6 (40%) 0 (0%)		0 2 (13,4%) 12 (80%) 1 (6,7%)	
Карболеновая проба: при диарее при неукашенном стуле	17,25 ± 2 ч 22,9 ± 1,4 ч		21,5 ± 2,8 ч 23,54 ± 1,01 ч	

Таблица 4

Динамика клинических симптомов у пациентов с хроническим панкреатитом и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (группа сравнения), получавших Эрмиталь

Параметры	До лечения (n=15; 100%)	После лечения (где n= количество больных, имевших данный признак до лечения)		
		не изменились	уменьшились	исчезли
Частота стула > 3 раз в день	4 (26,7%)	1 (6,6%)	1 (6,6%)	2 (13,3%)
Метеоризм	15 (100%)	4 (26,6%)	5 (33,3%)	6 (40%)
Урчание, переливание	7 (46,7%)	3 (20%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)
Консистенция кала: кашицеобразный полуоформленный оформленный крутой	4 (26,8%) 6 (40%) 5 (33,3%) 0 (0%)		2 (13,3%) 4 (26,7%) 9 (60%) 0 (0%)	
Карболеновая проба: при диарее при неукашенном стуле	16,75 ± 2,12 ч 23 ± 1,01 ч		18,2 ± 1,89 ч 21,5 ± 0,98 ч	

Преобладали мужчины 10/6, средний возраст составил $46 \pm 4,03$ года, продолжительность заболевания – 8 лет, у мужчин преобладала алкогольная форма – 9, у женщин билиарнозависимый панкреатит – 5 наблюдений; у 2 больных имелась идиопатическая форма.

Продолжительность лечения составила 3 нед, назначали Бактистатин (2 капсулы 2 раза в день в сутки), Эрмиталь 72 тыс. ЕД (в качестве препарата, участвующего в формировании функционального покоя ПЖ, восстанавливающего внутрибрюшное давление и пассаж секрета по протокам ПЖ).

4-я группа – 16 больных хроническим панкреатитом в стадии ремиссии, но с наличием СИБР, который и формировал клинические проявления: быстрое насыщение, тяжесть после еды, неустойчивый стул (с преобладанием запоров).

Возраст больных 48 ± 7 лет, преобладали мужчины: 11/5 (соотношение алкогольных и билиарнозависимых форм составило 10/4), продолжительность бо-

лезни – 8 лет. СИБР имел умеренную форму выраженности.

Больные получали Эрмиталь в суточной дозе 72 ЕД по липазе. Продолжительность лечения составила 21 день.

5-я группа («контрольная»), 16 больных хроническим панкреатитом, которые были набраны из архива. В качестве критерия отбора был СИБР умеренной и легкой степени выраженности. Лечение по этому поводу, до отбора больных, не предпринималось. Больные были оценены в динамике с разницей в сроках обследования – 21 день. Так как больные находились в стадии ремиссии, то фармакотерапию по поводу хронического панкреатита не получали.

Почему хронический панкреатит сопровождается развитием СИБР? Этому способствует два обстоятельства. Во-первых, в период обострений развивается та или иная степень ферментативной недостаточности. Во-вторых, в лечении ХП используются блокаторы желудочной секреции, которые снимают

кислотный барьер желудка, открывая доступ в ниже-лежащие отделы микрофлоре из ротоглотки, желудка и дыхательных путей.

Состав этой микрофлоры, которая мигрирует в двенадцатиперстную кишку, представлен в табл. 5 и 6.

Этот спектр не противоречит влиянию (ферментному и антимикробному) Бактистатина.

В результате проведенного лечения на 7–10-й день боли либо полностью, либо в основном были купированы. Клиническая симптоматика: стул восстановился либо стал значительно реже с тенденцией к оформлению, увеличилось время транзита у больных с склонностью к диарее и уменьшилось время транзита у больных с преобладанием запоров (9–26 ч; 48–16 ч).

СИБР был купирован у 87% больных. В группе больных, получавших только Эрмитель, клиническая симптоматика формировалась за счет нарушенного микробного спектра, который приводил к дуоденостазу, нарушению пассажа желчи и панкреатического секрета. Купирование симптоматики происходило в более отдаленные сроки – 14–15 дней. У части больных симптоматика уменьшилась, но купировать ее полностью не удалось, максимально уменьшилась кишечная диспепсия (вздутие, урчание, частота стула). СИБР был купирован у 50% больных; у 25% уменьшилась интенсивность симптомов и у 25% больных сохранился в исходной степени.

У больных «контрольной» группы, не получивших никакой фармакотерапии, СИБР сохранился в исходном состоянии.

Таким образом, у больных, страдающих хроническим панкреатитом, развивается СИБР. В основе развития данного синдрома участвуют два патогенетических фактора:

1. Использование блокаторов желудочной секреции в период обострения.

2. Проходящее нарушение функциональной активности ПЖ (ферментативная недостаточность), развивающееся в период обострения ХП.

Развитие СИБР у больных ХП сопровождается клиническими проявлениями (усугубление основной клиники, более медленное ее купирование или появление клинических проявлений в виде желудочной и/или кишечной диспепсии).

Использование в лечении нарушенного микробиоценоза Бактистатина в сочетании с ферментными препаратами (Эрмитель) приводит к восстановлению микробиоценоза у 87% больных, только ферментная терапия купирует СИБР у 50% больных [16]. Отсутствие лекарственного воздействия сохраняет СИБР, ведет к его прогрессированию и способствует обострению хронического панкреатита.

Выводы

1. Бактистатин эффективно влияет на восстановление микробиоценоза толстой кишки у больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

2. Сочетанное применение Бактистатина и Эрми- теля позволяет уменьшить дозу ферментных препаратов. Это сопровождается восстановлением микробиоценоза, моторики и ускоряет купирование кишечных проявлений.

3. Ферментные препараты (Эрмитель) эффективно купируют СИБР у 50% больных хроническим панкреатитом.

4. Сочетанная терапия (Бактистатин + Эрмитель) купирует СИБР у 87% больных хроническим панкреатитом, что сопровождается купированием клиниче-

Таблица 5

Состав микрофлоры разных биотопов желудочно-кишечного тракта

Биотоп	Количество	Видовой состав – основные представления
Ротовая полость	10 ⁹ КОЕ/мл слюны	Стрепто-, стафилококки, актиномицеты, эу-, лакто-, фузобактерии и др.
Желудок	10 ² – 10 ³ КОЕ/мл желудочного сока	Лактобактерии, кокки, грибы, пилорический хеликобактер
Тонкая кишка, проксимальные отделы	10 ³ - 10 ⁴ КОЕ/мл кишечного содержимого	Лактобактерии, бактероиды, аэробные и анаэробные кокки

Таблица 6

Состав микрофлоры разных биотопов дыхательных путей

Биотоп	Видовой состав – основные представления
Нос, зев	Резидентная микрофлора: коринебактерии (дифтероиды), нейссерии, коагулазоотрицательные стафилококки, бета-гемолитические стрептококки
	Транзиторная микрофлора – Staphylococcus aureus, Escherichiacoli, бета-гемолитические стрептококки
Глотка	Резидентная микрофлора: нейссерии, дифтероиды коагулазоотрицательные стафилококки, энтерококки, микоплазмы, бета-гемолитические стрептококки, моракселлы, бактероиды, боррелии, трепонема, актиномицеты

ских проявлений, восстановлением моторики и сокращает период активного лечения.

Литература

1. Тец В.В. Справочник по кишечной микробиологии. СПб: Стройлеспечать, 1994. 224 с. [Tetz V.B. Reference book of intestinal microbiology. St. Petersburg: Strolespechat, 1994. 224 p. In Russian].
2. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника. М.: Медицина, 1989. 208 с. [Krasnogolovec V.N. Intestinal dysbiosis M.: Medicine, 1989. 208 c. In Russian].
3. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. М.: Медицина, 1991. 240 с. [Kuvaeva I.B. Ladodo K.S. Microbiological and immune disorder in children M Medicine 1991. 240 p. In Russian].
4. Лоранская И.Д., Болдырева М.Н., Мулухова Э.В. Пристеночная микрофлора тонкой кишки у пациентов с хроническим панкреатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 5: 21-26 [Loranskaya I.D., Boldyreva M.N., Mulukova E.V. Parietal microflora of the small intestine in patients with chronic pancreatitis. Experimental and clinical gastroenterology. 2014; 5: 21-26. In Russian].
5. Лоранская И.Д., Болдырева М.Н., Лаврентьева О.А., Мулухова Э.В. Пристеночная микрофлора кишечника. М.: Прима Принт, 2015. 100 с. [Loranskaya I.D., Boldyreva M.N., Lavrent'eva O.A., Mulukova C., Parietal microflora of the intestine. M.: Prima Print, 2015. 100 p. In Russian].
6. Бабин В.Н., Доморадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микросферы. Российский химический журнал. 1994; 38(6): 66-78 [Babin V.N., Domoradski I.V., Dubinin A.V., Kondrakova O.A. Biochemical and molecular aspects of the symbiosis of man and of the microspheres. Russian chemical journal. 1994; 38(6): 66-78. In Russian].
7. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы. Consilium Medicum. 2007; 9(7): 59-64 [Minushkin O.N. Intestinal dysbiosis: modern state of problem. Consilium Medicum. 2007; 9(7): 59-64. In Russian].
8. Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2014; 1: 99-104 [Minushkin O.N., Kruchinina M.A. Syndrome of bacterial overgrowth in patients with diverticular disease of the colon. Kremlin Medicine. J. 2014; 1: 99-104. In Russian].
9. Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, длительно принимающих ингибиторы протонной помпы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2014; 2: 30-33 [Loginov V.A., Minushkin O.N. The bacterial overgrowth syndrome in patients with gastroesophageal reflux disease receiving long-term proton pump inhibitors. The Kremlin medicine. Clinical Bulletin. 2014; 2: 30-33. In Russian].
10. Минушкин О.Н., Скибина Ю.С., Топчий Т.Б., Львова Н.В. СИБР и язвенная болезнь: эпидемиология, патогенез, влияние на клинические проявления и лечебные подходы. Медицинский совет. 2017; 15: 56-60 [Minushkin O.N., Skibina Y.S., Topchiy T.B., Lvova N. In. SIBO and peptic ulcer disease: epidemiology, pathogenesis, influence on clinical manifestations and therapeutic approaches. Medical Council. 2017; 15: 56-60. In Russian].
11. Singh V.V., Tokes P.P. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis and treatment. Curr. Treatment Options in Gastroenterol. 2004 Feb; 7(1): 19-28.
12. Gastbassini A., Lanritano E.C., Gabrielli M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. Digestive Dis. 2007; 25: 237-240.
13. Braden B. Methodos and functions: Breath test. Best Practice & Research: Clin. Gastroenterol. 2009; 23(3): 337-352.
14. Levitt M.D., Bond J.H. Jr. Volume, composition and source of intestinal gas. Gastroenterol. 1970 Dec; 59(6): 921-929.
15. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н. Исследование короткоцепочечных жирных кислот в кале при сочетанной патологии кишки и легких. Материалы XXVII научно-практической конференции «Сочетанные гастроэнтерологические заболевания. Взаимосвязанные поражения органов ротовой полости и органов пищеварения»; 20-21 мая 1999 Смоленск: 226-231 [Minushkin O. N., Ardatskaya M. D., Babin V. N. The study of short-chain fatty acids in the feces with combined pathology of the gut and lungs. The materials of the XXVII scientific conference «Concomitant gastrointestinal diseases. Interconnected lesions of the oral cavity organs and of the digestive system»; May 20-21, 1999. Smolensk: 226-231. In Russian].
16. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Евсиков А.Е. Оценка эффективности и безопасности применения микронизированных полиферментных препаратов у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Русский медицинский журнал. 2017; 25(17): 1225-1231 [Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Evsikov A.E. assessment of the effectiveness and safety of using micronized multienzyme preparations in patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. Russian medical journal. 2017; 25(17): 1225-1231. In Russian].
17. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите. РМЖ. 2009; 17(5): 317-320 [Belousova E.A. Syndrome of bacterial overgrowth of the small intestine in chronic pancreatitis. RMJ. 2009; 17(5): 317-320. In Russian].

