



Российское общество
дерматовенерологов и косметологов

ВЕСТНИК

ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

№ 1
2017



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

№ 1, 2017



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере массовых
коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-60448 от 30.12.2014 г.

Адрес редакции

107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
тел.: (499) 785-20-96
e-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Менеджер по рекламе

тел.: (499) 785-20-21
e-mail: ershova@cnikvi.ru

Издательство

АО ФИД «Деловой экспресс»
125167, Москва, 4-я ул. 8 Марта, д. 6а
тел./факс: (495) 787-52-26
e-mail: info@dex.ru

Перепечатка материалов или их фрагментов допускается только
по согласованию с редакцией в письменном виде.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 4 350 экз.

Отпечатано в типографии ОАО ПКПП.

Индекс для подписчиков — 72082.

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.**

Электронная версия журнала «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ
И ВЕНЕРОЛОГИИ» размещена на сайте журнала www.vestnikdv.ru
и сайте Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru.
Журнал «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»
включен в Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ)
Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Knowledge

Редакционная коллегия

Главный редактор
Кубанова А.А.

Заместитель главного редактора
Самцов А.В.

Ответственный секретарь
Карамова А.Э.

Научные редакторы
Заславский Д.В.
Соколовский Е.В.

Редакционная коллегия
Аравийская Е.А. (С.-Петербург)
Бакулев А.Л. (Саратов)

Волнухин В.А. (Москва)
Дубенский В.В. (Тверь)
Иванов А.М. (С.-Петербург)
Кубанов А.А. (Москва)
Мартынов А.А. (Москва)
Новиков А.И. (Омск)
Олисова О.Ю. (Москва)
Охлопков В.А. (Омск)
Перламутров Ю.Н. (Москва)
Рахматулина М.Р. (Москва)
Сидоренко С.В. (С.-Петербург)
Тищенко А.Л. (Москва)
Утц С.Р. (Саратов)

Международный редакционный совет

Jacek Szepietowski (Польша)	Ешимов У.И. (Казахстан)
Jana Hercogova (Чехия)	Знаменская Л.Ф. (Россия)
Lasse R. Braathen (Швейцария)	Иванов О.Л. (Россия)
Torello Lotti (Италия)	Керимов С.Г. (Азербайджан)
Адаскевич В.П. (Беларусь)	Лукьянов А.М. (Беларусь)
Арифов С.С. (Узбекистан)	Мавров Г.И. (Украина)
Балтабаев М.К. (Киргизия)	Молочков В.А. (Россия)
Батпенова Г.Р. (Казахстан)	Рубинс А.Я. (Латвия)
	Сабиров У.Ю. (Узбекистан)

VESTNIK

DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

№ 1, 2017



STATE RESEARCH CENTER OF DERMATOVENEROLOGY
AND COSMETOLOGY MINISTRY OF HEALTHCARE
OF THE RUSSIAN FEDERATION



ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
«RUSSIAN SOCIETY OF DERMATOVENEROLOGISTS AND
COSMETOLOGISTS»

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Peer-Reviewed Scientific and Practical Journal.
Established in 1924.

The journal is registered with the Federal Service for Media Law
Compliance and Cultural Heritage.

Certificate of Mass Media Registration PI No. ФС77-60448
dated December 30, 2014.

Editorial Address

Korolenko str. 3, bldg 6, 107076, Moscow
tel.: (499) 785-20-96
e-mail: vestnik@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Advertising Manager

tel.: (499) 785-20-21
e-mail: ershova@cnikvi.ru

Publishing House

AO FID Delovoi Express
125167, Moscow, 4-ya ul. 8 Marta, 6a
tel./fax: (495) 787-52-26
e-mail: info@dex.ru

Materials or their fragments may be reprinted only as agreed upon
with the Editorial Office in writing.

The Editorial Office takes no responsibility for the content
of advertising.

Free price.

Run: 4,350 copies

Printed by the PKPP.

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

**The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific
journals and editions recommended by the State Commission for
Academic Degrees and Titles, Russian Ministry of Education and
Science.**

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII
is published on the website www.vestnikdv.ru and on the website
of the Scientific Online Library. Please visit www.elibrary.ru to learn how
to get access to the journal. VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII
is listed in the Russian Index of Scientific Quotes (RINTs), Ulrich's
Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Knowledge

Editorial Board

Editor-in-Chief

Kubanova A.A.

Deputy Editors-in-Chief

Samtsov A.V.

Executive Editor

Karamova A.E.

Science Editors

Zaslavsky D.V.

Sokolovskiy E.V.

Editorial Board

Araviyskaya E.A. (St. Petersburg)

Bakulev A.L. (Saratov)

Volnukhin V.A. (Moscow)

Dubensky V.V. (Tver)

Ivanov A.M. (St. Petersburg)

Kubanov A.A. (Moscow)

Martynov A.A. (Moscow)

Novikov A.I. (Omsk)

Olisova O.Yu. (Moscow)

Okhlopov V.A. (Omsk)

Perlamutrov Yu.N. (Moscow)

Rakhmatulina M.R. (Moscow)

Sidorenko S.V. (St. Petersburg)

Tishchenko A.L. (Moscow)

Utz S.R. (Saratov)

International Advisory Board

Jacek Szepietowski (Poland)

Jana Hercogova (Czech)

Lasse R. Braathen (Switzerland)

Torello Lotti (Italy)

Adaskevich V.P. (Belarus)

Arifov S.S. (Uzbekistan)

Baltabaev M.K. (Kyrgyzstan)

Batpenova G.R. (Kazakhstan)

Eshimov U.I. (Kazakhstan)

Znamenskaya L.F. (Russia)

Ivanov O.L. (Russia)

Kerimov S.G. (Azerbaijan)

Lukiyanov A.M. (Belarus)

Mavrov G.I. (Ukraine)

Molochkov V.A. (Russia)

Rubins A.Ya. (Latvia)

Sabirov U.Ju. (Uzbekistan)

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	ORGANIZATION OF HEALTH CARE AND EPIDEMIOLOGY
Д. В. ПРОШУТИНСКАЯ, О. С. МАКОВЕЦКАЯ Клинические особенности мастоцитоза у пациентов детского возраста	12 D. V. PROSHUTINSKAYA, O. S. MAKOVECKAYA Clinical features of mastocytosis at pediatric patients
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	LITERATURE REVIEW
В. К. КАРНАУХОВ, А. А. ЛУКЬЯНОВА, М. И. ЛУКАШИНА, Е. С. ВОРОБЬЕВА, И. М. АФАНАСОВ Современные подходы к лечению андрогенетической алопеции	21 V. K. KARNAUKHOV, A. A. LUKYANOVA, M. I. LUKASHINA, E. S. VOROBEOVA, I. M. AFANASOV The Modern treatment of androgenetic alopecia
НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	SCIENTTIFIC RESEARCHES
А. О. ЛАЗАРЕВ Влияние ультрафиолета на уровень постоянного электрического потенциала кожи человека	31 A. O. LAZAREV The effect of ultraviolet on direct current potentials of the human skin
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	GUIDELINES FOR PRACTITIONERS
А. Л. БАКУЛЕВ Метотрексат: к вопросу об эффективности и безопасности применения препарата у больных псориазом	38 A. L. BAKULEV Methotrexate: Revisited efficiency and safety of drug administration in psoriasis patients
НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ	CLINICAL CASES
Н. Г. ЧЕРНОВА, М. Н. СИНИЦЫНА, В. Н. ДВИРНЫК, А. М. КОВРИГИНА, Е. Е. ЗВОНКОВ, Е. Н. ПАРОВИЧНИКОВА Поражение кожи при остром монобластном лейкозе (клиническое наблюдение)	46 N. G. CHERNOVA, M. N. SINICYNA, V. N. DVIRNYK, A. M. KOVRIGINA, E. E. ZVONKOV, E. N. PAROVICHNIKOVA Skin lesion at acute monoblastic leukemia (clinical observation)
В. В. ДУМЧЕНКО, А. А. ШАШКОВА, Э. М. ТАРАСЕНКО Случай липоидного некробиоза у ребенка	51 V. V. DUMCHENKO, A. A. SHASHKOVA, E. M. TARASENKO The case of necrobiosis lipoidica in a child
В. В. ЧИКИН, Л. Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, А. Э. КАРАМОВА, В. А. СМОЛ'ЯННИКОВА, М. А. НЕФЕДОВА Генерализованная эруптивная гистиоцитома: описание случая	55 V. V. CHIKIN, L. F. ZNAMENSKAJA, A. JE. KARAMOVA, V. A. SMOL'JANNIKOVA, M. A. NEFEDOVA Generalized eruptive histiocytoma: case report
ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ	DRUG TREATMENT IN DERMATOVENEROLOGY
А. Г. ПАШИНЯН, А. А. ШАХНОВИЧ Топические антибактериальные препараты в терапии больных акне	64 A. G. PASHINJAN, A. A. SHAHNOVICH Topical antibacterial medications for therapy of patient with acne
Г. Н. МИХЕЕВ, Е. В. СОКОЛОВСКИЙ, А. М. САВИЧЕВА Рациональная противомикробная терапия больных пиодермиями	68 G. N. MIHEEV, E. V. SOKOLOVSKIJ, A. M. SAVICHEVA Reasonable antimicrobial therapy in patients with pyodermatosi
АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ	AUTHOR'S INDEX OF ARTICLES
Статьи, опубликованные в журнале «Вестник дерматологии и венерологии» в 2016 году	76 Articles published in Vestnik Dermatologii i Venerologii in 2016
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	80 RULES FOR AUTHOR

ПАРАЛЛЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА ВЫСТАВКИ
INTERCHARM
professional

по заказу ООО «РЕЛИС»

20–21 апреля 2017 года
МОСКВА • МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»

ЮБИЛЕЙНЫЙ
XX LNE
CONGRESS

XX ЮБИЛЕЙНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ПРИКЛАДНОЙ ЭСТЕТИКЕ

ОРГАНИЗАТОР
Старая крепость
ОСНОВАНА В 1983
ООО «ВыставкиЭкспоДел»

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

НОВОСТИ ЭСТЕТИКИ
lesnouvellesesthetiques

WWW.COSMOPRESS.RU

В ПРОГРАММЕ

комплекс докладов,
семинаров
и мастер-классов,
посвященных
проблемам
современной
косметологии

Приглашаем посетить
крупнейший в России форум
для специалистов в области
прикладной эстетики:

**ДЕРМАТОЛОГОВ,
КОСМЕТОЛОГОВ,
ВРАЧЕЙ-ЭСТЕТИСТОВ**

КОНГРЕСС ПРЕДЛАГАЕТ НАУЧНЫЙ ПОДХОД,

глубокие теоретические
знания и богатый прикладной
материал для работы
косметолога



ВСЕСТОРОННИЙ АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ

и современных
достижений
в косметологии

**ИНФОРМАЦИЯ
ПО ПРОГРАММЕ
И ПРОДАЖЕ БИЛЕТОВ:**

(495) 228-70-71/72/73/74
Ольга Емельяненко,
emel@cosmopress.ru



ПРОГРАММА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ПРИКЛАДНОЙ ЭСТЕТИКЕ – старейший профессиональный форум России, ровесник отечественной индустрии красоты. За 20 лет на его площадке последовательно был представлен весь исторический путь мировой косметологии, детально рассмотрены все актуальные технологии, методики, препараты, изучен опыт современных российских и международных научных школ. И этот грандиозный интеллектуальный багаж ежегодно щедро передавался слушателям. В юбилейный год Конгресс ждет в гости старых друзей и новых партнеров, корифеев косметологии и молодых ученых, талантливых лекторов и известных практиков. В дни его проведения слушатели пополнят свои профессиональные знания, сделают интересные открытия, встретятся и пообщаются с коллегами, заведут новые полезные знакомства.

20 АПРЕЛЯ

ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ТОНКОСТИ

- Закон о биотехнологиях принят. Перспективы применения стволовых клеток в косметологии

ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ И ЭФФЕКТИВНАЯ ГЕРОПРОТЕКЦИЯ

- Эволюция инъекционных методов: волюмизация, ботулинотерапия, мезотерапия, биоревитализация, биорепарация
- Инъекционные техники и повышение эффективности омолаживающих методик
- Применение филлеров и нейротоксинов. Как избежать осложнений?
- Естественный результат при использовании инъекционных методик, как его добиться? Когда пациенту нужно сказать «нет»?
- Камуфлирующий макияж
- Увлечение инъекциями и нежелательные последствия. Комбинированный подход
- Эстетическая коррекция – гендерный вопрос

ПИЛИНГИ – ТЕНДЕНЦИИ И ИННОВАЦИИ

«ГОНКА ЗА МОЛОДОСТЬЮ: ПРЕДЕЛЫ ДОЗВОЛЕННОГО».

Профессиональный разговор в белых халатах

- Юридические и правовые аспекты в деятельности косметолога
- Препараты «нон грата»: незарегистрированные средства – последствия применения
- Почему все большее распространение получает прием пациентов на дому: проведение инъекционных процедур, «домашняя» чистка
- Последствия «домашнего омоложения»
- Экономия VS безопасность

ШКОЛА ДЛЯ КОСМЕТОЛОГОВ LNEstheticSchool

- Лучшие методики от ведущих российских и зарубежных компаний. Демонстрации процедур и видеопозаказ

Практический курс, который дает возможность увидеть на большом экране технологические нюансы предлагаемого метода с подробным рассказом о его особенностях, выборе препаратов и составлением схем лечения для определенной зоны

КОНЦЕПЦИЯ МЕДИСПА В КОСМЕТОЛОГИИ

Повышенный комфорт спа-центра и высокая эффективность медклиники позволяют специалисту расширить свои профессиональные возможности. Особый дизайн пространства, психологические приемы формирования лояльности, широкий спектр одновременных парамедицинских услуг, персонализированный подход – все эти элементы спа способствуют улучшению качества процедур и удовлетворенности пациента проведенной терапией. Какие элементы спа косметолог может с успехом использовать в своей практике?

АППАРАТЫ В КОСМЕТОЛОГИИ

- Битва лазеров: российские бренды – преимущества, рентабельность, программы клиентской поддержки и т.д.

21 АПРЕЛЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ANTI-AGE ТЕРАПИИ

- Сложные пациенты. Врачебные стратегии и тактика лечения
- Гормоны и эмоции
- Спорные моменты в заместительной гормональной терапии
- Питание женщин в период менопаузы

ОБЗОР НЕЛЕКАРСТВЕННЫХ МЕТОДОВ В КОСМЕТОЛОГИИ

- Гомеопатия в косметологии и анти-эйдж медицине
- Фитотерапия
- Восточные техники

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ В КОСМЕТОЛОГИИ И ANTI-AGE МЕДИЦИНЕ

- Психолог-косметолог: грань индивидуального подхода
- Психологические портреты пациентов
- Основы психотерапии в практике косметолога
- Эффект плацебо – оценка эффективности и возможности использования

К участию в Конгрессе приглашены:

Елена ГУБАНОВА, Алексей ПРОКОПОВ, Игорь ТЮЗИКОВ, Ирина ЖУКОВА, Светлана КОВАЛЕВА, Михаил КОЧИАШВИЛИ, Тамара КОРЧЕВАЯ, Андрей ИЛЬНИЦКИЙ, Расим АБУШОВ и др.



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»

Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДВК в 2017 году

- **Краснодар, 30–31 марта 2017 г.**

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа, заседание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии

- **Самара, 21 апреля 2017 г.**

VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области

- **Великий Новгород, 19 мая 2017 г.**

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа.

- **Саратов, 1–2 июня 2017 г.**

Ежегодная научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Григорьевские чтения»

- **Москва, 20–23 июня 2017 г.**

XVII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

- **Тула, 8 сентября 2017 г.**

Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа

- **Севастополь, 29 сентября 2017 г.**

III Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма

- **Новосибирск, 12–13 октября 2017 г.**

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа

- **Санкт-Петербург, 26–28 октября 2017 г.**

XI Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»

- **Казань, 16–17 ноября 2017 г.**

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа, заседание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии

- **Калининград, 1 декабря 2017 г.**

VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа

Подробнее о мероприятиях Вы можете узнать на сайтах: www.cnikvi.ru, www.rodv.ru

По телефону: **8 (499) 785-20-21**

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

ЦИКЛОВ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФГБУ «ГНЦДК» МИНЗДРАВА РОССИИ НА 2017 ГОД

Наименование цикла, контингент слушателей	Стоимость	Сроки обучения	Выдаваемый документ
Профессиональная переподготовка «Косметология» (576 часов) Врачи-дерматовенерологи	120 000 руб.	16.01.17—25.03.17 20.02.17—29.04.17 17.04.17—24.06.17 11.09.17—18.11.17 16.10.17—23.12.17	Диплом о профессиональной переподготовке установленного образца. Сертификат специалиста государственного образца
Сертификационный цикл «Косметология» (144 часа) Врачи-косметологи	27 000 руб.	16.01.17—11.02.17 20.02.17—18.03.17 17.04.17—13.05.17 11.09.17—07.10.17 16.10.17—11.11.17	Удостоверение о повышении квалификации установленного образца. Продление Сертификата специалиста государственного образца
Сертификационный цикл «Дерматовенерология» (144 часа) Врачи-дерматовенерологи	20 000 руб.	27.03.17—22.04.17 02.10.17—28.10.17	Удостоверение о повышении квалификации установленного образца. Продление Сертификата специалиста государственного образца

НЕОБХОДИМЫЕ ДОКУМЕНТЫ:

- паспорт;
- диплом с приложением об окончании медицинского института по специальности «Лечебное дело» или «Педиатрия» (копия нотариально заверенная);
- удостоверение или диплом об окончании ординатуры, интернатуры либо диплом о профессиональной переподготовке по специальности «Дерматовенерология» (копия нотариально заверенная);
- сертификат специалиста (копия нотариально заверенная);
- копия трудовой книжки, заверенная печатью, подписью начальника отдела кадров с указанием «работает по настоящее время в должности врача-дерматовенеролога».