Благодарность

В работе использованы материалы сотрудников кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ: Ардатской М.Д., Сергеева А.В., Елизаветиной Г.А., Масловского Л.В., Евсикова А.Е.

Для корреспонденции/Corresponding author
Топчий Татьяна Борисовна/ Topchiy Tatiana
tantop@mail.ru

Особенности гемодинамики микроциркуляторного русла десны пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на этапах комплексного лечения с применением современных фитопрепаратов

Е. А. Горбатова¹, А.Б. Михайлова², М.В. Козлова¹, Е.П. Якушечкина¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²Центральная поликлиника ОАО «РЖД», Москва

Hemodynamics features of gingival microvasculature in patients with inflammatory periodontal diseases at the stages of complex treatment with the use of modern phytopreparations

E.A. Gorbatova¹, A.B. Mikhailova², M.V. Kozlova¹, E.P. Yakushechkina¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central Outpatient Clinic of Russian Railways, Moscow, Russia

Аннотация

Цель работы состояла в изучении особенностей микроциркулярного русла зубодесневого комплекса у пациентов с заболеваниями пародонта на разных этапах лечения после применения фитопрепаратов. В исследовании участвовали 75 человек (35 мужчин, 40 женщин) репродуктивного возраста от 25 до 44 лет (средний возраст $31,5 \pm 2,45$ года), из которых 15 человек (7 мужчин, 8 женщин) без патологии пародонта и 60 человек (24 мужчины, 36 женщин) с характерными признаками воспалительных явлений в пародонте. Алгоритм исследования включал проведение лечебных мероприятий, направленных на устранение воспаления в пародонте. У пациентов основной группы дополнительно применяли фитопрепараты. Состояние микроциркуляторного русла зубодесневого комплекса определяли в зоне прикрепленной десны с помощью ультразвуковой высокочастотной доплерографии. Установлено, что при гингивите отмечается усиление линейной и объемной скоростей кровотока, а при пародонтите происходит снижение данных показателей, это обусловлено нарастанием воспалительных явлений и развитием коллатерального типа кровоснабжения тканей пародонта. В результате включения современных фитопрепаратов в комплексное лечение пациентов с патологией пародонта в сроки до 10-14 дней зарегистрирована нормализация линейной и объемной скоростей тканевого кровотока в микроциркуляторном русле зубодесневого комплекса, что связано с устранением воспаления и восстановлением кровоснабжения тканей пародонта.

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, гингивит, пародонтит, микроциркуляторное русло десны, расстройство микроциркуляции в тканях пародонта, современные фитопрепараты.

Abstract

The aim of the study was to study microvasculature features of the dento-gingival complex in patients with periodontal disease at different stages of treatment after applying phytopreparations. 75 people participated in the study (35 men, 40 women) age from 25 to 44 years (mean age 31.5 ± 2.45 years), of which 15 people (7 men, 8 women) without periodontium pathology and 60 people (24 men, 36 women) with characteristic signs of inflammation in the periodontium. The algorithm of the study included the carrying out of therapeutic measures aimed at the elimination of inflammation in the periodontium, the patients of the main group were additionally supplemented with phytopreparations. The state of the microvasculature dento-gingival complex was determined in the area of the attached gingiva by means of ultrasonic high-frequency Doppler sonography. It was found that with gingivitis, there is an increase in the linear and volume velocities of the blood flow, and with parodontitis, these indicators decrease, this is due to the increase in inflammatory phenomena and the development of a collateral type of blood supply to periodontal tissues. As a result of the inclusion of modern phytopreparations in the complex treatment of patients with periodontal pathology within 10-14 days, normalization of linear and volume velocities of tissue blood flow in the microvasculature dento-gingival complex was registered, which is associated with the elimination of inflammation and the restoration of blood supply to periodontal tissues.

Key words: periodontal inflammatory diseases, gingivitis, periodontitis, gingival microvasculature, microcirculation disorder in periodontal tissues, modern phytopreparations.

В патогенезе воспалительных заболеваний пародонта существенную роль играют расстройства микроциркуляции в виде снижения перфузии капилляров кровью [1–3]. Это приводит к недостаточному поступлению необходимых метаболитов в

микроциркуляторное русло, нарастанию выраженности воспалительного процесса. Изменение контактных взаимоотношений эндотелия венулярных микрососудов с клетками белой крови сопровождается адгезией последних к внутренней поверх-

ности венул [1, 3]. В результате этого увеличивается проницаемость гистогематического барьера. При развитии патологического процесса, связанного с общим дефицитом капиллярного кровотока, страдают тонкие механизмы регуляции ритмических изменений гемодинамики в капиллярах, колебания в них гидростатического давления, от которого зависит транскапиллярный массоперенос [4–6].

Наряду с этиотропной терапией воспалительных заболеваний пародонта, которая включает в себя удаление микробной бляшки (индивидуальная и профессиональная гигиена полости рта), важное значение имеет применение лекарственных средств, воздействующих на основные звенья патогенеза воспаления [7–10].

Цель исследования - изучение особенностей микроциркуляторного русла зубодесневого комплекса у пациентов с заболеваниями пародонта (хронический генерализованный катаральный гингивит, хронический генерализованный пародонтит легкой степени) на разных этапах лечения, после применения десневых адгезивных пластин и раствора для полоскания рта из растительного сырья.

Материалы и методы

На обследовании и лечении на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» в терапевтическом отделении ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ с 2015 по 2017 г. находились 75 человек, из них 60 с различными заболеваниями пародонта и 15 без патологии пародонта.

Критерии включения: пациенты репродуктивного возраста 25–44 лет (средний возраст $31,5 \pm 2,45$ года) с воспалительными заболеваниями пародонта: хронический генерализованный катаральный гингивит (ХГКГ), хронический генерализованный пародонтит легкой степени (ХГПЛст).

Критерии исключения:

- 1) возраст старше 45 лет;
- 2) наличие сопутствующей соматической патологии (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, эндокринопатии);
- 3) средняя и тяжелая степень течения хронического генерализованного пародонтита.

Все обследуемые в зависимости от проводимого лечения были разделены на три группы:

в 1-ю (основную) вошли 35 человек (мужчин – 13, женщин – 22), из них с ХГКГ – 16, с ХГПЛст – 19, которым дополнительно назначали местную медикаментозную терапию с применением фитопрепаратов;

2-ю (группа сравнения) составили 25 пациентов с ХГКГ – 12 и с ХГПЛст – 13, получавших лечение по стандартной методике;

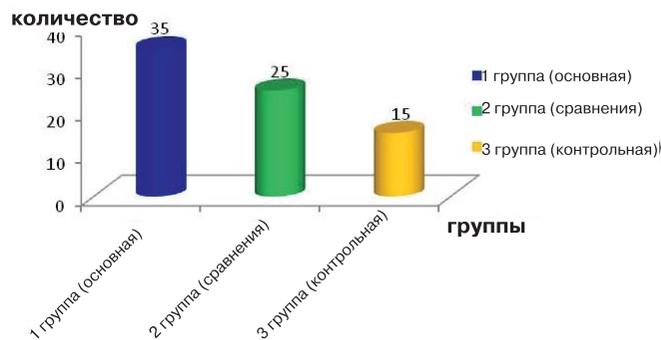


Рис. 1. Распределение обследованных пациентов по группам.

3-ю (контрольную группу) представляли 15 человек (мужчин – 7, женщин – 8) без патологии пародонта (рис. 1).

Пациентам проводили стандартное стоматологическое обследование: гигиеническое состояние полости рта оценивали по значению индекса контактных поверхностей (API), детально описывали пародонтальный статус с помощью папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) и индекса кровоточивости десневой борозды (SBI). Диагноз «пародонтит» подтверждали с помощью ортопантомографии.

У представителей 1–3-й группы оценивали состояние кровотока в тканях зубодесневого комплекса с помощью ультразвуковой высокочастотной доплерографии (УЗДГ), прибор «Минимакс-Доплер-К», с длиной волны ультразвука 600 нм, с частотой 20 МГц. Датчик прибора размещали в зоне прикрепленной десны в области первых моляров и премоляров нижнего и верхнего зубного ряда (рис. 2, 3).

Комплекс лечебных мероприятий зависел от установленного диагноза. В группе с ХГКГ проводили профессиональную гигиену рта: удаление назубных минерализованных отложений ультразвуковым аппаратом, пигментированного налета воздушно-абразивной системой, полирование поверхностей зубов щеткой и полирами различной степени абразивности с применением специальной пасты. Пациентам с ХГПЛст после профессиональной гигиены выполняли кюретаж пародонтальных карманов кюретами Гресси.



Рис. 2. Прибор «Минимакс-Доплер-К».



Рис. 3. Расположение десневого датчика при проведении исследования.

Дополнительно представителям 1-й группы назначали местное медикаментозное лечение фитопрепаратами по следующей схеме: утром и вечером после обязательной гигиены полости рта пациенты полоскали рот фитораствором, затем накладывали пластины на десну обеих челюстей с вестибулярной поверхности, прижимая легкими, массирующими движениями до полного прилипания, и оставляли их до полного рассасывания в среднем на 1-1,5 ч. В состав десневых фитопластин входили водорастворимые экстракты трав: зверобоя, шалфея, тысячелистника, комплекс витаминов С и группы В, минеральные вещества. Их особенностью являлась способность пропускать воздух и компоненты ротовой жидкости, они оказывали противовоспалительное, дубящее, детоксицирующее действие, активируя регенеративные и обменные процессы в пораженных тканях пародонта, стимулируя местный иммунитет, снижая проницаемость сосудистой стенки, повышая тонус сосудов.

Раствор для полоскания являлся дезинфицирующим противовоспалительным средством профилактики и лечения инфекционно-воспалительных и грибковых заболеваний полости рта. Препарат представлял собой водорастворимый экстракт трав: зверобоя, календулы, тысячелистника, солодки, плодов шиповника, содержал морскую соль, витамин С, поливинилпирролидон, лимонную кислоту, лактозу, ароматическое масло эвкалипта [6].

Контрольные посещения для всех групп назначали через 2 нед, 1 и 6 мес, во время которых описывали состояние пародонтологического статуса и микроциркуляторного русла десны.

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов вариационной статистики в программном обеспечении Statistica 6,0. Достоверность различий рассчитывали относительно контрольной группы и установили в пределах $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты с ХГКГ и ХГПлс, применявшие в комплексном лечении препараты растительного происхождения: десневые адгезивные пластины,



Рис. 5, А. Пациент с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (основная группа) до начала лечения.



Рис. 5, Б. Пациент с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (основная группа) после лечения.