Контактные телефоны для получения
дополнительной информации:
заведующий образовательным отделом
Махакова Юлия Буяндылгеровна 8 (499) 785-20-65

Дополнительная информация доступна на сайте
www.cnikvi.ru

Занятия проводятся по адресу:
г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6.

Проезд: станция метро «Сокольники», далее троллейбусы
41, 32, 14 в сторону Преображенской площади до остановки
«Социальный университет, ул. Короленко».

Клинические особенности мастоцитоза у пациентов детского возраста

Д. В. Прошутинская, О. С. Маковецкая

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Мастоцитоз относится к гетерогенной группе заболеваний, обусловленных чрезмерным накоплением и пролиферацией в тканях тучных клеток. У детей встречается преимущественно кожная форма мастоцитоза. В статье приведены современные данные об этиологии, патогенезе, классификации, клинических формах, диагностике, профилактике и лечении мастоцитоза у детей.

Ключевые слова: **мастоцитоз, тучные клетки, генотип, c-KIT, мутации.**

Контактная информация: diana.dika@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (1): 12—20.

Clinical features of mastocytosis at pediatric patients

D. V. Proshutinskaya, O. S. Makoveckaya

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

Mastocytosis is relevant to heterogeneous disease group characterized with redundant accumulation and proliferation of mast cells in tissues. The skin form of mastocytosis is mainly occurs in children. The article contains the current data on etiology, pathogenesis, classification, clinical forms, diagnosis, prophylactics and mastocytosis treatment at children.

Key words: **mastocytosis, mast cells, genotype, c-KIT, mutations**

Corresponding author: diana.dika@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 1: 12—20.

■ Мастоцитоз представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся патологической локальной или диффузной пролиферацией и накоплением тучных клеток (мастоцитов) в коже и/или других органах (костном мозге, печени, селезенке, лимфатических узлах) [1—4].

В 1869 г. Nettleship и Tay описали клиническую картину поражения кожи при мастоцитозе как разновидность хронической крапивницы, регрессирующую с формированием стойких коричневых пятен. Это послужило введению термина «пигментная крапивница» для обозначения кожных высыпаний при мастоцитозе [5]. Более четко природа заболевания была определена в 1887 г. Р. Унна в результате гистологических исследований, термин «мастоцитоз» был предложен Sezarg в 1936 г., а широко внедрен в практику R. Degos в 1953 г. [6, 7].

Точная распространенность мастоцитоза неизвестна. По данным различных эпидемиологических исследований, она варьирует от 1 на 1000 до 1 на 8000 [8]. Ежегодно отмечается 5—10 новых случаев на 1 000 000 в популяции [9]. Частота возникновения мастоцитоза не зависит от пола и расовой принадлежности и одинаково встречается как у лиц мужского, так и женского пола [10]. Заболевание чаще возникает спорадически без генетической предрасположенности. Наследственный мастоцитоз — достаточно редкое явление. Однако описано около 50 семейных случаев заболевания [11, 12]. Заболевание может впервые возникнуть в любом возрасте. В 65% случаев клинические проявления мастоцитоза отмечаются в детском возрасте [13]. По данным I. Silva и соавт., частота встречаемости мастоцитоза у детей соответствует 5,4%, при этом в половине случаев дебют отмечается в период до 2 лет [14—16]. С рождения заболевание наблюдается у 15% больных, в возрасте до 6 мес. — у 30%, до 2 лет — у 10%, от 2 до 15 лет — у 10% пациентов [17].

Y. Shiloh Malawsky и соавт. (2003) отмечали только кожную форму мастоцитоза у 90% детей, тогда как у 10% имелось сочетанное поражение кожи и других органов и систем [18].

У взрослых дебют заболевания чаще всего приходится на возраст от 20 до 36 лет, но описаны случаи возникновения и в более позднем возрасте — 65—70 лет [6, 19].

Патогенез

Этиология до конца не известна. Характерным морфологическим признаком мастоцитоза является пролиферация и накопление в тканях клеток мастоцитов. Мастоциты (или тучные клетки) развиваются из плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток. Покидая костный мозг, мастоциты мигрируют в кровь и ткани, где пролиферируют и дифференцируются в зрелые клетки, экспрессирующие CD117 [20—22].

CD117 (kit-протеин) — трансмембранный рецептор тирозинкиназа, который, связываясь с фактором стволовых клеток (SCF, kit-лиганд), в норме обеспечивает передачу внутриклеточных сигналов, необходимых для пролиферации и дифференцировки клеток [23]. Взаимодействие kit-протеина и kit-лиганда контролируется протоонкогеном c-KIT [24—26].

Многообразие клинических проявлений мастоцитоза предполагает возможное участие различных звеньев в патогенезе этого заболевания. Так, изучались роль повышенной экспрессии фактора стволовых клеток кератиноцитами и/или изменение его рецептора, изменение уровня сывороточного фактора роста нервов, хромосомных аномалий, нарушений регуляции апоптоза [9, 27—29]. Однако ведущую роль в патогенезе различных клинических форм мастоцитоза отводят точечным мутациям протоонкогена c-KIT в хромосоме 4q12, кодирующим активность взаимодействия kit-лиганда и kit-протеина [30—32].

В результате научных исследований определены некоторые мутации гена c-KIT, встречающиеся при различных формах мастоцитоза [30] (табл. 1).

Наличие этих мутаций обуславливает бесконтрольную пролиферацию и трансформацию мастоцитов, накопление в них тирозинкиназы (CD117), дегрануляцию с высвобождением гистамина, гепарина, фермента триптазы, лейкотриенов и простагландинов, содержащихся в гранулах тучных клеток [33—35], что влечет за собой появление характерных высыпаний на коже и зуда. В настоящее время наиболее изученной при мастоцитозе является мутация гена c-KIT D816V [36]. По данным K. Hartmann, мутация гена c-KIT D816V присутствует в экзоне 17 у 80% взрослых пациентов, по данным C. Vodemer, она обнаруживается в экзонах 8, 9, 11 у 40% детей [15, 37].

F. Lanternier и соавт. (2008) было проведено исследование с участием 142 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом кожного или системного мастоцитоза [6]. Среди них у 28 больных заболевание развилось в детском возрасте (1-я группа), у 114 больных дебют заболевания относился ко взрослому возрасту (2-я группа). При обследовании пациентов мутация гена c-KIT D816V в экзонах 8, 13 и 17 была обнаружена у 42 и 77% больных 1-й и 2-й групп соответственно ($p = 0,001$). При этом мутация c-KIT D816V во 2-й группе была чаще ассоциирована с системным мастоцитозом, чем с кожной формой ($p = 0,0001$). Другие мутации c-KIT обнаруживались при дебюте заболевания в возрасте до 5 лет у 23% больных, в возрасте 6—15 лет — у 0% больных, во взрослом возрасте — у 2% больных ($p = 0,001$), что не противоречит данным C. Vodemer (2010), обнаружившей у 25% пациентов детского возраста неидентифицированные мутации дикого типа. Полученные результаты позволили предположить авторам, что превалирование тех или иных генетических мутаций обуславливает различия

Таблица 1 Мутации гена c-KIT, выявленные у больных с разными формами мастоцитоза (адаптировано из A. Orfao и соавт., 2007 [30])

Экзон	Мутация	Форма мастоцитоза
8	delD419	Семейный системный мастоцитоз (Hartmann K., 2005)
9	K509I	Семейный системный мастоцитоз (Zhang L.Y., 2006)
10	A533D	Семейный системный мастоцитоз (Tang X., 2004)
11	V559I	Агрессивный системный мастоцитоз (Nakagomi N., Hirota S., 2007)
11	V560G	Индолентный системный мастоцитоз, лейкопения тучных клеток (Furitsu T. и соавт., 1993; Buttner C., 1998)
17	R815K	Детский пятнисто-папулезный мастоцитоз (Sotlar K. и соавт., 2003)
17	D816V	Детский пятнисто-папулезный мастоцитоз (Yanagihori H., 2005) Системный мастоцитоз (Longley B. и соавт., 1999)
17	D816H	Системный мастоцитоз — острая миелобластная лейкопения (Pullarkat V., 2003)
17	D816F	Системный мастоцитоз (Longley B. и соавт., 1999) [51]
17	I817V	Системный мастоцитоз (Garcia-Montero A.C., 2006)
17	insV815I816	Системный мастоцитоз (Garcia-Montero A.C., 2006)
17	D820G	Агрессивный системный мастоцитоз (Pignon J.M., 1997)
17	E839K	Пятнисто-папулезный мастоцитоз (Longley B. и соавт., 1999)

в клинической картине и течении мастоцитоза у детей и взрослых [37].

В детском возрасте мастоцитоз в большинстве случаев ограничивается только поражением кожи. Системные проявления отмечены менее чем у 20% больных детей, в то время как у взрослых пациентов системная форма развивается значительно чаще [38, 39]. Для детей, в отличие от взрослых, более характерен транзиторный характер заболевания и, по данным ряда авторов, возможен регресс высыпаний к пубертатному периоду [1, 17, 40—42]. Для взрослых, напротив, характерно хроническое течение заболевания [43].

Классификация

Современная классификация мастоцитоза включает в себя [44]:

- 1) кожный мастоцитоз;
- 2) вялотекущий (индолентный) системный мастоцитоз;
- 3) системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим заболеванием, но не связанный с тучными клетками;
- 4) агрессивный системный мастоцитоз;
- 5) лейкопению тучных клеток.

У детей наблюдается преимущественно кожный мастоцитоз, в котором выделяют [45]:

- 1) мастоцитому;
- 2) пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз:
 - мономорфный тип;
 - полиморфный тип;
- 3) диффузный кожный мастоцитоз.

Клиническая картина

Мастоцитомы отмечаются у 10—30% больных. Представляет собой один или в ряде случаев несколько (до 5) очагов розовато-желтого или коричневого цвета размером от 1 до 5 см (описан до 15 см), возвышающихся над уровнем кожи, с характерной поверхностью по типу «апельсиновой корки», нередко с образованием на поверхности пузыря (рис. 1). Как



Рис. 1. Мастоцитомы у ребенка в области лучезапястного сустава

правило, у пациентов отмечается нормальный уровень сывороточной триптазы. В большинстве случаев регресс высыпаний наблюдается до пубертатного периода. Осложнения практически не отмечаются [15].

Пятнисто-папулезная форма (пигментная крапивница) — самая распространенная форма кожного мастоцитоза, отмечающаяся у 70—90% больных в детском возрасте [17, 45]. Очаги могут существовать с рождения или появляются в первый год жизни, быстро увеличиваясь в количестве. Высыпания представлены слегка возвышающимися красновато-коричневыми или желтоватыми пятнами, папулами или узлами. Излюбленная локализация высыпаний на туловище. В связи с выраженным клиническим разнообразием элементов в настоящее время выделяют полиморфный и мономорфный типы пятнисто-папулезного мастоцитоза.

Полиморфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза характеризуется появлением красновато-коричневых узлов и/или бляшек, имеющих тенденцию к уменьшению в размерах и трансформации в пятна и/или папулы с возрастом ребенка (рис. 2). У больных может отмечаться повышенный уровень сывороточной триптазы в первые годы жизни, со временем приходящий к нормальным показателям. Отмечаются уменьшение интенсивности высыпаний с возрастом и склонность к регрессу высыпаний. Как правило, не сопровождается системными нарушениями [45].

Мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза характерен для взрослых и встречается у детей значительно реже [29, 30] (рис 3). Характери-

зуется появлением более мелких, преимущественно пятнисто-папулезных мономорфных элементов округлых или овальных очертаний. Может сопровождаться длительно существующим повышенным уровнем сывороточной триптазы, склонностью к хроническому течению и системности процесса [45].

Диффузный кожный мастоцитоз представляет собой крайне редкую форму кожного мастоцитоза. Характеризуется обычно не изолированными очагами, а генерализованной эритемой с желтовато-оранжевым оттенком, в пределах которой кожа утолщена по типу пахидермии. Сначала заболевание может сопровождаться образованием больших пузырей. Тенденция к уменьшению формирования пузырных элементов отмечается в течение первых 3—4 лет жизни. Уровень сывороточной триптазы обычно повышен. У пациентов с диффузным кожным мастоцитозом, имеющих отягощенный наследственный анамнез, отмечается склонность к хроническому течению заболевания, повышенный уровень сывороточной триптазы, вовлечение в патологический процесс других органов [15].

К. Hartmann и соавт. (2016) были систематизированы клинические различия мастоцитоза у детей и взрослых (табл. 2) [45].

Несмотря на то что *системный мастоцитоз* у детей отмечается лишь в 15% случаев по сравнению с 60—90% у взрослых, некоторые клинические особенности кожных форм позволяют предположить развитие системного поражения в будущем. К прогностически неблагоприятным относятся мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза, длительное



а



б

Рис. 2. Различные варианты полиморфного типа пятнисто-папулезного мастоцитоза у ребенка: а — высыпания по типу бляшек, б — пятнистые высыпания



а



б

Рис. 3. Мономорфный тип пятнисто-папулезного мастоцитоза у взрослого (а) и у ребенка (б)

Таблица 2 Сравнительная характеристика типичных признаков взрослого и детского мастоцитоза (адаптировано из Hartmann К. и соавт., 2013 [45])

Признак	Взрослые	Дети
Наиболее частая клиническая форма	Системный мастоцитоз	Кожный мастоцитоз
Течение болезни	Преимущественно хроническое	Нередко имеет транзиторный характер
Частота анафилаксии, %	50	< 10
Уровень триптазы, мг/л	> 20	< 20
Типичное расположение мутации гена с-KIT	Экзон 17, наиболее часто с-KIT D816V	Экзон 8, 9, 10, 11, 17 или отсутствует
Типичный характер высыпаний	Мономорфные пятна, папулы	Полиформные пятна, папулы
Размер поражений	Малый	Большой
Преимущественная локализация поражений	Туловище, нижние конечности	Лицо, туловище, конечности

существование высыпаний по типу узлов, диффузный кожный мастоцитоз [48, 49].

Клиническая картина системного мастоцитоза обусловлена инфильтрацией тучными клетками органов и тканей, поражением как минимум двух органов с их увеличением и/или нарушением функции (гепатомегалия, спленомегалия, лимфопролиферативный синдром). При этом кожа может и не быть вовлечена в патологический процесс. Повышенная функциональная активность мастоцитов с высвобождением биологически активных веществ (гистамина, гепарина, триптазы) обуславливает интоксикацию, лихорадку, снижение массы тела, приливы, профузный пот, на-

рушение функции сердечно-сосудистой (тахикардия, геморрагический синдром), пищеварительной (диарея и язвенные поражения) и костной систем (остеопороз, остеофиброз) [15, 39, 44, 50].

По данным литературы, наличие мутации гена с-KIT D816V относится к факторам риска развития тяжелых персистирующих форм кожного мастоцитоза, а также системной формы заболевания [51—53]. Мутация характеризуется заменой аминокислоты аспарагин на аминокислоту валин в кодоне 816. В работе Y. Hirokatsu и соавт. (2005) у 14 из 16 пациентов, больных различными формами кожного мастоцитоза, были найдены мутации с-kit в кодоне 816 [54]. Среди

всех больных детей было 12, взрослых — 4. При этом обнаруживалась либо мутация D816V (Asp816Val), либо мутация Asp816Phe, характеризующаяся заменой аминокислоты аспарагин на аминокислоту фенилаланин. Несмотря на то что D816V определялась у 70% больных с развитием заболевания в детском возрасте, для пациентов с дебютом в более раннем возрасте в большей степени была характерна Asp816Phe. Также авторами было отмечено, что все пациенты с диффузным кожным мастоцитозом имели мутацию D816V.

Исследованиями K. Sotlar и соавт. (2003) подтверждается частое присутствие мутации D816V у детей, больных пятнисто-папулезной формой кожного мастоцитоза [38]. Однако их результаты не свидетельствуют о доминировании ее у больных с персистирующим течением пятнисто-папулезной формы мастоцитоза, поскольку мутация определялась у 36,4% пациентов с хронической формой заболевания и у 44,4% больных с транзиторной. Одновременно у 5 из 10 больных с персистирующим пятнисто-папулезным мастоцитозом отмечались так называемые дикие мутации, что согласуется с более поздними данными C. Vodemer (2010) [37, 39].

Диагностические критерии

В большинстве случаев диагноз мастоцитоза устанавливается клинически. Европейской рабочей группой по мастоцитозу в 2016 г. были определены следующие диагностические критерии заболевания [9].

Большие критерии:

- характерная клиническая картина высыпаний;
- положительный симптом Дарье — Унны (механическое воздействие вызывает уртикарноподобные изменения кожных высыпаний). Данный симптом обусловлен высвобождением из гранул тучных клеток большого количества гистамина, гепарина, и, как следствие, происходит расширение сосудов и повышение проницаемости их стенок [59].

Малые критерии:

- гистологическое исследование кожи;
- ДНК-диагностика мутаций гена c-KIT в коже.

Dirk Van Gysel и соавт. (2016) был разработан диагностический алгоритм кожного мастоцитоза (см. схему) и алгоритм интерпретации уровня сывороточной триптазы (табл. 3) [15].

Для установления диагноза системных форм заболевания также был предложен ряд критериев. Так, P. Valent и соавт. [56] определили, что для установления диагноза системного мастоцитоза необходимо наличие одного главного критерия — типичных клинических проявлений и одного или двух из следующих дополнительных критериев.

Основные: мультифокальные плотные инфильтраты мастоцитов в биоптате костного мозга и/или другого органа(ов) с иммуногистохимическим исследованием.

Второстепенные:

- 1) более 25% инфильтратов мастоцитов в участках костного мозга или других органах или наличие более

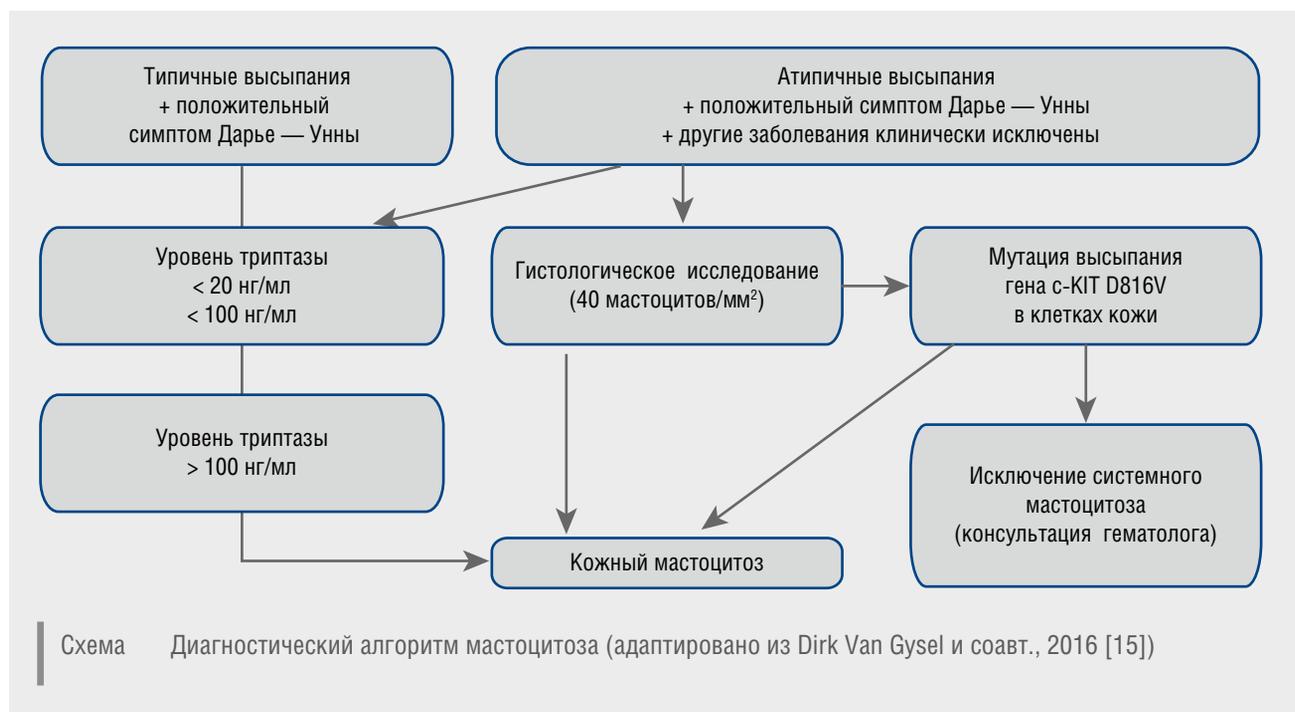


Таблица 3 Интерпретация значений сывороточной триптазы у больных мастоцитозом (адаптировано из Dirk Van Gysel и соавт., 2016 [15])

Уровень триптазы	Диагноз
< 20 нг/мл, нет клинических проявлений системности	Кожный мастоцитоз
20—100 нг/мл, нет клинических проявлений системности	Кожный мастоцитоз, мониторинг до периода пубертата
> 20 нг/мл, нет регресса высыпаний в постпубертате	Подозрение на системный мастоцитоз, исследование костного мозга
> 100 нг/мл, клинические проявления системности, нет регресса высыпаний	Исследование костного мозга

25% атипичных инфильтратов мастоцитов в клетках костного мозга;

2) обнаружение точечной мутации с-KIT в кодоне 816 в костном мозге или крови или биоптате органа(ов);

3) ген с-KIT + тучные клетки в костном мозге или крови или органе совместно с экспрессией CD117, CD2, CD25;

4) концентрация триптазы сыворотки крови более 20 нг/мл [56].

Лечение

Лечение мастоцитоза в первую очередь направлено на уменьшение клинических симптомов заболевания. При этом выбор терапии зависит от формы заболевания. При кожной форме мастоцитоза немаловажным мероприятием является профилактика воздействия факторов, провоцирующих дегрануляцию тучных клеток (механических, пищевых, медикаментозных) [57]. Купирование клинических проявлений осуществляется при помощи блокаторов H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов, стабилизаторов мембран тучных клеток, антилейкотриеновых препаратов, топических и системных кортикостероидных средств [58, 59]. Имеются сведения об успешном использовании УФ-излучения спектра А в терапии мастоцитоза у взрослых пациентов [60].

При системном мастоцитозе и в отдельных случаях кожном мастоцитозе описано использование биологических препаратов [61, 62]. К последним относятся

Омализумаб, Иматиниб. Омализумаб селективно ингибирует связывание IgE с высокоаффинными рецепторами IgE (FcεRI), расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Иматиниб является ингибитором тирозинкиназы.

Таким образом, мастоцитоз характеризуется не только многообразием клинических форм, но и вероятной гетерогенностью молекулярно-генетических дефектов у больных, особенно в детском возрасте. Это подтверждается различиями в клинической картине заболевания, течении и прогнозе у детей и взрослых, что, возможно, обусловлено различными генетическими мутациями. Полученные научные данные о присутствии неодинаковых мутаций при различных кожных и системных формах мастоцитоза могут служить основанием для дальнейшего изучения генетических основ мастоцитоза, что необходимо не только для расширения знаний о патогенезе этого заболевания, но и для создания патогенетически обоснованных методов его терапии. Так, исследователями выявлено, что больные мастоцитозом, имеющие мутацию с-kit D816V, резистентны к препарату Иматиниб [63]. В настоящее время уже проводятся клинические исследования генно-инженерных препаратов Дазатиниб (dasatinib) и Нилотиниб (nilotinib), активных против с-kit D816V-позитивных клеток [15, 63]. Расширение знаний о генотипе больных мастоцитозом может быть полезно для разработки новых эффективных для лечения этого заболевания препаратов генно-инженерной биологической терапии. ■

Литература

- Akin C., Valent P., Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 207—218.
- Azana J. M. Urticaria pigmentosa: a review of 67 paediatric cases. *Ped. Dermatol* 1994; (11): 102—106.
- Fernandez A. T., Campoamor L. N., Mora L. E. et al. Diagnostico, tratamiento y clasificacion de la mastocitosis pediatrica. *Estudio de 172 casos. Actas. Dermosifiliogr* 1998; (89): 461—476.
- Kettelhut B. V., Metacalfe D. Pediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991; 96 (Suppl.): 15—18.
- Castells M. Mastocytosis: classification, diagnosis and clinical presentation *Allergy. Asthma*. 2004; (25): 33—36.
- Lanternier F., Cohen-Akenine A., Palmerini F., Feger F., Yang Y., Zermati Y., et al. Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset. *PLoS One*. 2008; (3): 19—26.

7. Tereshchenko V. N. Generalizovannaya uzlovato-infiltrativnaya forma mastotsitoza. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2005; (3): 29—31. [Терещенко В. Н. Генерализованная узловато-инфильтративная форма мастоцитоза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; (3): 29—31.]
8. Sagher F., Even-Paz A. Mastosytosis and the mast cell. Chicago; 1967; Fine J. Mastosytosis. Int J Dermatol 1980; 19: 117—123.
9. Hartmann K., Henz B. M. Mastosytosis: resent advances in defining the disease. Br J Dermatol 2001; 144: 682—695.
10. Torrelo A., Alvarez-Twose I., Escribano L. Childhood mastocytosis. Curr Opin Pediatr 2012; (24/4): 480—486.
11. Brockow K., Metcalfe D. D. Mastocytosis, Clinical immunology — principles and practice. Mosby International Ltd, London, Edinburgh, New York 2001; 11: 23—28.
12. Pardanani A., Kimlinger T., Reeder T. Bone marrow mast cell immunophenotyping in adults with mast cells diseases: a prospective study of 33 patients. Leuk Res 2004; (28): 777—783.
13. Leonardi S., Vitaliti G., Pratico A. D., La Rosa M. Telangiectasia macularis eruptive perstans (TMEP) in childhood: a case report and literature review. Allergol Immunopathol (Madr). 2012; 40: 321—323.
14. Fried A. J., Akin C. Primary mast cell disorders in children. Curr Allergy Asthma Rep 2013; (13/6): 693—701.
15. Dirk Van Gysel et al., Mastocytosis: a comprehensive insight. Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia 2016; (08): 1—3.
16. Silva I. Mastocytosis: a rare case of anaphylaxis in pediatric age and literature review. Allergol Immunopathol 2008; 36: 154—163.
17. Proshutinskaya D. V., Makovetskaya O. S. Klinicheskaya kharakteristika kozhnykh form mastotsitoza u detey. XVI Vserossiyskiy syezd dermatovenerologov i kosmetologov. M, 2016; 31—32. [Прошутинская Д. В., Маковецкая О. С. Клиническая характеристика кожных форм мастоцитоза у детей. XVI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. М, 2016; 31—32.]
18. Shiloh Malawsky Y., Confino Y., Yosipovitz A., Nassan D., Augarten A. Mastocytosis: The paediatric emergency physician's perspective. Pediatr. Emerg. Care. 2003; (19): 17—23.
19. Lim K. N., Tefferi A., Lasho T. L. et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. Blood 2009; 113: 27—36.
20. Fernandez A. T., Campoamor L. N., Mora L. E. et al. Diagnostico, tratamiento y clasificacion de la mastocitosis pediatrica. Estudio de 172 casos. Actas. Dermosifiliogr 1998; (89): 461—476.
21. Jordan R., Fritsche Polanz, W. R. Sperr et al. A case of «smouldering» mastocytosis with high mast cell burden, monoclonal myeloid cells, and CKIT mutation Asp816Val. J Leuk. Res 2001; (25): 627—634.
22. Vigovskaya Ya. I., Serafin N. Ya., Lozinskaya M. R. i dr. Sluchay mastotsitarnoy leykemii. Ukrainskiy zhurnal gematologii i transfuziologii. 2006; (6): 32—36. [Виговская Я. И., Серафин Н. Я., Лозинская М. Р. и др. Случай мастоцитарной лейкемии. Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. 2006; (6): 32—36.]
23. Yarilin A. A. Osnovy immunologii: uchebnik. M: Meditsina. 1999; (1): 608—609. [Ярилин А. А. Основы иммунологии: учебник. М: Медицина, 1999; (1): 608—609.]
24. Feger F., Ribadeau Dumas A., Leriche L et al. Kit and c-kit mutations in mastocytosis: a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. Int Arch Allergy Immunol 2002; 127: 110—114.
25. Escribano L. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a lonfterm study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. Allergy Clin Immunol 2009; (3): 514—521.
26. Wolff K. Clinical and pathological aspects of cutaneous mastocytosis. 2001; 25: 603—625.
27. Kitamura Y., Kasugai T., Arisono N. et al. Development of mast cells and basophils: processes and regulation mechanisms. Am J Med Sci 1993; 306: 185—191.
28. Welker P., Grabbe J., Gibbs B. et al. Nerve growth factor-beta induces mast-cell marker expression during in vitro culture of human umbilical cord blood cells. Immunology 2000; 99: 418—426.
29. Hartman K., Henz B. Classification of cutaneous mastocytosis: a modified consensus proposal. Leuk Res 2002; 26: 485—486.
30. Orfao A., Garsia-Montero A. C., Sanchez L. et al. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. Br J Haematol 2007; 138: 12—30.
31. Furitsu T., Tsujimura T., Tono T., Ikeda H., Kitayama H., Koshimizu U et al. Identification of mutations in the coding sequence of the protooncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. J Clin Invest 1993; 92: 1736—1744.
32. Longley B. J., Reguera M. J., Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. Leuk Res 2001; 25: 571—576.
33. Golkar L., Bernhard J. D. Biomedical reference collection: comprehensive seminar for mastocytosis. Lancet 1997; 349 (9062): 1379—1385.
34. Horny H. P., Sotlar K., Valent P., Hartmann K. Mastocytosis. Dtsch Arztebl Int 2008; 105: 686—692.
35. Soter N. A. Mastocytosis and the skin. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14: 537—555.
36. Ma D., Stence A. A., Bossler A. B., Hackman J. R., Bellizzi A. M. Identification of KIT activating mutations in paediatric solitary mastocytoma. Histopathology 2014; (64): 218—25.
37. Bodemer C., Hermine O., Palmerini F. et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816 and other activating c-KIT mutations. J Invest Dermatol 2010; (130): 804—815.
38. Ustun C., Corless C. L., Savage N. et al. Chemotherapy and dasatinib induce longterm hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V. Leuk Res 2009; (33): 735—741.
39. Ken Hong L., Tefferi A. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. Blood 2009; (113): 5727—5736.
40. Worobec A. Treatment of systemic mast cell disorders. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2000; (14): 659—687.
41. Ben-Amitai D., Metzker A., Cohen H. A. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. Isr Med Assoc J 2005; 7: 320—322.
42. Carter M. C., Clayton S. T., Komarow H. D., assessment of clinical findings, tryptase levels and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 2015; 04: 20—24.
43. Zakhartseva L. M., Shatrova K. M., Krachok I. A., Dyatel M. V., Kadnikova T. V., Filonenko E. S., Titorenko I. B., Glavinitskiy E. A. Sistemnyy mastotsitoz s preimushchestvennym porazheniyem kostnoy i limfaticheskoy sistemy (Obzor literatury i sluchay iz praktiki). Onkologiya. 2015; (17): 236—242. [Захарцева Л. М., Шатрова К. М., Крачок И. А., Дятел М. В., Кадникова Т. В., Филоненко Е. С., Титоренко И. Б., Главинский Е. А. Системный мастоцитоз с преимущественным поражением костной и лимфатической системы (Обзор литературы и случаи из практики). Онкология. 2015; (17): 236—242.]
44. Tefferi A., Vardiman J. W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 2008; 22:14—22.
45. Hartmann K. et al., Cutaneous manifestation in patients with mastocytosis.: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 35—45.