фитораствор для полоскания рта, на 4-й день (с ХГКГ) и на 7-й день (с ХГПлс) отмечали отсутствие кровоточивости при чистке зубов. В ходе осмотра устанавливали уменьшение воспалительных явлений в области свободной и прикрепленной десны, снижение отека и гиперемии межзубных десневых сосочков. К концу второй недели у пациентов 1-й группы зарегистрировали полное отсутствие симптомов воспаления. Через месяц положительная динамика сохранялась. При осмотре - десна нормальной окраски, плотно прилежала к шейке зуба, зондирование десневой борозды, пародонтального кармана безболезненно, кровоточивость не определялась (рис. 5, А, Б).

Оценка эффективности проведенного лечения основывалась на отсутствии клинических проявлений и подтверждалась значениями индексов API, РМА, SBI, состоянием тканевого кровотока.

Индекс API у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП) в 1-й группе после лечения снизился на 70,8%, что соответствовало значениям контрольной группы (рис. 6, А). Индекс РМА уменьшился на 60,4% (рис. 6, Б), индекс SBI находился в пределах значений контроля (рис. 6, В).

При обследовании пациентов с ВЗП группы сравнения через 14 дней после проведенного лечения значения индексов API, РМА, SBI отличались на 57-59% от исходных показателей, но не достиг-

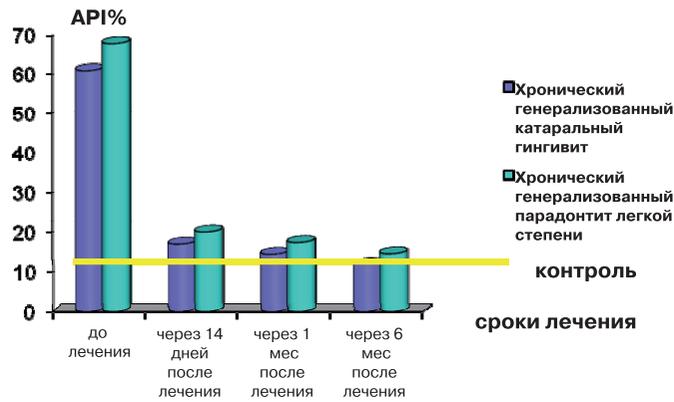


Рис. 6, А. Динамика значений индекса API у пациентов основной группы во время лечения.

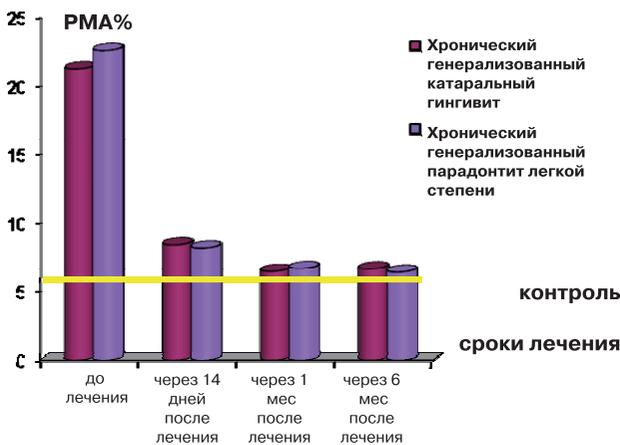


Рис. 6, Б. Динамика значений индекса RMA у пациентов основной группы во время лечения.

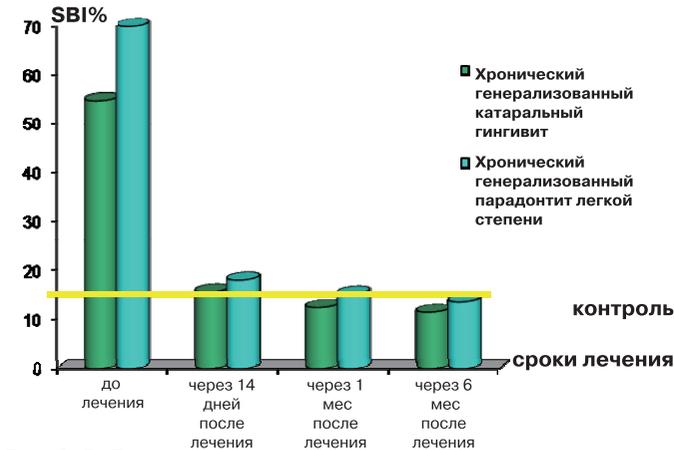


Рис. 6, В. Динамика значений индекса SBI у пациентов основной группы во время лечения.

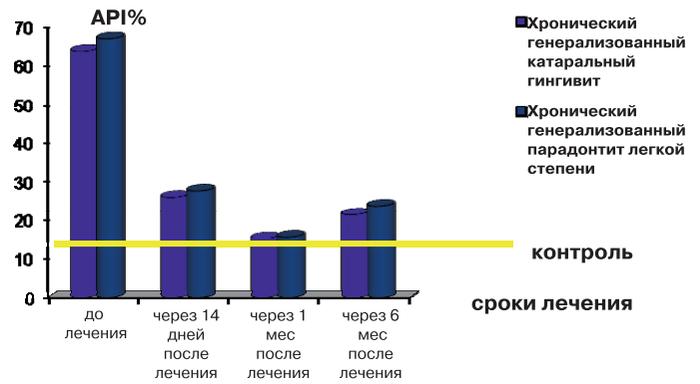


Рис. 7, А. Динамика значений индекса API у пациентов группы сравнения во время лечения.

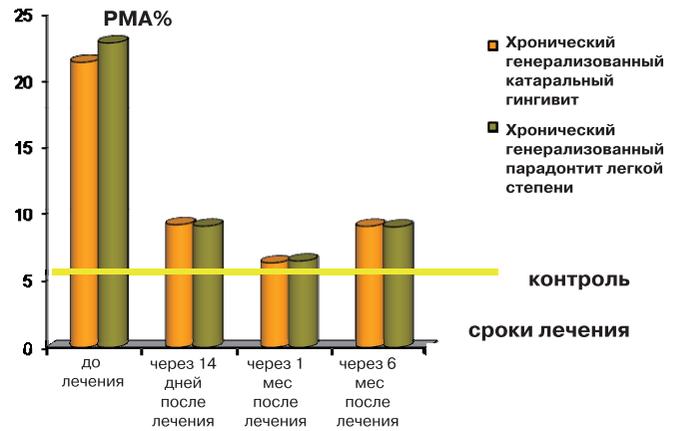


Рис. 7, Б. Динамика значений индекса RMA у пациентов группы сравнения во время лечения.

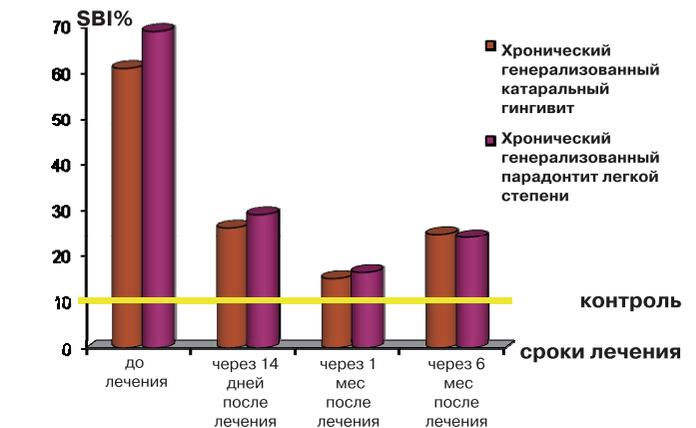


Рис. 7, В. Динамика значений индекса SBI у пациентов группы сравнения во время лечения.

ли показателей индексов в основной и контрольных группах (рис. 7, А, Б, В).

У пациентов основной группы и группы сравнения с ХГКГ были выявлены изменения скоростных характеристик тканевого кровотока. Максимальная систолическая линейная скорость кровотока (Vas) увеличивалась незначительно относительно значений интактного пародонта и соответствовала $0,734 \pm 0,016$ см/с. Средняя линейная скорость кровотока (Vam) возрастала на 12,44% и рав-

нялась $0,498 \pm 0,014$ см/с. Конечная диастолическая линейная скорость кровотока (Vd) возрастала по отношению к норме на 16,22%, и ее значения были $0,487 \pm 0,015$ см/с. Полученные цифры объемной максимальной скорости кровотока (Qas) и средней (Qam) составляли $0,038 \pm 0,001$ и $0,027 \pm 0,001$ мл/мин соответственно, поднимались на 7,89% ($p > 0,05$) и 18,51% соответственно по сравнению с контролем. Индекс пульсации (PI) достигал значений $2,727 \pm 0,095$ и увеличивался на 32,5% по сравнению с показателями в интактном пародонте. Индекс периферического сопротивления (RI), наобо-

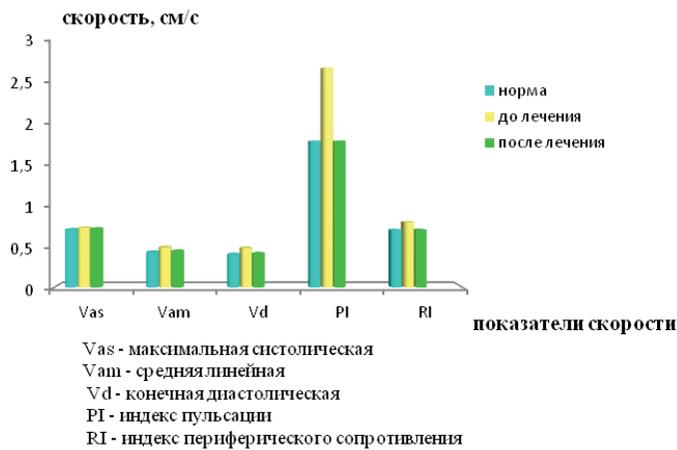


Рис. 8. Результаты исследования кровотока: основная группа с хроническим гингивитом до и после лечения.

рот, снижался в 1,5 раза и составлял $0,408 \pm 0,087$ (рис. 8).

У всех пациентов основной группы и группы сравнения с ХГПЛст установлены более выраженные изменения гемодинамики. Среднее значение показателей линейной максимальной систолической скорости кровотока (Vas) достигли $0,654 \pm 0,018$ см/с, что недостоверно ($p > 0,05$) на 8,91% ниже по сравнению с контрольной группой. Показатели средней линейной скорости (Vam) и конечной диастолической скорости кровотока (Vd) были меньше на 30,27 и 36,76%, составляли в среднем $0,304 \pm 0,024$ и $0,258 \pm 0,013$ см/с соответственно. Цифры объемной максимальной систолической скорости кровотока (Qas) и объемная средняя скорость кровотока (Qam) опускались до $0,032 \pm 0,001$ и $0,016 \pm 0,002$ мл/мин соответственно, что ниже на 8,57 и 27,27% соответственно. Показатели пульсационного импульса (PI) и индекса периферического сопротивления (RI) в среднем составили $2,818 \pm 0,054$ и $0,894 \pm 0,028$ соответственно, это выше по сравнению с нормой на 34,7 и 15,65% соответственно (рис. 9).