46. Wiechers T., Rabenhorst A., Schick T., Preussner L. M., Forster A., Valent P. et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 05: 30—34.
47. Lange M., Nedoszytko B., Gorska A., Zawrocki A. et al. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci* 2012; 8: 533—541.
48. Teodosio C., and prognostic subtypes of systemic mastocytosis display distinct immunophenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 719—726.
49. Chan Ec, Bai Y., Kirshenbaum A. S., Fisher E. R. et al. Mastocytosis associated with a rare germline KIT K509I mutation displays a well-differentiated mast cell phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 178—187.
50. Longley B. J., Tyrrell L., Lu S. Z., Ma Y. S., Langley K., Ding T. G., Duffy T., Jacobs P., Tang L. H., Modlin I.: Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nat Genet* 1996; 12: 312—314.
51. Longley B. J., Metcalfe D. D., Tharp M., Wang X., Tyrrell L., Lu S. Z., Heitjan D., Ma Y.: Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1609—1614.
52. Sotlar K., Marafioti T., Griesser H., Theil J., Aepinus C., Jaussi R., Stein H., Valent P., Horny H. P.: Detection of c-kit mutation Asp 816 to Val in microdissected bone marrow infiltrates in a case of systemic mastocytosis associated with chronic myelomonocytic leukaemia. *Mol Pathol* 2000; 53: 188—193.
53. Hirokatsu Yanagihori, Noritaka Oyama, Koichiro Nakamura, and Fumio Kaneko. c-kit Mutations in Patients with Childhood-Onset Mastocytosis and Genotype-Phenotype Correlation. *J Molecular Diagnostics* 2005; 7: 241—244.
54. Sotlar Karl, Luis Escribano, Olfert Landt, Stefanie Mohrle, Sonia Herrero, Antonio Torrelo, Ulrich Lass, Hans-Peter Horny, and Burkhard Bultmann. One-Step Detection of c-kit Point Mutations Using Peptide Nucleic Acid-Mediated Polymerase Chain Reaction Clamping and Hybridization Probes. *Am J Pathol* 2003; 162: 737—746.
55. Bradding P. Human Mast Cell Cytokines. *CEA* 1996; (26/1): 13—19.
56. Valent P., Horny H. P., Escribano L., Longley B. J., Li C. Y., Schwartz L. B., et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603—625.
57. Soter N. A. Mastocytosis and the skin. *Hematol. Oncol. Clin. North Am* 2000; (14): 557—564.
58. Heide R., de Waard-van der Spek F. B., den Hollander J. C., Tank B., Oranje A. P. Efficacy of 25% diluted fluticasone propionate 0,05% cream as wet-wrap treatment in cutaneous mastocytosis. *Dermatology* 2007; 214: 333—335.
59. Castells M. Mastocytosis: classification, diagnosis and clinical presentation. *Allergy* 2004; (25): 33—36.
60. Granerus G., Roupe G., Swanbeck G. Decreased urinary histamine metabolite after successful PUVA treatment of urticaria pigmentosa. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 1—3.
61. Sokol K. C., Ghazi A., Kelly B. C., Grant J. A. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report. *The journal of allergy and clinical immunology in practice*, 2014; 2: 266—270.
62. Lieberoth S., Thomsen S. F. Cutaneous and gastrointestinal symptoms in two patients with systemic mastocytosis: a review of the literature and case report. *J allergy clini immunol practice* 2015; 90: 35—41.
63. Hoffmann K. M., Moser A., Lohse P., Winkler A., Binder B., Sovinz P. et al. Successful treatment of progressive cutaneous mastocytosis with imatinib in 2-year-old boy carrying a somatic KIT mutation. *Blood* 2008; 112: 1655—1657.

об авторах:

Д. В. Прошутинская — ведущий научный сотрудник отделения детской дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 О. С. Маковецкая — врач консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Современные подходы к лечению андрогенетической алопеции

В. К. Карнаухов¹, А. А. Лукьянова², М. И. Лукашина^{3, 4}, Е. С. Воробьёва³, И. М. Афанасов⁵

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»
119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

² Школа стилистов ПЕРСОНА
105120, г. Москва, ул. Нижняя Сыромятническая, д. 10, стр. 10

³ ФГБУН «Институт биологии гена» РАН
119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ ООО «ДжиЭф Групп»
107150, г. Москва, ул. Бойцовая, д. 22

Большинство случаев выпадения волос обусловлено андрогенетической алопецией (АГА). Для европеоидной расы вероятность появления этого заболевания достигает 80% для мужчин и 42% для женщин. Золотой стандарт лечения АГА включает миноксидил и/или финастерид. Эффективность этих препаратов умеренная, рост волос наблюдается далеко не у всех пациентов. Более того, оба средства имеют значимые побочные эффекты. Для лечения АГА у женщин может использоваться только миноксидил.

В работе анализируются современные представления о молекулярных механизмах патогенеза и методах лечения АГА с их ограничениями и недостатками. Освещены перспективные подходы к лечению АГА, способные превзойти по эффективности и безопасности миноксидил и финастерид, их сегодняшнее состояние и перспективы. Обсуждаются средства на основе факторов роста и цитокинов, ингибиторы 5 α -редуктазы местного нанесения, антагонисты андрогеновых рецепторов, активаторы Wnt-сигнального пути, аналоги и антагонисты простагландинов, а также процедура плазмотерапии обогащенной тромбоцитами плазмой.

Ключевые слова: **андрогенетическая алопеция, миноксидил, финастерид, факторы роста и цитокины, простагландины, обогащенная тромбоцитами плазма.**

The Modern treatment of androgenetic alopecia

V. K. Karnaukhov¹, A. A. Lukyanova², M. I. Lukashina^{3, 4}, E. S. Vorobeva³, I. M. Afanasov⁵

¹ Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory, GSP-1, Moscow, 119991, Russian Federation

² Shkola stilistov PERSONA
Nizhnjaja Syromjatnicheskaja, 10, bldg 10, Moscow, 105120, Russia

³ Federal State Budget Institution of Sciences Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences
Vavilova str., 34/5, Moscow, 119334, Russia

⁴ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
Ostrovityanova str. 1, Moscow, 117997, Russia

⁵ OOO "DzhiJef Grupp"
Bojcovaja str., 22, Moscow, 107150, Russia

Androgenetic alopecia (AGA) is the most common reason for hair loss. Its frequency in Caucasian population is up to 80% in men and 42% in women.

Current gold standard for AGA treatment includes minoxidil and/or finasteride. Both drugs have moderate treatment efficacy and can cause significant side effects. Minoxidil is the only option for treatment of AGA in women since finasteride has no efficacy.

This review considers actual concepts of molecular mechanisms of pathogenesis and current treatment options of AGA with their limitations and shortcomings. Current state and perspectives of novel approaches to AGA treatment, potentially more effective and safe than minoxidil and finasteride, are described.

The review discusses growth factors and cytokines, topical 5-alpha-reductase inhibitors, androgen receptor antagonists, prostaglandin analogs and antagonists, Wnt signaling activators and platelet-rich plasma injections.

Key words: androgenetic alopecia, minoxidil, finasteride, growth factors and cytokines, prostaglandins, platelet-rich plasma.

Corresponding author: vadim-karnaukhov@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 1: 21—30.

Молекулярный патогенез андрогенетической алопеции

Андрогенетическая алопеция (АГА) — широко распространенное хроническое заболевание, являющееся самой частой причиной выпадения волос. При АГА наблюдается нерубцовая прогрессирующая миниатюризация волосяных фолликулов у мужчин и женщин, генетически предрасположенных к этому заболеванию. Часто АГА проявляется уже в период полового созревания, к 30 годам АГА имеют 30% белых мужчин, к 50 годам — 50% [1]. Всего же вероятность появления АГА в европеоидной расе достигает 80% для мужчин и 42% для женщин [2].

Хотя генетическая предрасположенность к АГА несомненна, связи между полиморфизмом генов и конкретными биологическими процессами в поврежденных волосяных фолликулах остаются неясными [3]. На сегодняшний день с помощью молекулярно-генетических исследований определено 12 областей в геноме, связанных с предрасположенностью к АГА [4]. Наиболее сильно ассоциированным с заболеванием является регион, расположенный на длинном плече X-хромосомы, остальные 11 областей расположены на аутосомах [4]. Однако исследователи полагают, что истинное число вовлеченных локусов гораздо больше [5]. На сегодняшний день кандидатными генами, ответственными за развитие АГА, считаются гены, кодирующие андрогеновый рецептор, гистоновые деацетилазы 4 и 9 и молекулу Wnt10a [4].

Цикл роста волоса включает три фазы: анаген (фаза активного роста), катаген (промежуточная стадия) и телоген (фаза покоя), сменяющийся анагеном. Продолжительность анагена определяет длину волоса, в то время как большинство выпадающих волос находятся в стадии телогена, поскольку в этой фазе волос менее прочно закреплен в фолликуле.

Патогенез АГА включает в себя миниатюризацию волосяных фолликулов и увеличение соотношения телогеновых и анагеновых волос, что обусловлено воздействием андрогенов на фолликул и наследственными тенденциями [1].

При АГА фаза анагена сокращается, соответственно новые волосы становятся с каждым циклом короче. В результате фаза анагена становится настолько короткой, что волос не успевает появиться над поверхностью кожи [1]. При этом сам фолликул еще остается функционирующим. До тех пор, пока не произошло замещение устья фолликула соединительной тканью (рубцевание волосяного фолликула), он способен производить волос.

Миниатюризация фолликула происходит из-за воздействия андрогенов на волосяной сосочек, ответственный за рост волоса. Ключевую роль в этом процессе играет дигидротестостерон (ДГТ), синтезирующийся в организме из тестостерона ферментом 5 α -редуктазой. Как тестостерон, так и ДГТ способны

связываться с одними и теми же андрогеновыми рецепторами, но для ДГТ константа связывания больше в 5 раз [1]. Уменьшение размера фолликула ведет к нарушению питания, развивающиеся волосы становятся тоньше (средний диаметр уменьшается с 0,08 до < 0,06 мм), уменьшается производство пигмента [1].

Причины возникновения АГА у женщин малоизучены. Она может быть вызвана андрогенами, но только у тех женщин, у которых наблюдается в крови избыток андрогенов, как эндогенных, так и экзогенных. При нормализации уровня гормонов потеря волос может прекратиться [6]. В большинстве же случаев выпадение волос у женщин с андрогенами не связано [7].

Потеря волос зачастую приводит к психологическим расстройствам. У пациентов с различными формами алопеции гораздо выше уровень тревожности, чаще происходят депрессии, ухудшаются самооценка и восприятие своего тела и, как следствие, значительно снижается качество жизни [8]. Особенно беспокоены выпадением волос женщины, хотя оно и менее заметно, чем у мужчин [9].

Важно отметить, что АГА, как и другие виды нерубцовой алопеции, является потенциально обратимой. При миниатюризации фолликула стволовые клетки некоторое время сохраняют свою функциональность, следовательно, возможна регенерация фолликула из этих стволовых клеток [10].

Существующие методы лечения АГА

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в настоящее время для лечения АГА одобрены финастерид (рекомендуемая доза 1 мг) и миноксидил (2—5% раствор или пена). Кроме того, в некоторых странах одобрен дутастерид, который, как и финастерид, является ингибитором 5 α -редуктазы [11] (табл. 1). В Российской Федерации в качестве лекарства для лечения АГА зарегистрирован только миноксидил, тогда как финастерид и дутастерид одобрены только для лечения доброкачественной гиперплазии (аденомы) предстательной железы.

Миноксидил

Первоначально миноксидил использовался в качестве лекарства против гипертонии в 1970-х годах. Препарат действовал как сосудорасширяющее средство за счет специфического открывания калиевых каналов. Однако при пероральном приеме миноксидила обнаружился неожиданный побочный эффект — рост волос по всему телу, после чего препарат начали использовать для лечения выпадения волос [12].

При пероральном приеме миноксидила проявляется ряд побочных эффектов — снижение артериального давления, задержка жидкости и набор массы тела, часто требующие приема диуретиков [12]. Поэтому в настоящее время используют формы выпуска минок-

Таблица 1 Одобренные лекарственные препараты для лечения АГА

Лекарственное средство	Механизм действия	Способ применения и дозы	Побочные эффекты
АГА у мужчин			
Финастерид	Ингибитор 5 α -редуктазы	1 мг 1 раз в сутки	Снижение либидо, эректильная дисфункция, проблемы с фертильностью, гинекомастия, депрессии
Дутастерид (в некоторых странах, например в Корее, Мексике)	Ингибитор 5 α -редуктазы	0,5 мг 1 раз в сутки	
Миноксидил	Неизвестен, возможно, стимуляция синтеза VEGF и PGE2	5% раствор, местно 2 раза в сутки	Гипертрихоз, контактный дерматит
АГА у женщин			
Миноксидил	Неизвестен, возможно, стимуляция синтеза VEGF и PGE2	2—5% раствор, местно 1 раз (5%) или 2 раза (2%) в сутки	Гипертрихоз, контактный дерматит, противопоказан во время беременности

сидила для наружного применения: пену и раствор для местного нанесения. Однако и при местном применении побочных эффектов не удастся избежать [13, 14]. Так, в исследовании эффективности лечения АГА с помощью местно наносимого раствора миноксидила различные дерматологические побочные эффекты (зуд, дерматит, гипертрихоз) наблюдались у 14%, а рост волос в иных областях, помимо головы, — у 46% пациентов, использовавших 5% раствор препарата [15].

Точный молекулярный механизм действия миноксидила до настоящего времени неизвестен. Действующей формой препарата в организме является миноксидила сульфат, синтезирующийся из миноксидила под действием фермента сульфотрансферазы SULT1A1 [16]. Показано, что активность этого фермента в волосах фолликуле коррелирует с эффективностью лечения данного пациента миноксидилом [17]. Возможно, эффект препарата основан на открытии калиевых каналов, но эту гипотезу сложно подтвердить экспериментально. До сих пор не продемонстрировано, что гены калиевых каналов экспрессируются в фолликуле [18]. Другие предполагаемые эффекты приема миноксидила, показанные *in vitro* на культурах клеток, включают стимуляцию синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [19] и простагландина E2 (PGE2) [20].

Эффективность миноксидила показана в ряде двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [21—23]. При этом 5% пена и 2% раствор близки по эффективности [24], а 5% раствор миноксидила более эффективен, чем 2% раствор [25]. Однако в большинстве исследований наблюдается высокий отклик в группе плацебо [1]. На основе своего опыта авторитетный ученый, профессор медицины Университета Мельбурна Род Синклер сообщает, что только у 15% пациентов, использующих миноксидил, наблюдается рост волос, у 50% замедляется выпадение волос, а у 35% продолжается выпадение волос [1].

Наибольший эффект наблюдается после первых 8 мес. лечения, в течение следующих 4 мес. можно ожидать дополнительное увеличение количества волос. Отмена использования препарата вызывает выпадение вновь образованных волос, и через несколько месяцев число терминальных волос оказывается меньшим, чем было до начала лечения [26]. Таким образом, использование миноксидила необходимо продолжать все время, пока пациент заинтересован в сохранении волос.

Финастерид

Замечено, что АГА не встречается у пациентов с недостатком 5 α -редуктазы типа 2, фермента, катализирующего превращение тестостерона в ДГТ [27]. Финастерид, селективный ингибитор 5 α -редуктазы типа 2, был одобрен в 1997 г. FDA для лечения алопеции у мужчин. На территории Российской Федерации препарат зарегистрирован только для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Эффективность финастерида выше, чем миноксидила [28]. По результатам клинических испытаний рост волос после 12 мес. приема финастерида наблюдался у 50% пациентов [29]. Эффект препарата основан на снижении концентрации ДГТ в коже головы. Показано, что при приеме финастерида перорально в дозах 0,05—5 мг в течение 42 дней снижение концентрации ДГТ в коже головы и в плазме крови достигает 60—70% [30].

Снижение уровня ДГТ в плазме крови вызывает такие побочные эффекты, как снижение либидо, эректильная дисфункция, проблемы с фертильностью [31], что объясняется изменениями метаболизма андрогенов [11]. Другими распространенными побочными эффектами финастерида являются депрессия и суицидальные расстройства [32]. Ингибирование 5 α -редуктазы может блокировать превращение прогестерона в дигидропрогестерон в головном мозге [33]. Дигидропрогестерон является предшественником аллопрегнанолона,

нейростероида с антисудорожным, обезболивающим и транквилизирующим действием, изменения в уровне которого связывают с депрессией [34]. Показано, что понижение уровня DHT в сыворотке крови коррелирует с развитием депрессивных расстройств [35]. Кроме того, финастерид может вызывать уни- и билатеральную гинекомастию у мужчин [36, 37].

Испытания финастерида у женщин продемонстрировали отсутствие эффекта [22, 38]. Более того, прием финастерида женщинам детородного возраста крайне противопоказан ввиду риска феминизации мужского плода [39]. У женщин, принимающих финастерид, увеличивается риск развития рака молочной железы из-за относительного избытка эстрогенов по отношению к андрогенам вследствие приема препарата [40].

Как и в случае с миноксидилом, лечение финастеридом следует продолжать в течение всей жизни, поскольку при прекращении приема волосы снова начинают выпадать. Через 1 год после прекращения приема состояние волос становится таким же, каким было до лечения [11].

Дутастерид

Дутастерид, подобно финастериду, является ингибитором 5 α -редуктазы. Дутастерид одобрен во всем мире (в том числе в Российской Федерации) для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а в Корее и Мексике также одобрен для лечения АГА. Метаанализ 2014 г., в который вошло 16 рандомизированных контролируемых испытаний, показал, что дутастерид и финастерид являются в равной степени эффективными для лечения АГА [41]. Побочные эффекты дутастерида и финастерида схожи по характеристикам и по частоте встречаемости [42].

Таким образом, дутастерид может рассматриваться как аналог финастерида, но для подтверждения его эффективности и безопасности требуются долгосрочные плацебо-контролируемые исследования.

Перспективные методы лечения АГА

Из всех имеющихся на рынке средств для лечения АГА эффективность подтверждена только для миноксидила и финастерида, которые составляют на сегодняшний день золотой стандарт лечения АГА [22]. Однако оба препарата имеют существенные недостатки и побочные эффекты, что стимулирует поиск новых средств для лечения АГА.

В последние годы были сделаны значительные успехи в исследованиях молекулярных механизмов, объясняющих выпадение волос, что открывает новые возможности для создания инновационных средств лечения АГА (табл. 2).

Факторы роста и цитокины

Для остановки выпадения волос и стимуляции их роста можно не только препятствовать образованию DHT и его связыванию с андрогеновыми рецепторами, но и воздействовать непосредственно на процессы, отвечающие за рост и развитие волосяного фолликула и прохождение волоса по циклу анаген — катаген — телоген. В случае АГА у женщин такой подход представляется особенно предпочтительным, поскольку развитие этого заболевания в большинстве случаев не связано с андрогенами. При АГА у мужчин воздействием на сигнальные пути препаратами местного нанесения можно минимизировать побочные эффекты, связанные с накоплением действующего вещества в других частях организма.

Таблица 2 Перспективные методы лечения АГА

Метод/Действующее вещество	Механизм действия	Эффективность
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	Ангиогенез, стимуляция волосяного сосочка	Показана <i>in vitro</i> и на животных моделях
Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)	Стимуляция пролиферации фолликула, ингибирование перехода из анагена в катаген	То же
Фактор роста кератиноцитов (KGF)	То же	То же
Фактор роста гепатоцитов (HGF/SF)	Стимуляция пролиферации фолликула	Показана <i>in vitro</i>
Местное нанесение финастерида	Ингибитор 5 α -редуктазы	Сопоставимо с пероральным приемом. Системная адсорбция, сексуальные побочные эффекты
Антагонисты андрогеновых рецепторов	Блокирование связывания DHT с андрогеновыми рецепторами	Только для женщин с гиперандрогенизмом
Аналоги простагландинов (латанопрост, биматопрост)	Продление анагена	Показана клинически для латанопроста, для биматопроста — <i>in vitro</i> и на животных моделях
Активаторы Wnt сигнального пути	Важная роль в формировании и развитии фолликула	Умеренная для вальпроевой кислоты
Плазма, обогащенная тромбоцитами	Смесь факторов роста активирует дифференциацию стволовых клеток фолликула, продлевает анаген	Показана в ряде рандомизированных испытаний

Важнейшее влияние на рост и развитие волоса имеет большая группа растворимых сигнальных белков факторов роста и цитокинов [43, 44], некоторые из них стимулируют процессы, ведущие к росту волос (действуя на волосяной сосочек в фазе анагена), а другие — ингибируют (см. рисунок). Одной из ключевых сигнальных молекул, контролирующей и стимулирующей развитие волосяного фолликула, является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Он отвечает за образование капиллярной сети вокруг волосяного сосочка, контролирующего рост волоса [45]. Больше всего мРНК VEGF синтезируется в фазе анагена, активного роста волоса, что сопровождается активным ангиогенезом, тогда как в фазе телогена, когда значительно уменьшается количество VEGF, капиллярная сеть вокруг волосяного сосочка исчезает [46]. Предполагается, что стимуляция миноксидилом роста волос основана именно на увеличении экспрессии VEGF. В экспериментах на культуре клеток волосяного сосочка показано, что добавление миноксидила к клеткам вызывает повышение уровня экспрессии VEGF и в клеточных экстрактах, и в кондиционированной среде [47]. Таким образом, миноксидил или напрямую стимулирует экспрессию VEGF, или стимулирует синтез других цитокинов и факторов роста, которые, в свою очередь, влияют на синтез VEGF.

Другой фактор роста — инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), который стимулирует пролиферацию и дифференцировку фолликула и ремоделирование тканей [48], возможно, играет важную роль в росте волос, стимулируемом приемом финастерида [49]. Предполагается, что снижение в клетках волосяного сосочка уровня IGF-1 ведет к нарушению нормального развития волоса [50]. В ряде работ [51, 52] показано успешное использование IGF-1 и VEGF для стимулирования роста волос на животных моделях.

Фактор роста кератиноцитов (KGF, или FGF-7) также является важным эндогенным медиатором роста, развития и дифференциации волосяного фолликула

[53]. При внутрибрюшинном и подкожном введении *pu/pu* бестимусным мышам рекомбинантного KGF наблюдается дозозависимое увеличение густоты волос и процента поверхности тела, покрытого волосами [54]. Рекомбинантный человеческий KGF-2 стимулирует пролиферацию клеток фолликула в органной культуре [55].

Пролиферацию фолликула также стимулирует фактор роста гепатоцитов (HGF/SF) [56]. Показано, что экспрессия HGF/SF в клетках волосяного сосочка стимулирует рост волос человека *in vitro* [57].

Фактор роста фибробластов 9 (FGF9) стимулирует регенерацию волосяных фолликулов после повреждения кожи у мышей [58].

Следует отметить, что большинство исследований по применению факторов роста и цитокинов для лечения алопеции проведено с отдельными факторами роста, в то время как в организме они работают в синергии друг с другом. Таким образом, актуально дальнейшее проведение исследований различных сочетаний факторов роста и цитокинов на предмет их способности останавливать выпадение и стимулировать рост волос.

Местное применение ингибиторов 5- α -редуктаз

Как уже было отмечено, пероральное применение финастерида приводит к ряду значительных долгосрочных побочных эффектов. Существует гипотеза, что для предотвращения побочных эффектов и сохранения эффективности препарата необходимо добиться локального понижения уровня DHT в коже головы и сохранить нормальный уровень DHT в сыворотке крови за счет локального применения [59].

При местном применении раствора финастерида наблюдается значительная системная адсорбция, следовательно, необходимо использование специальных систем доставки препарата [60]. В 2016 г. опубликованы результаты испытаний 0,25% раствора финастерида в гидроксипропилхитозане [61]. Предполагается,



Рисунок Регуляция факторами роста и цитокинами цикла роста волоса: IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста; FGF-7 — фактор роста фибробластов 7; HGF — фактор роста гепатоцитов; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; SCF — фактор стволовых клеток; FGF-5 — фактор роста фибробластов 5; TGF- β — трансформирующий фактор роста β ; EGF — эпидермальный фактор роста

что благодаря использованию переносчика удастся локализовать финастерид в районе волосяных луковиц и избежать системной адсорбции. Также в качестве систем доставки предлагаются липосомы [62], жидкокристаллические наночастицы [63], контейнеры на основе полимеров [64], но пока все эти разработки остаются на очень ранних стадиях.

Антагонисты андрогеновых рецепторов

Действие DHT на фолликулы, приводящее к выпадению волос, можно избежать, уменьшив чувствительность андрогеновых рецепторов к DHT [43]. Известно, что пациенты с нечувствительностью андрогеновых рецепторов к андрогенам не страдают АГА [1]. Некоторые из антагонистов андрогеновых рецепторов — спиронолактон, ципротерона ацетат и флутамид — иногда используются сейчас для лечения АГА у женщин без одобрения FDA [11]. Большинство исследований эффективности таких лекарств проведено с участием женщин с гиперандрогенизмом, характеризующимся повышенным уровнем андрогенов [65].

Аналоги и антагонисты простагландинов

Влияние простагландинов на рост волос стало активно изучаться после обнаружения трихомегалии ресниц (их удлинения и пигментации) у пациентов, которых лечили от глаукомы латанопростом — аналогом простагландина F₂ (PGF₂) [66]. Предположительно эффект препарата основан на продлении фазы активного роста волоса, анагена [67]. В 2012 г. в исследовании 0,1% латанопроста, наносимого местно, было показано значимое увеличение густоты волос по сравнению с плацебо [68].

Другой аналог PGF₂, биматопрост, также оказался эффективен в увеличении длины, толщины и пигментации ресниц по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$) [69]. В 2008 г. FDA одобрило биматопрост для лечения гипотрихоза ресниц. Эффективность биматопроста для стимуляции роста волос была показана в экспериментах на изолированных человеческих волосяных фолликулах и *in vivo* на мышах [70]. В 2011 г. было опубликовано сообщение об отсутствии улучшений у женщины, проходившей курс лечения АГА мезотерапией с 0,03% биматопростом [71]. Результатов клинических испытаний биматопроста для лечения АГА у мужчин и женщин пока нет.

Кроме того, потенциальной мишенью для лечения АГА могут являться рецепторы PGD₂, поскольку у мужчин с АГА в коже головы повышен уровень экспрессии PGD₂ [72]. Исследования потенциальных антагонистов этого рецептора ведутся в настоящее время.

Стимуляция сигнального пути Wnt

Активация сигнального пути Wnt необходима в ходе развития волосяного фолликула [73]. Эктопическая экспрессия белка WIF1 (Wnt ингибирую-

щий фактор) в коже трансгенных мышей приводит к полному отсутствию всех видов волосяных фолликулов [74]. Показано, что у мышей при заживлении ран экспрессия WIF1-препятствует неогенезу фолликулов, тогда как при оверэкспрессии лиганда Wnt7 примерно в 2 раза увеличивалась площадь, на которой формировались новые фолликулы [75]. Таким образом, была установлена важная роль Wnt сигнального пути, в частности лиганда Wnt7, в формировании новых фолликулов. Поэтому активаторы Wnt-сигнализации могут рассматриваться как потенциальные средства против АГА. В 2014 г. были проведены испытания вальпроевой кислоты, активатора Wnt/ α -катенинового пути, но увеличение числа волос по сравнению с плацебо оказалось слишком малым, чтобы рассматривать вальпроевую кислоту как замену миноксидилу [76].

Плазмотерапия

При плазмотерапии используется собственная плазма крови пациента, обогащенная тромбоцитами (PRP). Эффект связывают с факторами роста и цитокинами, высвобождаемыми из альфа-гранул тромбоцитов [77]. Известно, что в PRP содержится около 20 различных факторов роста, в том числе фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), гепатоцитарный фактор роста (HGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [78].

Использование PRP для терапии выпадения волос началось после публикации работы, в которой авторы пытались решить проблему низкой приживаемости волос при трансплантации [79]. С этой целью фолликулярные единицы выдерживали в растворе PRP, и в результате выживаемость и, как следствие, густота волос оказались на 15,1% больше по сравнению с контролем. Эффективность PRP для стимуляции роста волос показана в ряде исследований [80—82]. В самом большом на сегодняшний день клиническом исследовании принимали участие 42 мужчины и 22 женщины, которым делали две инъекции PRP с интервалом 3 мес. [83]. Двумя независимыми экспертами сравнивались макрофотографии, сделанные до лечения и через 6 мес. после первой инъекции. Клинически значимое различие было отмечено соответственно у 40,6 и 54,7% испытуемых [83].

Сравнение PRP и миноксидила показало, что оба средства эффективны в лечении АГА, причем соотношение числа волос в стадиях анагена и катагена лучше для PRP, чем для миноксидила [84].

Таким образом, использование PRP для лечения АГА представляется перспективным, у этой технологии имеется теоретическая научная база, подкрепленная предварительными оптимистичными результатами исследований. Важно отметить, что в смесь

факторов роста, выделяемых тромбоцитами, в значительных количествах входят белки, оказывающие ингибирующее влияние на рост волос. Например, трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α), один из основных компонентов PRP, замедляет рост волос, FGF2 замедляет развитие фолликула, EGF индуцирует регрессию фолликула, замедляет рост волоса и прохождение волоса по циклу [48]. Поэтому крайне перспективно изучение коктейлей рекомбинантных факторов роста, полученных биотехнологическими методами и содержащих только стимулирующие функции фолликула белки.

Заключение

На сегодняшний день эффективность в лечении АГА доказана только для миноксидила (рост волос наблюдается у 15% пациентов) и финастерида (рост волос у 50% принимающих). Оба средства имеют значимые побочные эффекты — гипертрихоз, зуд, дерматит для миноксидила; депрессии, снижение либидо, эректильная дисфункция для финастерида. Для лечения АГА у женщин одобрен только миноксидил. Таким образом, существует потребность в поиске новых способов и технологий лечения АГА с большей эффективностью и меньшими побочными эффектами.

В последние годы были сделаны значительные успехи в исследованиях молекулярных механизмов, ведущих к выпадению волос, поэтому открываются новые возможности для создания инновационных средств лечения АГА.

Среди перспективных кандидатов — ингибиторы 5 α -редуктазы местного нанесения, антагонисты андрогеновых рецепторов, активаторы Wnt-сигнального пути, а также аналоги простагландинов, такие как латанопрост и биматопрост.

В последнее время для терапии АГА начали активно использовать процедуру инъекций аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Предполагается, что действие смеси из 20 факторов роста и цитокинов на стволовые клетки фолликула сможет активировать рост волос. Несмотря на то что процедура уже широко используется в клинике, ее эффективность и безопасность еще предстоит подтвердить.

Высокий потенциал у средств на основе факторов роста, многие из которых играют важную роль в процессах роста и развития волосяного фолликула. Оптимизм внушают результаты использования PRP. Учитывая, что в смесь факторов роста, выделяемых тромбоцитами, входят белки, замедляющие рост и развитие фолликула (например, TGF- α), особенно перспективным представляется разработка коктейлей тех факторов роста и цитокинов, которые стимулируют рост и развитие фолликула.

Таким образом, с точки зрения современных молекулярных представлений о патогенезе АГА наиболее перспективными представляются биотерапевтические/биотехнологические подходы, позволяющие разорвать звенья патологического круга, ведущего к выпадению волос. ■

Литература

1. Sinclair R. Male pattern androgenetic alopecia. *Bmj* 1998; 317 (7162): 865—869.
2. Blume-Peytavi U., Blumeyer A., Tosti A., et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol* 2011; 164 (1): 5—15.
3. Yip L., Rufaut N., Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know. *Australas J Dermatol* 2011; 52 (2): 81—88.
4. Heilmann-Heimbach S., Hochfeld L. M., Paus R., Nöthen M. M. Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? *Exp Dermatol* 2016.
5. Heilmann S., Brockschmidt F. F., Hillmer A. M., et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2013; 169 (4): 927—930.
6. Olsen E. A. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (3): S70—S80.
7. Mesinkovska N. A., Bergfeld W. F. Hair: What is New in Diagnosis and Management?: Female Pattern Hair Loss Update: Diagnosis and Treatment. *Dermatol Clin* 2013; 31 (1): 119—127.
8. Hunt N., McHale S. The psychological impact of alopecia. *Br Med J* 2005; 7522: 951.
9. Cash T. F. The psychology of hair loss and its implications for patient care. *Clin Dermatol* 2001; 19 (2): 161—166.
10. Garza L. A., Yang C. C., Zhao T., et al. Bald scalp in men with androgenetic alopecia retains hair follicle stem cells but lacks CD200-rich and CD34-positive hair follicle progenitor cells. *J Clin Invest* 2011; 121 (2): 613—622.
11. Kelly Y., Blanco A., Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. *Drugs* 2016; 76 (14): 1349—1364.
12. Rogers N. E., Avram M. R. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (4): 547—566.
13. Friedman E. S., Friedman P. M., Cohen D. E., Washenik K. Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (2): 309—312.
14. Georgala S., Befon A., Maniatopoulou E., Georgala C. Topical use of minoxidil in children and systemic side effects. *Dermatology* 2006; 214 (1): 101—102.
15. Lucky A. W., Piacquadro D. J., Ditre C. M., et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (4): 541—553.
16. Goren A., Castano J. A., McCoy J., Bermudez F., Lotti T. Novel enzymatic assay predicts minoxidil response in the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Ther* 2014; 27 (3): 171—173.
17. Roberts J., Desai N., McCoy J., Goren A. Sulfo-transferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia. *Dermatol Ther* 2014; 27 (4): 252—254.
18. Messenger A. G., Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004; 150 (2): 186—194.
19. Rossi A., Cantisani C., Melis L., Iorio A., Scali E., Calvieri S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2012; 6 (2): 130—136.