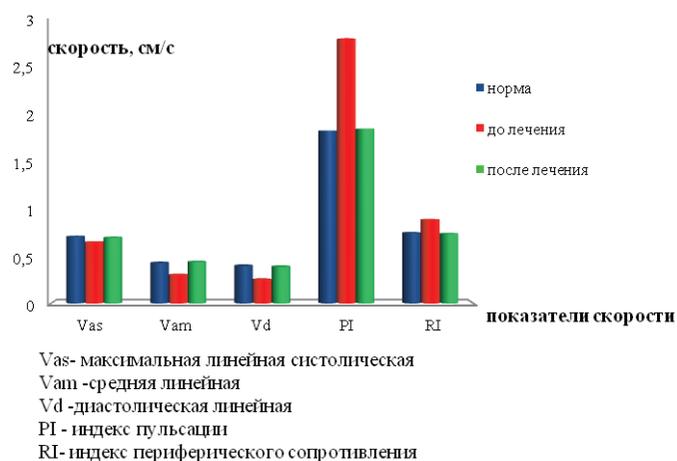


Рис. 9. Результаты исследования кровотока: основная группа с хроническим пародонтитом до и после лечения.

В основной группе в более короткий срок, 10-14 дней, выявлена нормализация процессов гемодинамики в тканях пародонта. Максимальная линейная систолическая скорость кровотока (Vas) у лиц с ХГКГ практически соответствовала значениям интактного пародонта $0,724 \pm 0,012$ см/с. Средняя линейная скорость кровотока (Vam) и конечная диастолическая линейная скорость кровотока (Vd) снизились и достигли значений $0,445 \pm 0,015$ и $0,412 \pm 0,014$ см/с соответственно. Полученные данные объемной максимальной скорости кровотока (Qas) и средней (Qam) в результате проведенных лечебных мероприятий отмечали на значениях $0,034 \pm 0,001$ и $0,024 \pm 0,002$ мл/мин соответственно по сравнению с нормой. Индекс пульсации (PI) снизился и составлял $1,895 \pm 0,092$ по сравнению с показателями в здоровом пародонте. Индекс периферического сопротивления (RI), наоборот, увеличился и составил $0,762 \pm 0,068$ (рис. 10).

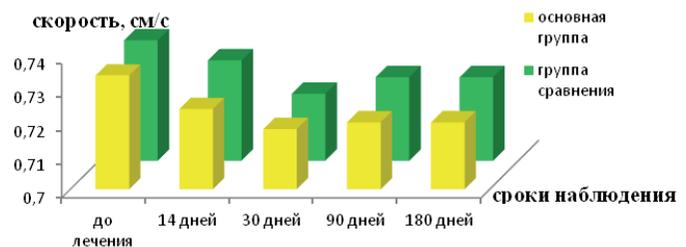


Рис. 10. Результаты исследования кровотока: основная группа и группа сравнения с хроническим гингивитом до лечения и в разные сроки после лечения.

У пациентов с ХГПлс установлены следующие закономерности. Максимальная линейная систолическая скорость кровотока (Vas) соответствовала значениям интактного пародонта $0,706 \pm 0,014$ см/с. Показатели средней линейной (Vam) и конечной диастолической скорости (Vd) повышались до цифр в контрольной группе $0,442 \pm 0,022$ и $0,398 \pm 0,015$ см/с. Объемная максимальная систолическая (Qas) и объемная средняя (Qam) скорость кровотока возросли и не отличались от объемных скоростей в контрольной группе. Значения индекса пульсации (PI), индекс периферического сопротивления (RI) значительно снизились и составили $1,865 \pm 0,091$ и $0,748 \pm 0,036$ (рис. 11).

Отдаленные результаты, полученные через полгода, демонстрировали стойкое состояние ремиссии в основной группе.

Анализ показателей гемодинамики у пациентов с ХГКГ до лечения выявил усиление линейной и объемной скоростей кровотока, изменение индексов пульсации и периферического сопротивления, что связано с компенсаторной реакцией тканевого

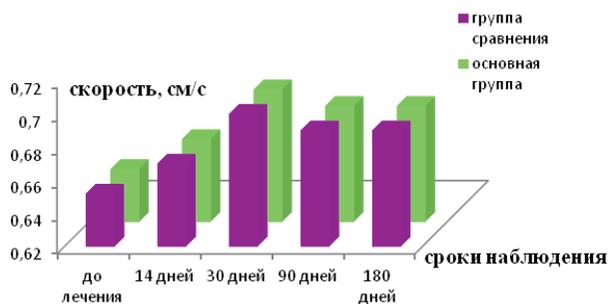


Рис. 11. Результаты исследования кровотока: основная группа и группа сравнения с хроническим пародонтитом до лечения и в разные сроки после лечения.

кровотока, включением компенсаторных защитных процессов и механизма регуляции тканевого кровотока.

При клинически выраженной патологии (ХГПЛст) происходило снижение линейной и объемной скоростей тканевого кровотока, что обусловлено нарастанием воспалительных явлений, функциональных изменений (артериолы десны фрагментарно сужены, вены расширены), развитием коллатерального кровоснабжения тканей пародонта.

Применение местных современных фитопрепаратов — десневых адгезивных пластин, раствора для полоскания рта в комплексном лечении пациентов с ХГКГ и ХГПлс объективно, в сроки 10-14 дней, оказывало противовоспалительное действие. Нормализовало линейную и объемную скорости тканевого кровотока десны, что связано с устранением воспалительных явлений, регенерацией и восстановлением проницаемости сосудистой стенки и как следствие с восстановлением кровоснабжения пародонта. Через 1 и 6 мес в основной группе данные о состоянии микроциркуляторного русла десны демонстрируют стабильность основных показателей.

Заключение

Таким образом, для длительной ремиссии пародонтального комплекса пациентов с различными воспалительными заболеваниями пародонта следует в комплексное лечение включать фитопрепараты, оказывающие разностороннее воздействие на ключевые звенья патогенеза: воспаление и нарушение процессов гемодинамики.

Литература

1. Янушевич О.О., Гринини В.М., Почтаренко В.Ю. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинико-диагностические и лечебные аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 160 с. [Yanushevich O.O., Grinini V.M., Pochtarenko V.Yu. Periodontal disease. The modern view on clinical diagnostic and therapeutic aspects. M.: GEOTAR-Media; 2010. 160 p. In Russian].

2. Барер Г.М. Терапевтическая стоматология. Часть 2. Болезни пародонта. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 224 с. [Barer G.M. Therapeutic dentistry. Part 2. Periodontal disease. M.: GEOTAR-Media; 2008. 224 p. In Russian].

3. Иванов С.Ю., Гажва С.И., Козлова М.В., Станчева Д.В. Изучение гемодинамических показателей тканей пародонта с целью прогнозирования имплантации. Нижегородский медицинский журнал. 2003; 212-213 [Ivanov S.Yu., Gajva S.I., Kozlova M.V., Stancheva D.V. The study of the hemodynamic characteristics of periodontal tissues in order to predict implantation. Nizhny Novgorod Medical Journal. 2003; 212-213. In Russian].

4. Кречина Е.К., Мустафина Ф.К., Ефремова Н.В. Ефимович О.И., Смирнова Т.Н., Рожнова Е.В. Гемодинамика тканевого кровотока при воспалительных заболеваниях пародонта. Стоматология. 2015; 94(6-2): 83 [Krechina E.K., Mustafina F.K., Efremova N.V. Efimovich O.I. Smirnova T.N. Rozhnova E.V. Hemodynamics of tissue blood flow in inflammatory periodontal diseases. Stomatology. 2015; 94(6-2): 83. In Russian].

5. Дзгоева М.Г. Функциональное состояние пародонта при нарушениях системной гемодинамики: Дис. ...д-ра мед. наук. Владикавказ. 2009. 254 с. [Dzagoeva M.G. The functional state of the periodontium in disorders of systemic hemodynamics: Dis. ... doc. honey. sciences. Vladikavkaz. 2009. 254 p. In Russian].

6. Кречина Е. К., Козлов В. И. Микроциркуляция в тканях десны пародонта. М. 2007. 80 с. [Krechina E.K., Kozlov V.I. Microcirculation in gingival tissues of periodontal. M. 2007. 80 p. In Russian].

7. Мануйлов В.М. Некоторые особенности фитотерапии в стоматологии. М., 2005. 56 с. [Manuylov V. M. Some of the features of phytotherapy in dentistry. M., 2005. 56 p. In Russian].

8. Михайлова А.Б., Вавилова Т.П., Евстафьева О.Л., Горбатова Е.А. Оценка эффективности применения препаратов растительного происхождения «ЦМ-1» и «Тонзилал» в комплексном лечении заболеваний пародонта. Cathedra. 2008; 7(1): 50-53 [Mikhailova A.B., Vavilova T.P., Evstafieva O.L., Gorbatoeva E.A. Evaluation of the efficacy of the preparations of plant origin "TSM-1" and "Tonsina" in complex treatment of periodontal diseases. Cathedra. 2008; 7(1): 50-53. In Russian].

9. Михайлова А.Б., Вавилова Т.П., Горбатова Е.А. Применение препаратов растительного происхождения в комплексном лечении катарального гингивита. Российская стоматология. 2009; 2(3): 37-40 [Mikhailova A.B., Vavilova T.P., Gorbatoeva E.A. The use of herbal preparations in the complex treatment of catarrhal gingivitis. Russian stomatology. 2009; 2(3): 37-40. In Russian].

10. Теблочева Л.М., Дмитриева Л.А., Золоев Р.В., Козлова М.В. Местное применение озонотерапии для улучшения кровоснабжения полости рта. Человек и лекарство. 2004; 362 [Tebloeva L.M., Dmitrieva L.A., Kozlova M.V., Zoloev R.V. Local application of ozone therapy to improve the blood supply of the oral cavity. man and medicine. 2004; 362. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author
Горбатова Екатерина Александровна / Gorbatoeva Ekaterina
gorbatova_k@mail.ru

Вариабельность сердечного ритма при тиреотоксикозе

А.Г. Васильева¹, О.В. Кондрашкина¹, В.Н. Ардашев², С.В. Стеблецов²

¹ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва

Heart rate variability in patients with thyrotoxicosis

A.G. Vasilyeva¹, O.V. Kondrashkina¹, V.N. Ardashev², S.V. Stebletsov²

¹Out-patient Clinic №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Clinical Hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Проведено изучение клинической картины, данных лабораторных тестов и вариабельности сердечного ритма у 20 пациентов, страдающих тиреотоксикозом, и 10 здоровых лиц. У 12 пациентов с тиреотоксикозом в анамнезе отмечались пароксизмы фибрилляции предсердий и регистрировался синусовый ритм, а у 8 пациентов с тиреотоксикозом имелась постоянная форма фибрилляции предсердий. Исследование проводили с использованием аппаратно-программного комплекса «Кардиовизор С6».

В исследовании получены достоверные данные об изменениях показателей вариабельности сердечного ритма, отражающих степень напряжения (раздражения) блуждающего нерва у больных с тиреотоксикозом и синусовым ритмом, но пароксизмами фибрилляции предсердий в анамнезе и у больных тиреотоксикозом с постоянной формой фибрилляции предсердий, одновременно при этом отмечалось увеличение коэффициента вариации, отражающее активность симпатической нервной системы.

Формировалось заключение о степени напряжения регуляторных систем (показатель активности регуляторных систем). Повышение спектральных характеристик сердечного ритма при тиреотоксикозе является достоверным ранним признаком развития фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, вариабельность сердечного ритма, прогноз фибрилляции предсердий.

Abstract

The clinical picture, laboratory test data and heart rate variability were studied in 20 patients with thyrotoxicosis and 10 healthy individuals. Twelve patients with thyrotoxicosis had a history of paroxysm of atrial fibrillation and recorded a sinus rhythm, and in 8 cases, patients with thyrotoxicosis had a permanent form of atrial fibrillation. The study was carried out by the hardware-software complex "Cardiovisor C6".