20. Michelet J.-F., Commo S., Billoni N., Mahé Y. F., Bernard B. A. Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possible explanation for its hair growth-stimulating effect. *J Invest Dermatol* 1997;108 (2): 205—209.
21. Olsen E. A., Whiting D., Bergfeld W., et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57 (5): 767—774.
22. Blumeyer A., Tosti A., Messenger A., et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *JDDG* 2011; 9 (6): 1—57.
23. Hillmann K., Garcia Bartels N., Kottner J., Stroux A., Canfield D., Blume-Peytavi U. A Single-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Minoxidil Topical Foam in Frontotemporal and Vertex Androgenetic Alopecia in Men. *Skin Pharmacol Physiol* 2015; 28 (5): 236—244.
24. Blume-Peytavi U., Hillmann K., Dietz E., Canfield D., Bartels N. G. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65 (6): 1126—1134.
25. Olsen E. A., Dunlap F. E., Funicella T., et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (3): 377—385.
26. Olsen E. A., Weiner M. S. Topical minoxidil in male pattern baldness: effects of discontinuation of treatment. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17 (1): 97—101.
27. Azzouni F., Zeitouni N., Mohler J. Role of 5 α -reductase inhibitors in androgen-stimulated skin disorders. *J drugs dermatology JDD* 2013; 12 (2): e30—e35.
28. Arca E., Açıkgöz G., Taştan H. B., Köse O., Kurumlu Z. An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia. *Dermatology* 2004; 209 (2): 117—125.
29. Cilotti A., Danza G., Serio M. Clinical application of 5 α -reductase inhibitors. *J Endocrinol Invest* 2001; 24 (3): 199—203.
30. Drake L., Hordinsky M., Fiedler V., et al. The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (4): 550—554.
31. Irwig M. S., Kolukula S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex Med* 2011; 8 (6): 1747—1753.
32. Irwig M. S.. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (9): 1220—1223.
33. Caruso D., Abbiati F., Giatti S., et al. Patients treated for male pattern hair with finasteride show, after discontinuation of the drug, altered levels of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid and plasma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 146: 74—79.
34. Schüle C., Nothdurfter C., Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol* 2014; 113: 79—87.
35. Rahimi-Ardabili B., Pourandarjani R., Habibollahi P., Mualeki A. Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2006; 6 (1): 7.
36. Ferrando J., Grimalt R., Alsina M., Bulla F., Manasievska E. Unilateral gynecomastia induced by treatment with 1 mg of oral finasteride. *Arch Dermatol* 2002; 138 (4): 543—544.
37. Ramot Y., Czarnowicki T., Zlotogorski A. Finasteride induced Gynecomastia: Case report and Review of the Literature. *Int J Trichology* 2009; 1 (1): 27.
38. Price V. H., Roberts J. L., Hordinsky M., et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (5): 768—776.
39. Bowman C. J., Barlow N. J., Turner K. J., Wallace D. G., Foster P. M. D. Effects of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat. *Toxicol Sci* 2003; 74 (2): 393—406.
40. Investigators WG for the WHI. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288 (3): 321—333.
41. Gupta A. K., Charrette A. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. *J Dermatolog Treat* 2014; 25 (2): 156—161.
42. Andriole G. L., Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44 (1): 82—88.
43. Jain R., De-Eknankul W. Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18 (7): 787—806.
44. Botchkarev V. A., Paus R. Molecular biology of hair morphogenesis: development and cycling. *J Exp Zool Part B Mol Dev Evol* 2003; 298 (1): 164—180.
45. Yano K., Brown L. F., Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest* 2001; 107 (4): 409—417.
46. Lachgar S., Charveron M., Ceruti I. Distribution of VEGF mRNA indifferent hair follicle stages by fluorescence in situ hybridization combined with confocal laser microscopy. *Hair Res next Millenn* 1996: 407—412.
47. Lachgar S., Charveron M., Gall Y., Bonafe J. L. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1998; 138 (3): 407—411.
48. Danilenko D. M., Ring B. D., Pierce G. F. Growth factors and cytokines in hair follicle development and cycling: recent insights from animal models and the potentials for clinical therapy. *Mol Med Today* 1996; 2 (11): 460—467.
49. Tang L., Bernardo O., Bolduc C., Lui H., Madani S., Shapiro J. The expression of insulin-like growth factor 1 in follicular dermal papillae correlates with therapeutic efficacy of finasteride in androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2): 229—233.
50. Weger N., Schlake T. Igf-I signalling controls the hair growth cycle and the differentiation of hair shafts. *J Invest Dermatol* 2005; 125 (5): 873—882.
51. Castro R. F., Azzalis L. A., Feder D., et al. Safety and efficacy analysis of liposomal insulin-like growth factor-1 in a fluid gel formulation for hair-loss treatment in a hamster model 2012; (001): 1—4.
52. Gnann L. A., Castro R. F., Azzalis L. A., et al. Hematological and hepatic effects of vascular epidermal growth factor (VEGF) used to stimulate hair growth in an animal model 2013: 2—6.
53. Tsuboi R. Growth factors and hair growth. *Korean J Invest Dermatol* 1997; 4 (2): 103—108.
54. Danilenko D. M., Ring B. D., Yanagihara D., et al. Keratinocyte Growth Factor Is an Important Endogenous Mediator of Hair Follicle Growth, Development, and Differentiation Normalization of the *nu/nu* Follicular Differentiation Defect and Amelioration of Chemotherapy-Induced Alopecia. *Am J Pathol* 1995; 147 (1): 145—154.
55. Jang J.-H. Stimulation of human hair growth by the recombinant human keratinocyte growth factor-2 (KGF-2). *Biotechnol Lett* 2005; 27 (11): 749—752.
56. Jindo T., Tsuboi R., Imai R., Takamori K., Rubin J. S., Ogawa H. The effect of hepatocyte growth factor/scatter factor on human hair follicle growth. *J Dermatol Sci* 1995; 10 (3): 229—232.
57. Shimaoka S., Tsuboi R., Jindo T., et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor expressed in follicular papilla cells stimulates human hair growth in vitro. *J Cell Physiol* 1995; 165 (2): 333—338.
58. Gay D., Kwon O., Zhang Z., et al. Fgf9 from dermal [gamma][delta] T cells induces hair follicle neogenesis after wounding. *Nat Med* 2013; 19 (7): 916—923.
59. Yim E., Nole KLB, Tosti A. 5 α -Reductase inhibitors in androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21 (6): 493—498.
60. Caserini M., Radicioni M., Leuratti C., Annoni O., Palmieri R. A novel finasteride 0.25% topical solution for androgenetic alopecia: pharmacokinetics and effects on plasma androgen levels in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52 (10): 842—849.
61. Caserini M., Radicioni M., Leuratti C., Terragni E., Iorizzo M., Palmieri R. Effects of a novel finasteride 0.25% topical solution on scalp and serum dihydrotestosterone in healthy men with androgenetic alopecia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54 (1): 19—27.
62. Kumar R., Singh B., Bakshi G., Katare O. P. Development of liposomal systems of finasteride for topical applications: design, characterization, and in vitro evaluation. *Pharm Dev Technol* 2007; 12 (6): 591—601.
63. Madheswaran T., Baskaran R., Thapa R. K., et al. Design and in vitro evaluation of finasteride-loaded liquid crystalline nanoparticles for topical delivery. *AAPS PharmSciTech* 2013; 14 (1): 45—52.
64. Caon T., Porto L. C., Granada A., et al. Chitosan-decorated polystyrene-b-poly (acrylic acid) polymersomes as novel carriers for topical delivery of finasteride. *Eur J Pharm Sci* 2014; 52: 165—172.
65. Yip L., Sinclair R. D. Antiandrogen therapy for androgenetic alopecia. *Expert Rev Dermatol* 2006; 1 (2): 261—269.

66. Johnstone M. A. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1997; 124 (4): 544—547.
67. Tauchi M., Fuchs T. A., Kellenberger A. J., Woodward D. F., Paus R., Lütjen-Drecoll E. Characterization of an in vivo model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost. *Br J Dermatol* 2010; 162 (6): 1186—1197.
68. Blume-Peytavi U., Lönnfors S., Hillmann K., Bartels N. G.. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (5): 794—800.
69. Smith S., Fagien S., Whitcup S. M., et al. Eyelash growth in subjects treated with bimatoprost: a multicenter, randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (5): 801—806.
70. Khidhir K. G., Woodward D. F., Farjo N. P., et al. The prostamide-related glaucoma therapy, bimatoprost, offers a novel approach for treating scalp alopecias. *FASEB J* 2013; 27 (2): 557—567.
71. Emer J. J., Stevenson M. L., Markowitz O. Novel treatment of female-pattern androgenetic alopecia with injected bimatoprost 0.03% solution. *J drugs dermatology JDD* 2011; 10 (7): 795—798.
72. Garza L. A., Liu Y., Yang Z., et al. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med* 2012; 4 (126): 126—134
73. Chen D., Jarrell A., Guo C., Lang R., Atit R. Dermal α -catenin activity in response to epidermal Wnt ligands is required for fibroblast proliferation and hair follicle initiation. *Development* 2012; 139 (8): 1522—1533.
74. Andl T., Reddy S. T., Gaddapara T., Millar S. E. WNT Signals Are Required for the Initiation of Hair Follicle Development. *Dev Cell* 2002; 2 (5): 643—653.
75. Ito M., Yang Z., Andl T., et al. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature* 2007; 447 (7142): 316—320.
76. Jo S. J., Shin H., Park Y. W., et al. Topical valproic acid increases the hair count in male patients with androgenetic alopecia: a randomized, comparative, clinical feasibility study using phototrichogram analysis. *J Dermatol* 2014; 41 (4): 285—291.
77. Li Z. J., Choi H., Choi D., et al. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatologic Surg* 2012; 38 (7): 1040—1046.
78. Eppley B. L., Woodell J. E., Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114 (6): 1502—1508.
79. Uebel C. O., da Silva J. B., Cantarelli D., Martins P. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118 (6): 1458—1466.
80. Gentile P., Garcovich S., Bielli A., Scioli M. G., Orlandi A., Cervelli V. The effect of platelet-rich plasma in hair regrowth: a randomized placebo-controlled trial. *Stem Cells Transl Med* 2015; 4 (11): 1317—1323.
81. Nusbaum A. G., Tosti A. Commentary on a Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Half-Head Study to Assess the Efficacy of Platelet-Rich Plasma on the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Dermatologic Surg* 2016; 42 (4): 498—499.
82. Cervelli V., Garcovich S., Bielli A., et al. The effect of autologous activated platelet rich plasma (AA-PRP) injection on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation. *Biomed Res Int* 2014; 2014.
83. Schiavone G., Raskovic D., Greco J., Abeni D. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a pilot study. *Dermatologic Surg* 2014; 40 (9): 1010—1019.
84. Navarro M. R., Asín M., Martínez M. A., et al. Management of androgenetic alopecia: a comparative clinical study between plasma rich in growth factors and topical minoxidil. *Eur J Plast Surg* 2016; 39 (3): 173—180.

об авторах:

В. К. Карнаухов — студент кафедры химической энзимологии химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

А. А. Лукьянова — арт-директор Школы стилистов ПЕРСОНА, Москва

М. И. Лукашина — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генной терапии ИБГ РАН; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Е. С. Воробьева — младший научный сотрудник лаборатории генной терапии ИБГ РАН, Москва

И. М. Афанасов — к.х.н., директор по развитию ООО «ДжиЭф Групп», Москва

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-35-00105)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Влияние ультрафиолета на уровень постоянного электрического потенциала кожи человека

А. О. Лазарев

ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН
123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76а

Цель. Исследование влияния загара на уровень постоянного электрического потенциала кожи для разработки гипотезы об участии меланоцитов в формировании электрической активности кожи.

Материал и методы. В обследовании участвовали 11 мужчин и 11 женщин, находившихся на летнем отдыхе. Изучали связь между уровнем постоянного электрического потенциала кожи и коэффициентом отражения.

Постоянные электрические потенциалы регистрировали в виде разности электрических потенциалов между двумя областями кожи посредством Orion 261S pH meter и жидкостных Ag/AgCl электродов той же фирмы. Для измерения коэффициента отражения использовали спектрорадиометр LI-1800 фирмы LI-COR, входящий в комплектацию интегрирующей сферы 1800-12, покрытой сульфатом бария. Диаметр отверстия 1,45 см. Коэффициент отражения измеряли в диапазоне длин волн 375—800 нм с шагом сканирования 1 нм.

Результаты. Между величинами разности электрических потенциалов и разности коэффициентов отражения загорелой и не подвергавшейся действию солнца области кожи в диапазоне длин волн 620—720 нм существует математическая зависимость, которая может быть аппроксимирована линейным уравнением. Коэффициент корреляции Спирмена между этими показателями равен $-0,43$ ($p = 0,045$), между величиной разности электрических потенциалов и величиной коэффициента отражения загорелой кожи $r = -0,52$ ($p = 0,01$), между величиной разности электрических потенциалов и величиной коэффициента отражения области кожи, не подвергавшейся действию солнца, $r = -0,28$ ($p = 0,2$).

На основании результатов проведенного исследования и анализа данных литературы следует, что между уровнем постоянных электрических потенциалов кожи и количеством меланосом, наполненных меланином, существует положительная корреляция.

Заключение. Предполагается, что меланоциты участвуют в формировании электрической активности кожи посредством меланосом, наполненных меланином. При этом вклад меланоцитов в электрическую активность кожи не является определяющим.

Ключевые слова: кожа, постоянные электрические потенциалы, разность электрических потенциалов, коэффициент отражения, меланоциты.

Ultraviolet influence on the level of omnipresent electrical potential of human skin

A. O. Lazarev

State research center of Russian Federation — Institute of biomedical problems of RAS
Khoroshevskoe highway, 76A, Moscow, 123007, Russia

Aim of the study. investigation of the suntan on the level of omnipresent electrical potential of skin in frames of development of the hypothesis about the melanocyte participation in skin electrical activity formation.

Material and methods. 11 men and 11 women on summer holiday took part in investigation.

The relationship between the levels of skin omnipresent electrical potential and the reflection factor were investigated. The omnipresent electrical potentials were registered as the potential differences between the two areas on skin using the Orion 261S pH meter and the liquid Ag/AgCl electrodes of the same company. The reflecting factor was estimated with the help of the spectroradiometer LI-1800 (“LI-COR”) using the included integrational sphere 1800-12 coated with barium sulfate. Hole size was 1,45 cm. The reflection factor was estimated at the wave band 375—800 nanometers with the scanning pitch 1 nm.

Main results. There is a mathematical relation between the magnitudes of potential differences and the reflection factors of the areas of sunburnt skin and the areas of the skin not affected with sun at wave light 620—729 nm. The relationship could be approximated in linear equation. Spearman correlation factor between these two parameters was $-0,43$ ($p = 0,045$), between the differences in levels of skin omnipresent electrical potential and the reflection factors of the sunburnt skin was $r = -0,52$ ($p = 0,01$), between the differences of the electrical potentials of sunburnt skin and the skin not affected with sun was $r = -0,28$ ($p = 0,2$).

The presented results of investigation and the data from literature allow to conclude that there is a positive correlation between the level of omnipresent electrical potential of skin and the quantity of melanosomes filled with melanin.

Conclusion. It is suggested that melanocytes take part in formation of the skin electrical activity via melanosomes filled with melanin. At the same time the melanocyte contribution in skin electrical activity is not assessed.

Key words: **skin, omnipresent electrical potentials, difference of omnipresent electrical potentials, reflection factor, melanocytes.**

Corresponding author: abtava@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 1: 31—37.

■ Кожа играет большую роль в процессах жизнедеятельности млекопитающих. Уровень постоянного электрического потенциала (ПЭП) кожи — это проявление ее функциональной активности, результат физико-химических процессов, протекающих в коже. Опубликовано много работ, посвященных изучению природы этого показателя и использованию его в диагностических целях. Однако в связи с отсутствием общепризнанной точки зрения на формирование уровня ПЭП кожи интерпретации результатов исследований разных авторов, использующих одинаковые по сути методы регистрации, существенно различаются.

Существует несколько гипотез об источниках электрической активности кожи. Общим для них является предположение о том, что в формировании электрической активности кожи участвуют потовые железы и клетки эпителия [1]. Потовые железы хорошо изучены. Известно, что они находятся под контролем вегетативной нервной системы при активном участии гипоталамуса. Именно потовые железы играют главную роль в кожно-гальваническом рефлексе, но их значение для формирования уровня ПЭП кожи, вероятно, несущественно, так как есть данные о том, что ПЭП кожи регистрируется и на коже животных, у которых нет потовых желез [2, 3].

На сегодняшний день нет единого мнения об эпителиальных источниках ПЭП кожи. Непонятно, какие клетки эпителия участвуют в этом процессе и как происходит образование ПЭП кожи.

Согласно гипотезе, развиваемой автором, источником ПЭП кожи является морфологическая структура, состоящая из базального слоя клеток эпителия и базальной мембраны. Один из основных компонентов этой структуры — базальный слой клеток — состоит в основном из кератиноцитов, обладающих выраженной электрической полярностью [4]. Кроме кератиноцитов в базальном слое находятся меланоциты, клетки Лангерганса и клетки Меркеля. В плане формирования электрической активности эпителия определенный интерес представляют меланоциты. Меланоциты находятся между базальными клетками и обладают дендритами, которые проникают в межклеточное пространство прилегающих базальных клеток. Посредством дендритов меланоциты передают кератиноцитам меланосомы, наполненные меланином. Один меланоцит контактирует примерно с 36 кератиноцитами, образуя эпидермальную меланиновую единицу. Между меланоцитами и кератиноцитами существует тесная взаимная связь. Меланоциты посредством меланосом влияют на метаболизм и пролиферацию кератиноцитов, а кератиноциты вырабатывают химические вещества, которые действуют на пролиферацию меланоцитов, состояние дендритов и синтез меланина [5—7]. Существование этой связи позволяет предположить наличие влияния

меланоцитов и на электрическое состояние мембран кератиноцитов, что в итоге отражается на формировании ПЭП кожи.

Под активностью меланоцитов в данном месте кожи понимается количество в этом месте меланосом, наполненных меланином. Согласно данным литературы определение концентрации меланина в коже можно проводить неинвазивно, регистрируя спектр излучения, отраженного от кожи [8—10]. Показано, что наиболее подходящий диапазон длин волн для оптического способа измерения содержания меланина в коже 620—720 нм [11—14].

Цель работы: исследование влияния загара на уровень ПЭП для разработки гипотезы об участии меланоцитов в формировании электрической активности кожи.