The study obtained reliable data on changes in heart rate variability indices reflecting the extent of vagal nerve tension in patients with thyrotoxicosis and sinus rhythm, but with paroxysms of atrial fibrillation in the history and in patients with thyrotoxicosis with a constant form of atrial fibrillation, at the same time there was an increase in the coefficient Variations reflecting the activity of the sympathetic nervous system.

A conclusion was drawn about the degree of tension of regulatory systems (the activity index of regulatory systems). An increase from the pectal characteristics of the heart rhythm in thyrotoxicosis is a reliable early sign of the development of atrial fibrillation.

Key words: thyrotoxicosis, heart rate variability, prognosis of atrial fibrillation.

Регуляция функции щитовидной железы осуществляется тиреотропным гормоном (ТТГ) гипофиза и ауторегуляторными процессами в самой щитовидной железе. При снижении концентрации гормонов щитовидной железы в крови ТТГ стимулирует их выработку, при избытке тиреоидных гормонов секреция ТТГ снижается (механизм отрицательной обратной связи).

Изменения секреции тиреоидных гормонов и нарушение функции щитовидной железы приводят к формированию клинических синдромов тиреотоксикоза (гипертиреоза) и гипотиреоза [1, 2].

Среди больных с синдромом тиреотоксикоза лица старше 65 лет составляют 15%, среди женщин

старше 60 лет – 6-11% [3, 4]. В недавнем крупном популяционном исследовании NHANES III манифестный тиреотоксикоз был выявлен у 0,5%, а субклинический – у 0,8% лиц в общей популяции в возрасте от 12 до 80 лет [4].

Одним из самых серьезных осложнений тиреотоксикоза является мерцательная аритмия. В 10-15% случаев у больных регистрируется мерцание или трепетание предсердий, это осложнение наиболее часто наблюдается у пожилых пациентов. Частота сокращений желудочков при мерцательной аритмии зачастую повышена вследствие увеличения проводимости в атриовентрикулярном узле.

У пациентов с субклиническим тиреотоксикозом (при котором определяется нормальный уровень свободного Т4 в сочетании со сниженным уровнем ТТГ) также могут иметь место тахикардия и клинически не распознанные эпизоды фибрилляции предсердий, которые спонтанно прекращаются. Распространенность и частота новых случаев фибрилляции предсердий были выше у пациентов старше 60 лет, тогда как у молодых людей с субклиническим тиреотоксикозом чаще встречалась наджелудочковая экстрасистолия [4].

Неэффективность антиаритмической терапии у пожилых должна нацеливать врачей на исключение у них тиреотоксикоза как причины нарушения сердечного ритма. Достичь положительного результата можно только на фоне компенсации тиреотоксикоза, сочетая антиаритмические средства с тиреостатиками [5–7].

Цель исследования – с использованием вариабельности сердечного ритма, дисперсионного картирования ЭКГ разработать оценку регуляторных механизмов работы сердца при тиреотоксикозе для прогноза возникновения фибрилляции предсердий.

Материалы и методы

Исследованы клиническая картина и данные лабораторных тестов у 20 больных с тиреотоксикозом и 10 здоровых лиц. Постоянная форма фибрилляции предсердий была у 8 человек с тиреотоксикозом. У 12 человек тиреотоксикоз сопровождался пароксизмами фибрилляции предсердий в анамнезе, однако при осмотре у них регистрировался синусовый ритм. Средний возраст исследуемых 60 ± 4 года. Среди здоровых было 3 мужчины и 7 женщин, среди больных тиреотоксикозом – 7 мужчин и 13 женщин. Средний возраст 62 ± 5 лет.

Характеристика групп представлена в табл. 1.

Исследуемые были сопоставимы по возрасту и полу. Уровень ТТГ, свободного Т4, свободного Т3 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. В группе здоровых были 10 человек с нормальным содержанием ТТГ (0,35–4,5 мкМЕ/мл) и нормальным уровнем свободного Т4, свободного Т3.

У больных тиреотоксикозом (20 человек) ТТГ был в пределах 0,0 мкМЕ/мл (0,35–4,5), свободный Т4 – выше нормы (9,0–19,5 пмоль/л), свободный Т3 – выше нормы (2,3–5,7 пмоль/л).

Оценка электрической активности сердца, проводившаяся с использованием прибора «Кардиовизор 6С» (в дальнейшем система), предназначена для оценки функционального состояния сердца, основанной на компьютерном расчете и 3D-визуализации «портретов сердца», электрической активности миокарда по низкоамплитудным флуктуациям стандартной ЭКГ, регистрируемой по отведениям от конечностей. Кардиовизор отличается эффективной системой фильтрации шумов, основанной на так называемом «методе дисперсионного картирования» ЭКГ (ДК ЭКГ). В методе ДК ЭКГ стандартный ЭКГ-сигнал используется лишь в качестве источника низкоамплитудных микроколебаний поверхностных потенциалов. При этом результатам компьютерной обработки ЭКГ-сигнала является не совокупность общепринятых ЭКГ-признаков, а карта дисперсионных изменений миокарда, формируемая в виде так называемого *портрета сердца* [8]. Система состоит из кардиоусилителя, программного обеспечения, комплекта ЭКГ-электродов. При скрининговых исследованиях сердца система обеспечивает регистрацию ЭКГ в 6 стандартных отведениях (I, II, III, aVR, aVL, aVF), их отображение на экране монитора, формирование «портрета сердца».

Система предназначена для использования в поликлиниках, лечебно-профилактических учреждениях, диагностических кардиологических

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика групп

Показатель	Здоровые (n=10)	Больные с тиреотоксикозом (n=20)
Мужчины	3	7
Женщины	7	13
Возраст, годы	60 ± 4	62 ± 5
Наличие постоянной формы фибрилляции предсердий	0	8
Т3 свободный, пмоль/л	$3,0 \pm 0,2$	Более $5,7 \pm 0,4^*$
Т4 свободный, пмоль/л	$14,0 \pm 1,0$	Более $19,5 \pm 1,2^*$
ТТГ, мкМЕ/мл	$2,5 \pm 0,1$	0,0001*

Обозначения: свободный Т3 – трийодтироксин, свободный Т4 – тетраiodтироксин, ТТГ – тиреотропный гормон, * - $p < 0,05$ статистически достоверно.

центрах, может применяться в санаториях и других организациях оздоровительного типа.

«Портрет сердца» представляет собой «снимок», получаемый в результате расчета средних дисперсионных характеристик низкоамплитудных колебаний за время ввода ЭКГ.

Индекс микроальтернатив «Миокард» характеризует суммарную величину дисперсионных отклонений от нормы. Изменяется в диапазоне от 0 до 100%. Чем больше значение индикатора, тем больше отклонений от нормы.

Индикатор «Ритм» характеризует выраженность изменений характеристик variability $R-R$ -интервалов и изменяется в диапазоне от 0 до 100% [8].

Анализ variability сердечного ритма - математический анализ, основанный на данных о variability интервалов, состоянии симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также высших вегетативных центров, определяет не только реакцию системы кровообращения, но и напряжение регуляторных механизмов [9]. В работах Р.М. Баевского и соавт. [10] установлена связь variability ритма сердца с нейрогуморальной регуляцией и адаптивными реакциями организма человека на стресс. Этот метод прост, информативен и достаточно хорошо разработан. Согласно стандартам Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества электрофизиологии (HeartRateVariability, 1996), выделяют две оценки ритма сердца - временную (TimeDomainMethods) и частотную (FrequencyDomainMethods) [11]. К временным методам относятся статистический анализ и геометрические методы, к частотным - спектральный анализ.

Мы анализировали наиболее информативные показатели variability сердечного ритма. Нами исследованы следующие показатели: среднее квадратичное отклонение (SDNN). Значение его выражается в миллисекундах. Нормальные значения (SDNN) находятся в пределах 40-80 мс. Рост или уменьшение (SDNN) могут быть связаны как с автономным контуром регуляции, так и с центральным (как с симпатическими, так и с парасимпатическими влияниями на ритм сердца).

RMSSD является показателем активности парасимпатического звена вегетативной регуляции. Его вычисление происходит по динамическому ряду разностей значений последовательных пар кардиоинтервалов и не содержит медленноволновых составляющих сердечного ритма. Отражает активность автономного контура регуляции. Чем

выше значение RMSSD, тем активнее звено парасимпатической регуляции (20-50 мс - нормативные значения).

Индекс напряжения регуляторных систем - стресс-индекс (SI) характеризует активность механизмов симпатической регуляции, состояние центрального контура регуляции. Вычисляется на основании анализа графика распределения кардиоинтервалов - вариационной пульсограммы. Количественно это может быть выражено отношением высоты гистограммы к ее ширине. Этот показатель чрезвычайно чувствителен к усилению тонуса симпатической нервной системы. Величина SI у взрослых в норме колеблется от 50 до 150 условных единиц. При эмоциональном стрессе и физической работе у здоровых людей значения SI увеличиваются до 300-500 единиц, а у людей старшего возраста со сниженными резервами такие значения наблюдаются даже в покое [12].

Показатели спектрального анализа

Мощность высокочастотной составляющей спектра (дыхательные волны, HF) является основной составляющей ВЧ-компонента. Характеризует активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы, активность автономного контура регуляции, за который ответствен парасимпатический отдел. Мощность дыхательных волн выражается в абсолютных значениях и в виде относительной величины (в % от суммарной мощности спектра).

Мощность низкочастотной составляющей спектра (медленные волны 1-го порядка, или вазомоторные волны, LF). Этот показатель характеризует преимущественно состояние симпатического центра регуляции сосудистого тонуса. Мощность медленных волн 1-го порядка определяет активность вазомоторного центра.

Мощность спектра «очень» низкочастотной составляющей (медленные волны 2-го порядка, VLF). Спектральная составляющая сердечного ритма в диапазоне VLF, по современным представлениям, обусловлена влиянием на ритм сердца надсегментарного уровня регуляции, поскольку амплитуда этих волн тесно связана с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры. VLF характеризует влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, что отражает состояние нейрогуморального и метаболического уровней регуляции. VLF может использоваться как надежный маркер степени связи автономных (сегментарных) уровней регуляции кро-

воображения с надсегментарными, в том числе с гипофизарно-гипоталамическим и корковым уровнем.

Комплексный анализ variability сердечного ритма по определенному на набору показателей лежит в основе заключения о степени напряжения регуляторных систем (показатель активности регуляторных систем - ПАРС).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 2. Число сердечных сокращений у больных с тиреотоксикозом было достоверно выше, чем у здоровой группы, однако наибольшие значения были у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Эти величины были статистически достоверны.

Отмечается повышение ПАРС (показатель активности регуляторных систем) у больных тиреотоксикозом (до $5,5 \pm 1,1$) по сравнению со здоровой группой ($3 \pm 1,4$) и с постоянной формой фибрилляции предсердий (до $8,0 \pm 2,2$), что свидетельствует о значительной степени напряжения регуляторных систем.

Поражение миокарда характеризуется повышением индекса «Миокард», что статистически достоверно, в наибольшей степени в группе больных с постоянной формой фибрилляции предсердий.

Показатели RMSSD (квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов) у больных с тиреотоксикозом, у которых регистрировался синусовый ритм и имелись пароксизмы фибрилляции предсердий в анамнезе, выше (до $30,0 \pm 9,1$), чем у здоровых (с $25 \pm 11,1$) и SDNN (стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов) — $36,9 \pm 8,1$ и $33,3 \pm 7,3$ соответственно. У больных тиреотоксикозом с постоянной формой фибрилляции предсердий отмечается повышение RMSSD с $30,0 \pm 9,1$ до $110,0 \pm 10,1$ мс и SDNN с $36,9 \pm 8,1$ до $135,0 \pm 12,4$ мс, что характеризует увеличение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Отмечено значительное превышение коэффициента вариации у больных с тиреотоксикозом ($5,8 \pm 0,9\%$) по сравнению со здоровыми ($4,5 \pm 1,2\%$) и значительное повышение у больных с тиреотоксикозом и постоянной формой фибрилляции предсердий (до $34 \pm 32\%$ **), что свидетельствует об активации симпатической нервной системы.

У больных с тиреотоксикозом по сравнению со здоровой группой повышается стресс-индекс с $140,5 \pm 21,1$ до $226 \pm 19,1^*$ усл. ед., связанный с

активностью симпатической нервной системы. В то же время отмечается снижение стресс-индекса у больных тиреотоксикозом с постоянной формой фибрилляции предсердий, что характеризует достоверное увеличение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у этой группы обследуемых.

Повышены такие показатели, как мощность HF (высокочастотный диапазон спектра ВРС), у больных тиреотоксикозом с пароксизмами фибрилляции предсердий в анамнезе и синусовым ритмом (до $325,1 \pm 8,6^*$ мс²) -дыхательных волн по сравнению со здоровой группой ($275 \pm 12,7$ мс²), что свидетельствует о стимуляции дыхательного центра. Также получены данные об увеличении показателей для вазомоторных волн LF (низкочастотный диапазон спектра ВРС) у больных тиреотоксикозом (до $365,1 \pm 14,2^*$ мс²) по сравнению со здоровыми ($214 \pm 13,1$ мс²), указывающих на активизацию вазомоторного центра. Повышение показателей HF до $3445,3 \pm 1101,1^{**}$ и LF до $6464,2 \pm 1021,2^{**}$ мс² у больных тиреотоксикозом с постоянной формой фибрилляции предсердий достоверно свидетельствует о достоверном повышении активности регуляторных систем, активности автономного контура регуляции, активации симпатического центра регуляции сосудистого тонуса.

Отмечено увеличение параметра VLF (очень низкий диапазон спектра ВРС) до $184 \pm 14,1^*$ мс² у больных тиреотоксикозом и до $1868,9$ мс² у больных с тиреотоксикозом и постоянной формой фибрилляции предсердий по сравнению с показателем у здоровых — $152 \pm 11,2$ мс², что свидетельствует об активном влиянии высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, что способствует активизации нейрогуморального и метаболического уровней регуляции.

Также из табл. 2 видно, что мощность спектра у здоровых составляет $733 \pm 22,3$ мс², у больных с тиреотоксикозом нарастает до $954 \pm 24,5^*$ мс², а у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий и тиреотоксикозом — до $8050,7 \pm 1011,4^{**}$ мс², что дополнительно свидетельствует об активации вегетативных центров головного мозга. Повышение спектра ультранизкочастотного компонента ритма сердца специфично для больных тиреотоксикозом.

Таким образом, достоверное повышение variability сердечного ритма при тиреотоксикозе является ранним признаком фибрилляции предсердий.

Показатели RMSD и SDNN, отражающие степень напряжения (раздражения) блуждающего нерва у больных с тиреотоксикозом с парок-

Вариабельность и частотные характеристики сердечного ритма в группах сравнения

Показатель	Здоровые (n=10)	Тиреотоксикоз с пароксизмами фибрилляции предсердий в анамнезе, синусовый ритм при записи ЭКГ (n=12)	Тиреотоксикоз с постоянной формой фибрилляции предсердий (n=8)
ПАРС	3±1,4	5,5±1,1	8,0±2,2
«Миокард», %	14±1,0*	16±1,1	22±1,5*
ЧСС	80±6,1	100±11,2*	120±10,1**
RMSSD, мс	25±11,1	30,0±9,1	110,0±10,1
SDNN, мс	33,3±7,3	36,9±8,1	135,0±12,4
CV,%	4,5±1,2	5,8±0,9*	34 ±32 **
SI, усл.ед.	140,5±21,1	226±19,1*	18,0±2,1
HF, мс ²	275±12,7	325,1±8,6*	3445,3±1101,1**
LF, мс ²	214±13,1	365,1±14,2*	6464,2±1021,2**
VLF, мс ²	152±11,2	184±14,1*	1868,9±204,2**
ULF, мс ²	90,5±18,1	578,5±14,3*	430,5±18,2**
LF/HF	0,9	1,1	1,9
TP, мс ²	733±22,3	954±24,5*	8050,7±1011,4**

Обозначения: ПАРС – показатель активности регуляторных систем, ЧСС – частота сердечных сокращений, «Миокард» – индекс микроальтернатив, RMSSD – квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, SDNN – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, CV – коэффициент вариации, SI – стресс-индекс, HF – (high frequency) высокочастотный диапазон спектра ВРС, LF – (low frequency) низкочастотный диапазон спектра ВРС, VLF – (very low frequency) очень низкий диапазон спектра ВРС, ULF – (ultra low frequency) ультранизкочастотный компонент ВРС, ВРС – вариабельность сердечного ритма, TP – мощность спектра, $p_1^* < 0,05$ достоверность между первой и второй группами, $p_2^{**} < 0,05$ достоверность между второй и третьей группами.

сизмами фибрилляции предсердий в анамнезе и регистрируемым синусовым ритмом, были несколько выше, чем у здоровых.

Отмечалось достоверное увеличение коэффициента вариации и стресс-индекса у больных тиреотоксикозом с пароксизмами фибрилляции предсердий в анамнезе, отражающее активность симпатической нервной системы.

Частотные характеристики спектра ритма сердца HF, LF (волны продолговатого мозга), VLF (высшие подкорковые центры) свидетельствуют о достоверном превышении активности центров продолговатого мозга.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о диагностической значимости показателей вариабельности сердечного ритма при гиперфункции щитовидной железы. Аналогичные данные приводят и другие авторы [13, 14]. Однако прогностическая значимость спектральной характеристики сердечного ритма для оценки угрозы возникновения фибрилляции предсердий является новой в интерпретации результатов исследования вариабельности сердечного ритма. Она может быть использована в клинической практике совместно с уровнем динамики тиреоидных гормонов для прогноза возникновения фибрилляции предсердий.

Выводы

1. Состояние больных тиреотоксикозом, у которых была постоянная форма фибрилляции предсердий, характеризуется перенапряжением регуляторных систем, для которого характерна недостаточность защитно-приспособительных механизмов и их неспособность обеспечить адекватную реакцию организма на воздействие факторов окружающей среды.

2. Вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование – надежный метод в прогнозировании возникновения фибрилляции предсердий у больных тиреотоксикозом.

Литература

1. Аметов А.А. Избранные лекции по эндокринологии. М., 2009 [Ametov A.A. Selected lectures on endocrinology. M. 2009. In Russian].
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство, 2012 [Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology. National leadership. 2012. In Russian].
3. Hollowell J.G., Staehling N.W., Hannon W.H. et al. Serum thyrotropin, thyroxine, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III). J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 488–499.

4. Sgarbi J.A., Villaca F., Scandiuizzi S. et al. Improvement of cardiac effects of endogenous subclinical hyperthyroidism with methimazol treatment [Abstract]. 12th International Thyroid Congress. Kyoto. 2000. *Endocr. J.* 2000; 47(Suppl.): 179–182.

5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. Учебно-методическое пособие. М., 2005 [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Pronin V.S. Clinic and diagnosis of endocrine disorders. Teaching-methodical manual, Moscow. 2005. In Russian].

6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебник для вузов. М., 2007, 91–114 [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. Endocrinology. Textbook for High Schools. М., 2007, 91–114. In Russian].

7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практикующих врачей. М., 2006 [Dedov I.I., Melnichenko G.A. Rational pharmacotherapy of diseases of the endocrine system and metabolic disorders. A Guide for Practitioners. Moscow. 2006. In Russian].

8. Программное обеспечение для скрининговых исследований сердца «Кардиовизор-06». Руководство пользователя (с. 4–8). [Software for cardiac screening «Cardiovisor-06». User's manual. In Russian].

9. Бояринцев В.В., Ардашев В.Н., Каленова И.Е. и др. Доказательная медицина: обзор современных математических методов анализа. М.: ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ. 2013. с. 223 [Boyarintsev V.V., Ardashev V.N., Kalenova I.E. et al. Evidence-based medicine: a review of modern mathematical methods of analysis. М. FSBI «ESMC» of the President of the Russian Federation. 2013, 223. In Russian].

10. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979 [Bayevsky R.M. Prediction of conditions on the verge of norm and pathology. М.: Medicine. 1979. In Russian].

11. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (Методические рекомендации). Вестник аритмологии, 2001; 24: 65–86 [Bayevsky R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V. et al. An analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems (Methodical recommendations). Herald of arrhythmology. 2001; 24: 65–86. In Russian].

12. Снежницкий В.А. Методологические аспекты анализа вариабельности сердечного ритма в клинической практике. Медицинские новости. 2004; 9: 37–43 [Snezhitsky V.A. Methodological aspects of the analysis of heart rate variability in clinical practice. Medical News. 2004; 9: 37–43. In Russian].

13. Серебрякова О.В., Говорин А.В., Просяник В.И., Бакшеева Е.В. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных с синдромом тиреотоксикоза. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2007; 5 (1): ISSN 1818-7943 [O.V. Serebryakova, A.V. Govorin, V.I. Prosyanic, E.V. Bacsheeva. Cardiac rhythm variability in patients with thyrotoxicosis syndrome. Vestnik NGU. Series: Biology, clinical medicine. 2007; 5(1): ISSN 1818-7943. In Russian].

14. Красноруцкая О.Н., Петрова Т.Н., Зуйкова А.А. Прогнозирование патологии щитовидной железы методом временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца. Вестник новых медицинских технологий 2010; XVII (2): 122 [Krasnorutskaya T.N., Petrova O.N., Zuikova A. A. The diseases of the thyroid gland prognosis with temporal and spectral heart rate varyability analysis. Bulletin of new medical technologies. 2010; XVII(2): 122. In Russian].

Для корреспонденции /Corresponding author

Васильева Александра Геннадиевна/ Vasilyeva Alexandra
vasileksa@mail.ru

Сочетанное применение транскраниальной магнитотерапии бегущим реверсивным магнитным полем и синхронизированной офтальмохромотерапии для улучшения когнитивных способностей у спортсменов боевых видов с периферическими дистрофиями сетчатки

Н.Б. Корчажкина, В.В. Кацнельсон, А.В. Дракон
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Combined use of transcranial magnetotherapy by a running reversible magnetic field and synchronized ophthalmic chromotherapy to improve cognitive abilities in martial arts athletes with peripheral retinal degenerations

N.B. Korchazhkina, V.V. Katsnelson, A.V. Dracon
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Актуальность. Спортивный результат и работоспособность спортсмена во многом зависят от уровня функционального состояния центральной нервной системы, а освоение, развитие и совершенство технико-тактических действий в спорте определяется ничем иным, как совокупностью когнитивных функций, что делает чрезвычайно актуальным исследование новых методов, связанных с улучшением когнитивных способностей у спортсменов. **Материалы и методы.** В статье отражены результаты сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии бегущим реверсивным магнитным полем и синхронизированной офтальмохромотерапии для улучшения когнитивных способностей у спортсменов боевых видов с периферическими дистрофиями сетчатки. Исследования проведены на 120 спортсменах боевых видов. **Результаты исследования.** Авторами доказано, что разработанный метод способствует коррекции функциональных расстройств и улучшению когнитивных функций в большей степени, чем транскраниальная магнитотерапия, что проявляется в улучшении слуховой памяти (как при непосредственном воспроизведении, так и в условиях интерференции), снижении количества ошибок и повышении психической продуктивности, что является одним из условий повышения спортивной результативности. **Выводы.** Метод прост в осуществлении и может быть рекомендован для практического использования у спортсменов боевых видов.