Материал и методы

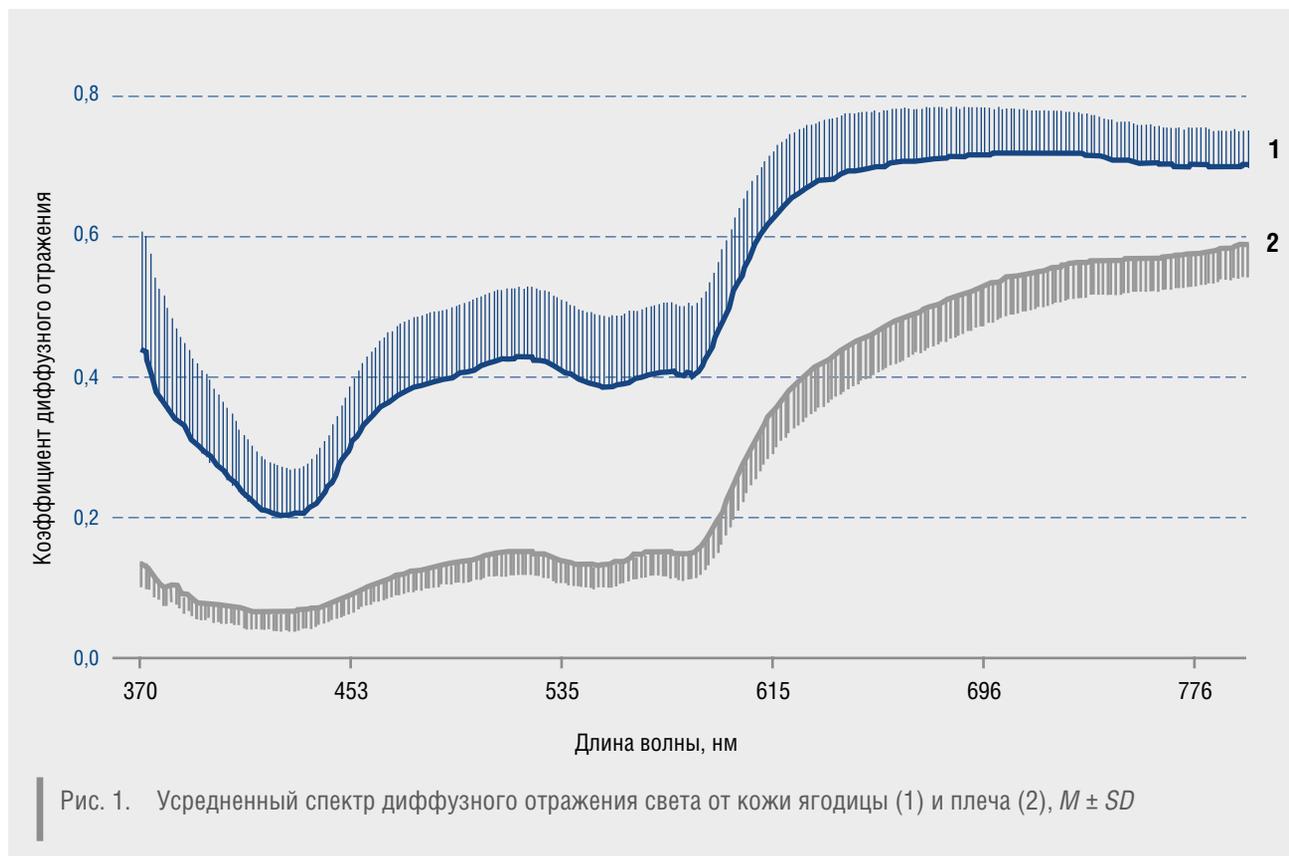
Для измерения спектра отражения кожи применяли спектрометр LI-1800 фирмы LI-COR (США) с входящей в его комплект интегрирующей сферой 1800-12, покрытой сульфатом бария. Диаметр отверстия 1,45 см. Коэффициент отражения измеряли в диапазоне длин волн 375—800 нм с шагом сканирования 1 нм.

ПЭП кожи регистрировали в виде разности электрических потенциалов между двумя областями кожи, используя метод разомкнутой цепи. Применяли Orion 261S pH meter с входным сопротивлением 10^{12} Ом и жидкостные Ag/AgCl электроды той же фирмы.

Контакт электродов с кожей осуществляли через ватный тампон, пропитанный физиологическим раствором. Перед началом измерений подбирали пару электродов так, чтобы разность электродных потенциалов была менее 1 мВ, а дрейф не превышал 1 мВ/ч. Кожу перед обследованием протирали влажной салфеткой без использования спирта. Вначале проводили измерение спектра отражения кожи в двух областях, через 5—10 мин регистрировали уровень ПЭП кожи между двумя исследуемыми областями в течение 10 мин.

Во время обследования испытуемый находился в положении на животе.

Изучение влияния ультрафиолета на уровень ПЭП кожи проводили с участием лиц после двухнедельного отдыха в летний период. Исследованию подвергали плечи и ягодицы. Эти области кожи значительно различаются по физическому состоянию. Кожа плеч у всех обследуемых была загорелая, а в области ягодицы — светлая, без следов загара. Обследованы 22 человека: 11 мужчин и 11 женщин (средний возраст 39 лет). Обследования проводили в помещении с температурой 20—22 °С. Участники были осведомлены о цели исследования, применяемых методах и инструментах. Все дали согласие на участие в исследовании



и разрешение на анонимное использование полученных данных.

Для обработки результатов была использована компьютерная программа Statistica 8.0. Проверку на нормальность распределения полученных данных проводили с использованием W-теста Шапиро — Уилка.

Для вычисления коэффициента корреляции применяли непараметрический критерий Спирмена.

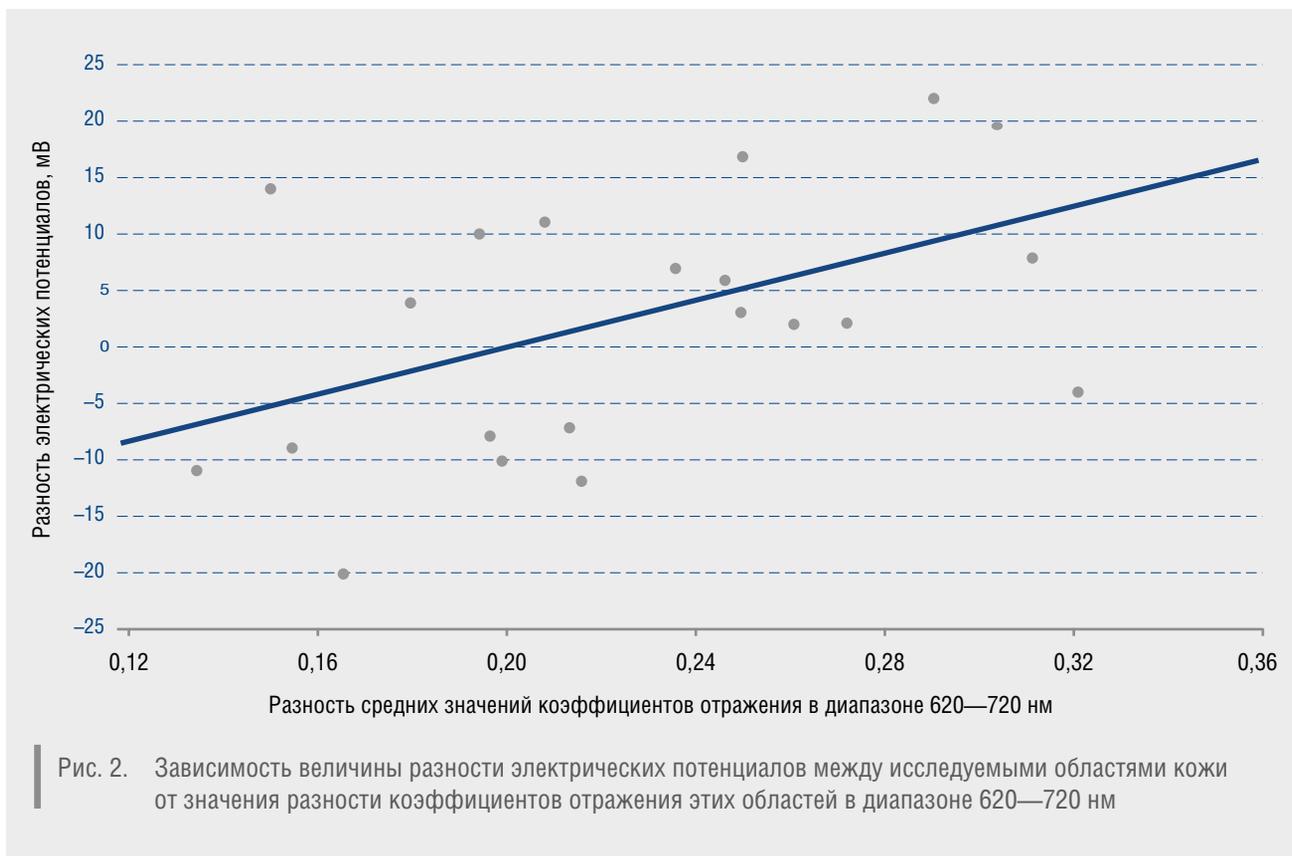
Результаты

В связи с тем что количество меланосом у мужчин и женщин достоверно не различается [15], при анализе результатов исследования мужчины и женщины были объединены в одну группу. На рис. 1 приведены усредненные спектры отражения изучаемых областей кожи в диапазоне волн 375—800 нм. Как видно, спектр отражения имеет сложную форму. Есть участки кривой, где коэффициент отражения изменяется быстро при изменении длины волны падающего света, и есть участки, где его изменения незначительны. Как и следовало ожидать, во всем диапазоне длин волн коэффициент отражения от незагорелой кожи выше, чем от кожи плеча. Это наблюдалось у всех участников исследования. Необходимо отметить, что спектры отражения имеют индивидуальные особенности, которые в большей степени проявляются в ко-

ротковолновой области спектра кожи, не подвергавшейся действию солнца. Это видно на рис. 1 (верхняя кривая) по большей величине дисперсии. На загорелой коже индивидуальные особенности в целом выражены слабее с незначительным увеличением дисперсии в длинноволновой области спектра. Ни у одного из участников исследования не была обнаружена эритема. Отсутствие эритемы на загорелом месте кожи определяли, сравнивая величины отношений коэффициентов отражения кожи на двух длинах волн — 555 и 660 нм для загорелой кожи и области кожи, не подвергавшейся действию солнца [16]. Если различия были менее 10%, считали, что эритемы в загорелом месте кожи нет.

Чтобы исключить возможное влияние потовых желез на результаты измерения ПЭП кожи, обследования проводили в помещении при температуре 20—22 °С. При такой температуре окружающей среды потовые железы неактивны [17].

На рис. 2 графически представлена зависимость между величинами разности электрических потенциалов и разности коэффициентов отражения кожи двух исследуемых областей в диапазоне длин волн 620—720 нм. Использовали усредненное значение коэффициента отражения кожи в этом диапазоне длин волн. При обработке данных установлено, что между



этим показателями существует математическая зависимость, которая может быть аппроксимирована линейным уравнением.

$$y = 21 - 104x,$$

где $y = (\varphi_1 - \varphi_2)$; $x = (r_1 - r_2)$;

φ_1, φ_2 — величина ПЭП первой и второй областей кожи;

r_1, r_2 — коэффициенты отражения двух областей кожи.

Проверка на нормальность распределения полученных данных с использованием *W*-теста Шапиро — Уилка показала, что величины коэффициентов отражения и разностей электрических потенциалов не распределены по нормальному закону. Поэтому для количественной оценки зависимости между разностью электрических потенциалов и разностью коэффициентов отражения был вычислен непараметрический коэффициент корреляции Спирмена — r . Он оказался равным $-0,43$ ($p = 0,045$). Чтобы понять, какая из областей кожи вносит больший вклад в наблюдаемую корреляцию, были вычислены коэффициенты корреляции между величиной разности электрических потенциалов и значениями коэффициентов отражения отдельно для каждой области кожи. Коэффициенты корреляции оказались разными как по величине,

так и по достоверности. Для кожи плеча $r = -0,52$ ($p = 0,01$), для кожи ягодицы $r = -0,28$ ($p = 0,2$).

Обсуждение

Из полученных результатов следует, что существует достоверная отрицательная корреляция средней силы между величиной разности электрических потенциалов и коэффициентом отражения кожи плеча — места активного синтеза меланосом в результате загара. При этом отсутствует корреляция между изучаемыми показателями в области кожи, где образование меланосом не происходит или проходит на низком фоновом уровне. Вероятно, это связано с тем, что если образование меланосом в данной области кожи не происходит, то в ней нет и меланина. В этом случае величина коэффициента отражения данной области кожи будет обусловлена наличием в ней других хромофоров кожи — гемоглобина (оксигемоглобин и дезоксигемоглобин), билирубина и бета-каротина. Как показали результаты проведенных исследований, суммарное влияние этих хромофоров на коэффициент отражения кожи не коррелирует с уровнем ПЭП кожи. Для сравнения коэффициент корреляции был подсчитан для диапазона длин волн 540—580 нм. В этом диапазоне длин присутствуют локальные максимумы поглощения главных хромофоров крови: оксигемоглобина (542 и 578 нм)

и дезоксигемоглобина (554 нм) [14]. Поэтому в этой области длин волн величина коэффициента отражения будет зависеть от концентрации в коже как меланина, так и гемоглобина. Для диапазона волн 540—580 нм коэффициент корреляции между разностью электрических потенциалов и разностью коэффициентов отражения равен 0,02, т. е. корреляция между исследуемыми показателями отсутствует.

Согласно данным литературы существует однозначная обратная зависимость величины коэффициента отражения кожи в диапазоне длин волн 620—720 нм от содержания в ней меланосом. Чем больше коэффициент отражения данного места кожи, тем меньше в нем количество меланосом, наполненных меланином [8—10]. Поэтому различия в величинах коэффициентов отражения двух областей кожи в диапазоне длин волн 620—720 нм являются следствием разного количества меланосом в этих областях эпидермиса.

Количество меланоцитов в исследуемых областях кожи, согласно данным литературы, различается. На 1 мм² кожи плеча находится 1250 ± 99 меланоцитов, а на коже ягодицы — 1900 ± 178 [15]. Кажущееся несоответствие между количеством меланоцитов и величиной коэффициента отражения легко разрешается, если учесть, что в коже плеча идет меланогенез в результате периодического влияния солнца, а в области ягодицы этого процесса нет. Известно, что повторный загар увеличивает активность меланоцитов в 2—3 раза [17, 18]. Таким образом, несмотря на то что в коже плеча количество меланоцитов меньше, чем в коже ягодицы, количество меланосом, наполненных меланином, больше. Об этом свидетельствует более низкий коэффициент отражения кожи плеча.

Необходимо отметить, что обнаруженная математическая корреляция между уровнем ПЭП кожи и количеством меланосом не является доказательством функциональной связи этих показателей. Однако на ее основе можно предсказать поведение одного из параметров в зависимости от состояния другого. Рассмотрим два участка кожи №1 и №2 с одинаковым содержанием меланосом. Тогда согласно работам [12—14] эти области кожи будут иметь одинаковые коэффициенты отражения ($r_1 = r_2$). Согласно полученному уравнению аппроксимации между этими областями будет существовать разность электрических потенциалов, равная 21 мВ. Предположим, что в области №2 начался процесс меланогенеза в результате действия солнца. Тогда количество меланосом, наполненных меланином, в этой области начнет увеличиваться, что приведет к уменьшению ее коэффициента отражения и r_1 станет больше r_2 . В этом случае разность электрических потенциалов между двумя областями, согласно уравнению, начнет уменьшаться. Это будет происходить до тех пор, пока количество меланосом не достигнет уровня, при котором коэффициент отражения данной области кожи уменьшится на 0,2 ($r_1 - r_2 = 0,2$). Как

только это произойдет, разность электрических потенциалов между двумя областями кожи окажется равной нулю. При дальнейшем увеличении количества меланосом в области №2 произойдет изменение электрической поляризации этой области по отношению к области №1 с последующим увеличением разности электрических потенциалов между этими областями.

Следует ли из полученных данных, что меланоциты участвуют в формировании электрической активности кожи? Корреляция — это показатель синхронности изменений двух показателей. Однако наличие достоверной корреляции между величиной разности электрических потенциалов и коэффициентом отражения области кожи, в которой происходит образование меланосом, и отсутствие корреляции этих показателей в месте, где образование меланосом не происходит, свидетельствуют об участии меланосом в формировании ПЭП кожи. К тому же ПЭП и коэффициент отражения относятся к одному субъекту — эпителию кожи, что повышает вероятность наличия функциональной связи между ПЭП и количеством меланосом, наполненных меланином. Кроме того, величина разности электрических потенциалов, равная 21 мВ, которая следует из уравнения аппроксимации, входит в диапазон значений ПЭП кожи, наблюдаемых при измерениях в одинаковых областях тела [1, 2], т. е. в местах с близкими значениями коэффициентов отражения. Теоретически можно предположить существование некоего фактора, который влияет одновременно и на уровень ПЭП кожи, и на активность меланоцитов. Но тогда коэффициент корреляции должен быть значительно выше, так как действие этого фактора происходило бы синхронно на оба показателя.