Ключевые слова: бегущее реверсивное магнитное поле, транскраниальная магнитотерапия, синхронизированная офтальмохромотерапия, когнитивные функции, психическая продуктивность, спортивная результативность, спортсмены боевых видов, периферические дистрофии сетчатки.

Abstract

Relevance. Sportsmen's working capacity and competitive success largely depends on the CNC functional state level, and the mastering of techniques in sports is determined by a combination of cognitive functions, which makes it extremely relevant to research new methods associated with improving athletes cognitive abilities. **Materials and methods.** Combined use of transcranial magnetotherapy by a running reversible magnetic field and synchronized ophthalmic chromotherapy to improve cognitive abilities in martial arts athletes with peripheral retinal degenerations. One hundred twenty martial arts athletes participated in the studies. Results of the study. The authors proved that the developed method causes correction of functional disorders and improves cognitive functions, in a greater degree than transcranial magnetotherapy, which is manifested in improving auditory memory (both in direct reproduction and in interference conditions), in reducing the number of errors and in increasing mental productivity, which is one of the main conditions on the way to improve sports performance. Conclusions. This method is easy to implement and can be recommended for practical use to martial arts athletes.

Key words: running reversible magnetic field, transcranial magnetotherapy, synchronized ophthalmic chromotherapy, cognitive functions, mental productivity, athletic performance, martial arts athletes, peripheral retinal degeneration.

Особенностью современного спорта являются не только большие физические, психологические и эмоциональные, но и интеллектуальные и когнитивные нагрузки, в связи с чем разработка немедицинских технологий для повышения когнитивных функций с целью обеспечения высокого уровня ра-

ботоспособности спортсмена является важной задачей спортивной медицины. Это объясняется тем, что спортивный результат и работоспособность спортсмена во многом зависят от уровня функционального состояния центральной нервной системы, а освоение, развитие и совершенство технико-тактических

действий в спорте определяются ничем иным, как совокупностью когнитивных функций [1–3].

Одной из важных когнитивных функций является внимание, которое делится на произвольное внимание, характеризующееся удержанием необходимого уровня психической активности для обеспечения качества умственной деятельности, и произвольное внимание, которое обеспечивает способность сосредоточить психическую деятельность на одной или нескольких актуальных задачах [4]. Также внимание обеспечивает своевременную реакцию на поступающие от органов чувств сигналы, концентрацию, разделение информационных потоков и сохранение в течение необходимого времени умственной работоспособности [5–7], которая является наиболее интегральным, информативным и функциональным понятием и отражает функциональное состояние когнитивной сферы, характеризуя ширину адаптации когнитивных функций в условиях нагрузочного тестирования и определяется как количество проделанной когнитивной работы в рамках заданных временных лимитов и параметров эффективности [8–10].

Другой, не менее важной когнитивной функцией является память, которая характеризуется как способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить усвоенную в течение длительного промежутка времени информацию и включает в себя четыре характеристики: запоминание (усвоение) информации, ее сохранение, извлечение и воспроизведение, благодаря чему человек способен приобретать, сохранять и использовать свой индивидуальный опыт [11].

Во многих исследованиях доказана зависимость между интеллектуальными способностями спортсменов и уровнем их профессионального мастерства, при этом у спортсменов с высокими психофизиологическими показателями отмечается более высокий уровень технико-тактического мастерства [12–15].

Принимая во внимание, что у высококвалифицированных спортсменов боевых видов постоянно присутствуют сотрясения и микротравмы головы, нередко приводящие к развитию различных осложнений, диагностика когнитивных функций с целью выявления дисфункции когнитивной сферы и немедикаментозной коррекции, а также для профилактики возникновения функциональных и соматических расстройств, которые могут привести к развитию синдрома утомления и дезадаптации и негативно повлиять на функциональное состояние ЦНС и результативность их спортивной деятельности, является актуальной задачей восстановительной и спортивной медицины.

Цель исследования – разработка и научное обоснование сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии бегущим реверсивным магнитным полем и синхронизированной офтальмохромотерапии для улучшения когнитивных способностей у спортсменов боевых видов с периферическими дистрофиями сетчатки.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач нами были проведены клинические наблюдения и исследования у 120 мужчин боевых видов спорта, имеющих спортивный разряд не ниже I взрослого, регулярно участвующих в соревнованиях, в возрасте от 19 до 27 лет (средний возраст составил $21,2 \pm 2,5$ года), находящихся на постоянном тренировочном режиме с кратностью тренировок не менее 3 раз в неделю, кроме того, за месяц до исследования никакой фармакологической терапии, направленной на коррекцию физической и умственной работоспособности, они не получали. Спортсмены, включенные в исследование, предъявляли жалобы на снижение памяти, внимания и работоспособности.

Все спортсмены, включенные в исследование, были разделены на 3 сопоставимые по клинико-функциональным характеристикам группы.

Основная группа – 40 пациентов, которые получали курс транскраниальной магнитотерапии бегущим реверсивным магнитным полем в сочетании с синхронизированной офтальмохромотерапией.

Группа сравнения – 40 пациентов, которым применялся курс транскраниальной магнитотерапии бегущим реверсивным магнитным полем низкой частоты.

Контрольная группа – 40 больных, которые получали процедуры магнитотерапии «плацебо».

Кроме того, в исследование были включены 20 добровольцев – практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста, не занимающихся профессионально спортом (большинство из них студенты вузов).

Методики физиотерапевтического лечения

Транскраниальное воздействие на проекцию зрительных путей. Процедуры проводили с помощью аппарата «АМО-АТОС» (Рег. уд. МЗ РФ № 29/10071001/3132-02 от 12.03.02, производство ООО «ТРИМА», Саратов), генерирующего магнитные поля 2 видов – переменное бегущее, положительное пульсирующее и стохастически изменяющееся (режим «стохас») для предотвращения адаптации организма к параметрам магнитного поля (Г.Н. Пономаренко, В.С. Улащик, 2017) и приставки «Оголове», предназначенной для битемпорального воздействия на регулирующие структуры мозга.

Два полуцилиндрических излучателя бегущего магнитного поля располагали битемпорально в проекции зрительного нерва. Использовали режим импульсного положительного и отрицательного полей в 1 диапазоне частот. Индукция МП 23 мТл. Продолжительность процедуры 10 мин, на курс 10 ежедневных процедур.

Офтальмохромотерапия проводилась с помощью приставки «АМБЛИО». Воздействие осуществляли на глаз при открытых веках, взгляд был направлен в тубус, через осевое отверстие в источнике. Соотношение длительности воздействия магнитного поля и световых импульсов 5:2. Частота подбиралась по комфортным ощущениям пациента, продолжительность процедуры 10 мин, на курс 10 ежедневных процедур.

Методы обследования

Для оценки эффективности применения разработанного комплекса всем спортсменам проводилось двукратное исследование когнитивных функций и умственной работоспособности (до и после лечения), которое включало оценку:

памяти по методике А.Р. Лурия и Е.Д. Хомской с помощью теста десяти слов по данным непосредственного воспроизведения (ТДС) и после интерферирующей паузы (ТДС ИП);

объема и переключения внимания по методике Шульте-Платонова (красно-черные таблицы (Ш) с дозированием во времени);

психической продуктивности по корректурной пробе по Анфимову В.А. (Q) (с использованием модифицированной методики с дозированием во времени).

Результаты исследования

При исследовании когнитивных функций и умственной работоспособности спортсменов бое-

вых видов с периферическими дистрофиями сетчатки в исходном состоянии отмечалось достоверное снижение всех изучаемых показателей (см. таблицу).

Так, при оценке результатов мнестических функций (тест 10 слов простой и в условиях интерференции) количество слов у спортсменов, включенных в исследование, было достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста, не занимающихся профессионально спортом, как по данным непосредственного воспроизведения ($7,5 \pm 0,5$ и $9,5 \pm 0,2$ слов соответственно, $p < 0,05$), так и после интерферирующей паузы ($7,0 \pm 0,4$ и $8,5 \pm 0,3$ слов соответственно, $p < 0,05$).

Кроме того, психическая продуктивность спортсменов, включенных в исследование, была достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц, не занимающихся профессионально спортом ($62,5 \pm 0,2$ и $75,6 \pm 0,3$ усл.ед. соответственно, $p < 0,05$). Как видно из таблицы, у спортсменов боевых видов спорта отмечались более низкий объем и переключение внимания и более высокие показатели количества ошибок на 200 ($2,5 \pm 0,1$ и $5,3 \pm 0,2$ знака соответственно, $p < 0,05$) и 500 знаков ($2,8 \pm 0,1$ и $6,9 \pm 0,2$ знака соответственно, $p < 0,001$) при проведении пробы Алфимова.

Как свидетельствуют данные таблицы, после курса лечения наиболее выраженная динамика отмечалась у спортсменов основной группы, у которых все изучаемые показатели приближались к референтным значениям, в то время как в группе сравнения, хотя и отмечалась достоверная положительная динамика, ни один показатель не достигал значений физиологической нормы, у спортсменов контрольной группы достоверной динамики не наблюдалось.

Таблица

Динамика показателей когнитивных функций у спортсменов боевых видов под влиянием сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии бегущим реверсивным магнитным полем и синхронизированной офтальмохромотерапии

Показатели	Здоровые	До лечения	Основная группа	Группа сравнения	Контроль
Тест десяти слов по данным непосредственного воспроизведения (ТДС), количество слов	$9,5 \pm 0,2$	$7,5 \pm 0,5$ $p1^{**}$	$9,4 \pm 0,1$ $p2^{**}$	$8,1 \pm 0,1$ $p1^*, p2^*, p3^*$	$7,6 \pm 0,2$ $p1^{**}, p3^{**}$
Тест десяти слов после интерферирующей паузы (ТДС ИП), количество слов	$8,5 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,1$ $p1^{**}$	$8,6 \pm 0,2$ $p2^{**}$	$7,9 \pm 0,1$ $p1^*, p2^*, p3^*$	$6,9 \pm 0,2$ $p1^{**}, p3^{**}$
Методика Шульте-Платонова, усл. ед.	$4,9 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$ $p1^*$	$4,8 \pm 0,2$ $p2^*$	$4,0 \pm 0,05$ $p1^*, p3^*$	$3,4 \pm 0,09$ $p1^*, p3^*$
Психическая продуктивность по корректурной пробе Анфимова, усл. ед.	$76,5 \pm 1,3$	$62,5 \pm 2,2$ $p1^{**}$	$75,2 \pm 2,3$	$69,1 \pm 1,9$ $p1^*, p3^*$	$61,8 \pm 2,3$ $p1^{**}$
Количество ошибок на 200 знаков по пробе Анфимова, знаков	$2,5 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,2$ $p1^{**}$	$2,6 \pm 0,05$ $p2^{**}$	$3,9 \pm 0,09$ $p1^*, p2^*, p3^*$	$5,2 \pm 0,1$ $p1^{**}, p3^{**}$
Количество ошибок на 500 знаков по пробе Анфимова, знаков	$2,8 \pm 0,1$	$6,9 \pm 0,2$ $p1^{***}$	$2,9 \pm 0,04$ $p2^{***}$	$4,2 \pm 0,08$ $p1^*, p2^*, p3^*$	$6,1 \pm 0,1$ $p1^{***}, p3^{***}$

Примечание: $p1$ – сравнение со здоровыми; $p2$ – сравнение до и после лечения; $p3$ – сравнение с основной группой после лечения;

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Заключение

Таким образом, разработанный метод сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии бегущим реверсивным магнитным полем и синхронизированной офтальмохромотерапии способствует выраженной коррекции функциональных расстройств и улучшению когнитивных функций у спортсменов боевых видов с периферическими дистрофиями сетчатки в большей степени, чем применение транскраниальной магнитотерапии, что проявляется в улучшении слуховой памяти (как при непосредственном воспроизведении, так и в условиях интерференции), снижении количества ошибок и повышении психической продуктивности, что является одним из условий повышения спортивной результативности. Метод прост в осуществлении и может быть рекомендован для практического использования у спортсменов боевых видов.

Литература

1. Разолов Н.А., Чижов А.Я., Потиевский Б.Г., Потиевская В.И. Нормобарическая гипокситерапия. Методические рекомендации для авиационных врачей. М., 2002. 19 с. [Rassolov N., Chizhov A.Y., Potievsky B.G., Potievsky V.I. Normobaric hypoxic. Guidelines for the aviation doctors. M., 2002. 19 p. In Russian].
2. Fuchs U., Reib M. Hohentraining. Trainer bibliothek. Philippka-Verlag, 1990. 127 p.
3. Heinicke K., Heinicke I., Schmidt W., Wolfarth B. A three-week traditional altitude training increases hemoglobine mass and red cell volume in elite biathlon athletes. *Int. J. Sports Med.* 2005; 26(5): 350-355.
4. Ашмарин Б.А., Виноградов Ю.А., Вяткина З.Н. и др. Теория и методики физического воспитания: Учеб. для ТЗЗ студентов фак. физ. культуры пед. ин-тов по спец. 03.03 «Физ. культура». Под ред. Б.А. Ашмарина. М.: Просвещение, 1990. 287 с. [Ashmarin B.A., Vinogradov Yu.A., Vyatkina Z.N. et al. Theory and methods of physical education: Textbook. TSS for students facts. physical culture PED. in-tov on spec. 03.03 «Phys. culture». Under the editorship of B. A. Ashmarina. M: Education, 1990. 287 P. In Russian].
5. Бочаров М.И. Реакция гемодинамики человека на разные по величине гипоксические воздействия. Ульяновский медико-биологический журнал. 2012; 3: 138-145 [Bocharov M.I. hemodynamic Response of man to different magnitude of hypoxic exposure. Ulyanovsk medico-biological journal. 2012; 3: 138-145. In Russian].
6. Бухтиярова Л.В., Шериунова В.Н., Арсланова Т.Л. Развитие прыжковой выносливости у баскетболистов, занимающихся в сборных командах ВУЗов. Учебно-методическое пособие, Казань: Казанский университет, 2015. 54 с. [Bukhtiyarova L.V., Sheronova V.N., Arslanova T.L. Development of hopping endurance in basketball players involved in national team of schools. Methodical textbook, Kazan: Kazan state University, 2015. 54. In Russian].
7. Hiltz M.J., Werner D., Marthol H., Flachskampf F.A., Daniel W.G. Enhanced external counterpulsation improves skin oxygenation and perfusion. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 385-391.
8. Бобылева О.В., Глазачев О.С. Умеренная дозированная гипоксическая гипоксия: влияние на динамику операторской деятельности человека и ее психофизиологическое обеспечение. *Нур. Мед. Ж.* 2005; 13 (3-4): 44-49 [Bobylev O.V., Glazachev O.S. Moderate dosed hypoxic hypoxia: impact on the dynamics of the operator's activities and its psycho-physiological assurance. *Нур. Мед. Ж.* 2005; 13 (3-4): 44-49. In Russian].
9. Болдырева В.Б., Кейно А.Ю., Грицков П.М. Исследование специальной физической подготовленности игроков баскетбольного клуба «Тамбов». Вестник Тамбовского университета, серия Гуманитарные науки. Тамбов, 2016; 21 (5-6): 157-158 [Boldyrev V.B., Kano A.Y., Gritskov P.M. Study of the special physical preparedness of basketball players clubs «Tambov». *Vestnik tambovskogo universiteta, series of Humanitarian Sciences.* Tambov, 2016; 21 (5-6): 157-158. In Russian].
10. Бочаров М.И. Реакция гемодинамики человека на разные по величине гипоксические воздействия. Ульяновский медико-биологический журнал. 2012; 3: 138-145 [Bocharov M.I. hemodynamic Response of man to different magnitude of hypoxic exposure. Ulyanovsk medico-biological journal. 2012; 3: 138-145. In Russian].
11. Осипова Е.Н., Осипов В.Н. Современные средства восстановления физической работоспособности в женском баскетболе. Физическое воспитание студентов. 2010; 5: 54-56 [E.N. Osipova, Osipov V.N. Modern means of recovery of physical performance in female basketball. *Physical education of students.* 2010; 5: 54-56. In Russian].
12. Ashenden M.J., Gore C.J., Dobson G.P., Hahn A.G. "Live high, train low" does not change the total haemoglobin mass of male endurance athletes sleeping at a simulated altitude of 3000 m for 23 nights. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1999; 80: 479-484.
13. Chizhov A.I., Bludov A.A. Efficiency of intermittent and resonance intermittent normobaric hypoxia therapy in patients with infection-dependent bronchial asthma. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 2000; 9: 48-50.
14. Fuchs U., Reib M. Hohentraining. Trainer bibliothek. Philippka-Verlag, 1990. 127 p.
15. Heinicke K., Heinicke I., Schmidt W., Wolfarth B. A three-week traditional altitude training increases hemoglobine mass and red cell volume in elite biathlon athletes. *Int. J. Sports Med.* 2005; 26(5): 350-355.

Для корреспонденции/Corresponding author
Кашнелсон Виктория Витальевна/ Katsnelson Viktoriya
katsnelsonviktoria@gmail.com

Образовательные программы кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» на 2018 год

Зав. кафедрой: профессор, д.м.н. Круглова Лариса Сергеевна

Контакты: Зав. учебной частью: доцент, к.м.н. Шатохина Евгения Афанасьевна
+7 (916) 962-79-19, доцент, к.м.н. Суркичин Сергей Иванович +7 (916) 691-43-42
shatokhina@cgma.su, sh.77@mail.ru, cgma-derma@yandex.ru

Адрес: г. Москва, м. «Крылатское», ул. Маршала Тимошенко, дом 19, стр. 1А, каб. 238

www.cgma.su

Наименование цикла	Контингент обучающихся	Объем учебного плана (час.)	Сроки проведения	Стоимость обучения на договорной основе (руб.)
Программы профессиональной переподготовки с выдачей диплома				
Дерматовенерология	Врачи-дерматовенерологи при стаже работы по специальности «Дерматовенерология» 5 и более лет	504	04.09-14.12	80 000
Косметология	Врачи-дерматовенерологи	576	16.01-04.04 14.03-31.05 06.09-21.11 11.10-26.12	80 000
Программы повышения квалификации с выдачей удостоверения и сертификата				
Дерматовенерология	Врачи-дерматовенерологи	144	17.01-14.02 27.03-24.04 12.09-10.10 13.11-11.12	21 200
Косметология	Врачи-косметологи	144	24.01-21.02 22.03-19.04 26.09-24.10 28.11-26.12	21 200

**Программы повышения квалификации с выдачей удостоверения
Зарегистрированы в системе непрерывного медицинского образования (НМО)
на сайте <https://edu.rosminzdrav.ru>
Слушатели программ получают соответственно длительности цикла 36 и 18 ЗЕТ (кредитов/баллов)
в системе НМО**

Дерматоонкология. Основы дерматоскопической диагностики	Врачи-дерматовенерологи, врачи- косметологи	36	06.02-09.02 09.10-12.10	12 000
Детская дерматология	Врачи-дерматовенерологи, врачи- педиатры	36	12.02-15.02 16.10-19.10	20 000
Комплексная коррекция эстетических недостатков и возрастных изменений	Врачи-косметологи, врачи- дерматовенерологи	36	19.02-22.02 22.10-25.10	35 000
Современные инъекционные технологии в косметологии	Врачи-косметологи, врачи- дерматовенерологи	18	08.02-09.02 22.03-23.03 19.04-20.04 07.06-08.06 20.09-21.09 25.10-26.10 22.11-23.11 20.12-21.12	25 000
Дерматоскопия: алгоритмы диагностики и фотодокументации. Практикум	Врачи-дерматовенерологи, врачи- косметологи, врачи-онкологи	18	15.02-16.02 05.04-06.04 01.06-02.06 01.11-02.11	10 000
Коррекция возрастных изменений аногенитальной области	Врачи-дерматовенерологи, врачи- косметологи, врачи-акушеры-гинекологи	18	13.04-14.04 16.11-17.11	15000
Микологическая патология кожи и ее придатков. Подология: междисциплинарный подход	Врачи-дерматовенерологи, врачи- косметологи	18	02.03-03.03 07.12-08.12	5000
Трихология: заболевания кожи волосистой части головы и волос. Методы диагностики и лечения	Врачи - косметологи, врачи- дерматовенерологи	18	12.04-13.04 04.10-05.10	5000
Фотодинамическая терапия	Врачи-дерматовенерологи, врачи лечебных специальностей	18	17.05-18.05 30.11-01.12	6000
PRP-терапия в дерматовенерологии и косметологии	Врачи-дерматовенерологи, врачи- косметологи	18	Первый понедельник каждого месяца	5000
Радиоволновые и высокочастотные методы деструкции новообразований кожи и слизистых	Врачи-дерматовенерологи, врачи- косметологи, врачи-хирурги	18	Четвертая суббота каждого месяца	8000
Современные аппаратные методы удаления локальных жировых отложений	Врачи-косметологи, врачи- дерматовенерологи, врачи- эндокринологи, врачи-хирурги, врачи- физиотерапевты, врачи лечебных специальностей	18	Первая пятница каждого месяца	5000

Программы высшего образования

Название программы	Вид подготовки	Контингент обучающихся	Срок обучения	Начало обучения
Дерматовенерология	Ординатура	Специалисты с высшим образованием по одной из специальностей: «Лечебное дело», «Педиатрия»	2 года (очно)	с 01.09
Кожные и венерические болезни	Аспирантура	Специалисты с высшим образованием по одной из специальностей: «Лечебное дело», «Педиатрия»	3 года (очно)	с 01.09
Кожные и венерические болезни	Аспирантура	Специалисты с высшим образованием по одной из специальностей: «Лечебное дело», «Педиатрия»	4 года (заочно)	с 01.09