На основании полученных данных можно предположить, что меланоциты участвуют в формировании уровня ПЭП кожи посредством меланосом, наполненных меланином. Каким образом меланосомы могут оказывать влияние на процесс формирования электрической активности кожи? Меланосомы попадают в кератиноциты в особых пигментных глобулах, которые освобождаются из разных мест дендритов. После того как пигментные глобулы оказались в кератиноците, мембрана, окружающая меланомный кластер, разрушается и меланосомы распределяются в цитозоле вокруг зоны ядра клетки. Основной компонент меланосом — меланин. Меланин может действовать как аморфный полупроводник, вызывая поляризацию клеточной мембраны кератиноцитов, тем самым изменяя ионный транспорт через нее [19]. Кроме меланина в меланосоме находятся и другие биологически активные вещества: молекулы липидов, энзимов и белков, которые тоже могут изменить проницаемость мембраны кератиноцитов. Известно, что меланосомы могут оказывать влияние на энергетический метаболизм клетки путем переключения окислительного катабо-

лизма на анаэробный гликолиз, изменяя внутриклеточные отношения НАД/НАДН и НАДФ/НАДФН или стимулируя пентозофосфатный путь. Меланосому можно рассматривать как регуляторную упаковку, которая доставляется в кератиноцит для изменения его функциональной активности в ответ на внеклеточные сигналы [19].

Из вышеизложенного следует, что меланосомы имеют большой набор инструментов для влияния на метаболизм кератиноцитов. Электрические потенциалы в биологических системах возникают в результате концентрационных градиентов ионов через мембраны клеток. В результате взаимодействия меланосом с кератиноцитами, вероятно, изменяются потоки

ионов через апикальные мембраны кератиноцитов, что отражается на формировании ПЭП кожи.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что между уровнем ПЭП кожи и коэффициентом отражения существует корреляция, если кожа подвергалась действию солнца и загорела. Если влияния солнца на кожу не было, то корреляция между этими показателями отсутствует. Предполагается, что этот эффект обусловлен тем, что меланоциты участвуют в формировании уровня ПЭП кожи посредством меланосом, наполненных меланином. При этом вклад меланосом не является определяющим. ■

Литература

- Boucsein W. *Electrodermal Activity*. 2nd ed. Germany: Springer 2012.
- Barker A. T., Jaffe L. E., Vanable J. W. The glabrous epidermis of cavies contains a powerful battery. *Am J Physiol* 1982; (242): R358–R366.
- Denda M., Ashida Y., Inoue K., Kumazawa N. Skin Surface Electric Potential Induced by Ion-Flux through Epidermal Cell Layers. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2001; (284): 112–117.
- Mostov K. E., Verges M., Altschuler Y. Membrane traffic in polarized epithelial cells. *Current opinion in cell biology* 2000; 12: 483–490.
- Ando H., Niki Y., Ito M. et al. Melanosomes are transferred from melanocytes to keratinocytes through the processes of packaging, release, uptake, and dispersion. *J invest dermatol* 2012; (132): 1222–1229.
- Michael M. S., Marks M. S., Seabra M. C. The melanosome: membrane dynamics in black and white. *Molecular cell biology* 2001; (2): 1–11.
- Simon J. D., Hong L., Peles D. N. Insights into melanosomes and melanin from some interesting spatial and temporal properties. *J Phys Chem* 2008; (112): 13201–13217.
- Kollias N., Baqer A. On the assessment of melanin in human skin in vivo. *Photochemistry und Photobiology* 1986; 43: (1): 49–54.
- Lister T., Wright P. A., Chappell P. H. Optical properties of human skin. *Journal of biomedical optics* 2012; 17: (9): 090901/1–090901/15.
- Nielsen K. P., Zhao L., Jakob J. et al. The optics of human skin: Aspects important for human health. In: ed. by. Bjertness E. *Solar Radiation and Human Health*. Oslo; The Norwegian Academy of Science and Letters 2008; 35–46.
- Rosdahl I., Rosman H. An estimate melanocyte mass in humans. *J invest dermatol* 1983; (81): 278–281.
- Stamatas G. N., Zmudzka B. Z., Kollias N. et al. Non-invasive measurements of skin pigmentation in situ. *Pigment cell res* 2004; (17): 618–626.
- Toyonobu Yamashita T., Kuwahara T., Gonza S., Takahashi M. Non-invasive visualization of melanin and melanocytes by reflectance-mode confocal microscopy. *J invest dermatol* 2005; (124): 235–240.
- Zhang R., Verkrusse W., Choi B. et al. Determination of human skin optical properties from spectrophotometric measurements based on optimization by genetic algorithms. *J biomed optics* 2005; 10: (2): 024030-1–024030-11.
- Rosdahl I., Rosman H. An estimate melanocyte mass in humans. *J invest dermatol* 1983; (81): 278–281.
- Kopola H., Lahti A., Myllyla R., Hannuksela M. Two-channel fiber optic skin erythema meter. *Optical Engineering* 1993; 32: (2): 222–226.
- Tupker R. A., Pinnagoda J. Measurement of transepidermal water loss by semiopen systems. In: Serup J, Jemec G B E, Grove G L, eds. *Handbook of Non-Invasive Methods and the Skin*, 2nd ed. Boca Raton, FL, USA: CRC Press 2006; 383–392.
- Barbara A. G., Frederik B. B., Georg S. Effect of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J invest dermatol* 1979; 73:141–143.
- Quedo W. C., Szabo G., Influence of age and ultraviolet light on population of "dopa-positive" melanocytes in human skin. *J Anat* 1968; 103: 387–388.
- Michael S., Marks M. S., Seabra M. C. The melanosome membrane dynamics in black and white. *Molecular cell biology* 2001; (2): 1–11.
- Simon J. D., Hong L., Peles D. N. Insights into melanosomes and melanin from some interesting spatial and temporal properties. *J Phys Chem* 2008; (112): 13201–13217.

об авторе:

А. О. Лазарев — к.б.н., научный сотрудник Государственного научного центра Российской Федерации — Института медико-биологических проблем РАН, Москва

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Метотрексат: к вопросу об эффективности и безопасности применения препарата у больных псориазом

А. Л. Бакулев

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Приводятся современные данные литературы по метотрексату, который в настоящее время является одним из наиболее часто используемых препаратов для системной терапии больных среднетяжелым и тяжелым псориазом. Обсуждаются вопросы оценки специалистами ответа на системную терапию псориаза и возможные терапевтические стратегии; выбора инициирующих доз метотрексата в лечении пациентов с псориазом; возможностей совместного применения с генно-инженерными биологическими препаратами; мониторинга терапии.

Приводятся данные рандомизированных клинических исследований по долгосрочному непрерывному лечению метотрексатом (эффективность, безопасность); о способах его введения в организм пациентов; сроках и критериях долгосрочной эффективности.

Представлены сведения о механизмах действия метотрексата и новые данные о влиянии на обмен аденозина и способности препарата модулировать воспалительный ответ в коже у пациентов путем ингибирования клеточных компонентов воспалительного инфильтрата в коже (дендритные антигенпродуцирующие клетки и Т-лимфоциты), а также о подавлении экспрессии ряда провоспалительных цитокинов (IFN- γ и IL-17A).

Ключевые слова: псориаз, системная терапия, метотрексат, эффективность, безопасность, ответ на терапию, обмен фолатов, аденозин, воспаление.

Контактная информация: misha.juchkov@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (1): 38—45.

Methotrexate: Revisited efficiency and safety of drug administration in psoriasis patients

A. L. Bakulev

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
Bolshaya Kazachiya str., 112, Saratov, 410012, Russia

The article presents the current data of the literature on methotrexate, which is now one of the most commonly used preparation for the systemic treatment of patients with moderate to severe psoriasis.

The following problems are under consideration: estimation by specialists of response to systemic psoriasis therapy and possible therapeutic strategies; selecting initial doses of methotrexate for the treatment of patients with psoriasis; the possibilities of combined use with genetically engineered biological agents and monitoring of therapy.

The data from randomized clinical trials on the long-term continuous treatment with methotrexate (efficacy, safety); methods of its administration to patients and time and criteria for long-term efficacy are reported.

There are presented the data on the mechanisms of methotrexate action and the new data about the impact on the adenosine metabolism and the ability of the preparation to modulate the inflammatory response in the skin of patients by inhibiting the cellular components of the inflammatory infiltrate in the skin (dendritic antigen-producing cells and T-lymphocytes), as well as the suppression of expression of some proinflammatory cytokines (IFN- γ and IL17A).

Key words: psoriasis, systemic therapy, methotrexate, efficacy, safety, response to therapy, folate metabolism, adenosine, inflammation.

Corresponding author: misha.juchkov@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 1: 38—45.

■ Псориаз — иммуновоспалительное заболевание, характерными особенностями которого являются гиперпролиферация кератиноцитов, нарушение их дифференцировки, воспалительная инфильтрация и неоваскуляризация в коже. Данный дерматоз имеет хроническое течение и в настоящее время рассматривается в одном ряду с такими патологиями, как ревматоидный артрит и неспецифические воспалительные заболевания кишечника, как с точки зрения неблагоприятного влияния на качество жизни пациентов, так и в связи с необходимостью осуществления длительного контроля над его течением, препятствования развитию и прогрессированию псориатического артрита, а также сопутствующих коморбидных состояний, патогенетически взаимосвязанных с псориазом [1—3].

В терапии больных среднетяжелым и тяжелым псориазом в настоящее время применяются как широко известные терапевтические методы и средства, в том числе фототерапия (фотохимиотерапия; узкополосная средневолновая УФ-терапия, эксимерный свет), метотрексат, циклоспорин А, ароматические ретиноиды (ацитретин), так и инновационные современные лекарственные препараты, к которым относятся таргетные синтетические базисные препараты, именуемые также селективными ингибиторами сигнальных путей (апремилласт, тофацитиниб), и генно-инженерные биологические препараты (ремикейд, адалимумаб, этанерцепт, устекинумаб, секукинумаб). Вектор развития дерматовенерологии в плане разработки новых терапевтических возможностей для лечения пациентов, страдающих псориазом, в последние годы направлен именно на последние две группы лекарственных средств [1, 4—7].

Вместе с тем исследователям в современных условиях «бума» средних молекул и генно-инженерных биологических препаратов удалось уточнить ряд новых иммунопатогенетических особенностей псориаза и посмотреть на традиционно используемые медикаментозные препараты, в частности метотрексат, с совершенно другой стороны. Именно анализу данных последних лет по вопросам эффективности, безопасности метотрексата при псориазе, а также принципиально новым сведениям о механизме терапевтического действия данного терапевтического средства посвящен настоящий обзор литературы.

Метотрексат применяется для лечения больных псориазом более 50 лет. За эти годы специалисты накопили огромный опыт практического применения данного лекарственного средства в условиях реальной клинической практики. Последнее обстоятельство, а также мощное цитостатическое действие позволили метотрексату в настоящее время стать терапевтическим средством первой линии в лечении пациентов с данным дерматозом и своего рода эталоном, с которым принято сравнивать эффективность и безопасность новых терапевтических средств/методов, пред-

лагаемых для лечения псориаза. Препарат демонстрирует высокую терапевтическую эффективность не только при вульгарной форме псориаза, но и при таких сложных с точки зрения терапии больных формах дерматоза, как псориатическая эритродермия и генерализованный пустулезный псориаз. Также несомненным достоинством метотрексата является его способность оказывать терапевтическое действие в отношении клинических проявлений псориатического артрита, который имеется примерно у 1/3 лиц, страдающих псориазом [8—10].

Несмотря на обилие публикаций по данной тематике, ряд проблем, связанных с применением метотрексата при псориазе, в настоящее время нельзя считать окончательно решенными. В частности, определенный интерес для специалистов представляют такие вопросы, как оценка ответа на терапию (выявление неответчиков); выбор иницирующих доз терапии; длительное непрерывное лечение данным препаратом; способ введения метотрексата в организм пациентов; сроки и критерии долгосрочной эффективности, а также проблемы безопасности длительного применения препарата.

Оценка ответа на терапию

Вопросы оценки клинической эффективности проводимой системной терапии псориаза у пациентов в настоящее время считаются достаточно разработанными. Общепринято, что при ответе на терапию по индексу PASI на 75% и более (PASI 75) последняя считается успешной и должна быть продолжена.

В случае если удастся достичь редукции тяжести и распространенности процесса на коже менее чем на 50% (PASI 50), целесообразно принять решение о пересмотре терапевтической стратегии (уменьшить интервалы между приемом/введением лекарственного средства; увеличить дозу применяемого лекарственного средства; использовать комбинацию лекарственных средств; произвести смену лекарственного средства). Так, при возникновении «феномена ускользания терапевтического эффекта», описанного у генно-инженерных биологических препаратов из группы анти-TNF- α , дополнительное назначение метотрексата является патогенетически оправданным из-за способности препарата достоверно уменьшить образование нейтрализующих аутоантител к биологическому агенту, что позволяет в конечном счете продолжить проводимую биологическую терапию. С другой стороны, очевидно, что пересмотр схемы лечения может ухудшить профиль «польза/риск» и стать причиной возникновения более частых нежелательных явлений терапии.

Наконец, при терапевтическом ответе по индексу PASI от 51 до 74% вопрос о продолжении или смене терапевтической тактики должен решаться индивидуально с учетом таких факторов, как локализация

псориазических эффоресценций и влияние псориаза на качество жизни конкретного больного. При наличии псориазических элементов сыпи в проблемных зонах (волосистая часть головы, лицо, ладони/подшвы, складки, гениталии/перианальная область), а также при отсутствии динамики по индексу качества жизни DLQI на 5 или более пунктов по сравнению с исходным уровнем следует также изменить терапевтическую стратегию по принципам, описанным выше. В других случаях проводимая системная терапия может быть продолжена и/или усилена за счет применения более мощных топических средств, в том числе содержащих фиксированные комбинации активных компонентов.

Сроки оценки ответа на терапию метотрексатом существенно отличаются от принятых для генно-инженерных биологических средств. При использовании последних первичную оценку их эффективности принято проводить в сроки от 16 до 22 нед. непрерывной терапии. Оценить ответ, а также установить первичных неответчиков (критерий — PASI 50) на терапию метотрексатом возможно уже через 8 нед. лечения данным препаратом [11—13].

Подбор иницирующей дозы метотрексата

Вопрос о дозах метотрексата, которые следует применять в начале курса лечения псориаза у больных, остается весьма актуальным. В международных и отечественных клинических рекомендациях по ведению пациентов с данным дерматозом единого мнения в данном вопросе нет. Так, Европейская академия дерматовенерологии в своих рекомендациях отмечает, что первоначальная доза метотрексата для лечения больных псориазом должна составлять от 7,5 до 15 мг препарата в неделю. Далее доза может быть увеличена в зависимости от эффективности у конкретного пациента, однако максимальная доза не должна превышать 22,5 мг в неделю [14, 15]. В клинических рекомендациях в Германии подчеркивается, что начинать системную терапию метотрексатом целесообразно сразу с большей дозы (15 мг в неделю); терапию в дозе 15 мг препарата в неделю следует продолжать в течение 8 нед. и в случае отсутствия улучшения со стороны процесса на коже с 9-й недели лечения дозу метотрексата следует увеличить до 20—25 мг в неделю. Более того, немецкие специалисты отмечают, что иницирующая терапия меньшими дозами с последующим их увеличением не является целесообразной из-за отсутствия преимуществ как по эффективности, так и по безопасности [16]. G. Carretero и соавт. (2010) при формулировке клинических рекомендаций Испанской академии дерматовенерологии подчеркивают, что низкие дозы метотрексата в качестве иницирующей терапии следует назначать только пациентам, которым данный лекарственный препарат назначается впервые [17]. При наличии указаний в анамнезе на ранее успешное применение данного лекарственного

средства у конкретного пациента стартовая доза препарата может варьировать от 15 до 30 мг в неделю. В клинических рекомендациях NICE (Великобритания, 2012) по ведению пациентов с псориазом даются следующие рекомендации специалистам по выбору стартовых дозировок метотрексата для лечения больных псориазом целесообразно использовать 5—10 мг вышеуказанного препарата один раз в неделю и затем постепенно увеличивать дозу до минимально эффективной, но не более 25 мг в неделю [18]. Наконец, в клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2015) указывается, что при приеме внутрь метотрексат назначается по 5—7,5—10—15 мг в неделю однократно. Начальная доза метотрексата при парентеральном применении составляет 7,5—10 мг в неделю, при необходимости она может быть увеличена до 30 мг в неделю. После достижения терапевтического эффекта возможна поддерживающая терапия в минимальной эффективной дозе (однако не более 22,5 мг в неделю) [19].

Таким образом, можно констатировать, что единого подхода к выбору дозировок для иницирующей терапии метотрексатом в настоящее время не существует. Более того, при назначении препарата специалистам следует учитывать такие факторы, как тяжесть и распространенность псориаза; наличие и активность псориазического артрита (при его наличии); профиль самого пациента (масса тела; сопутствующие патологии; результаты гематологического, биохимического анализов крови и т. д.). Определенную роль, вероятно, также могут играть характеристики самого метотрексата, выпускаемого разными фирмами-производителями и отличающегося по способам введения в организм и, соответственно, биодоступности. Вместе с тем общность в подходах к назначению метотрексата сводится к следующему:

- первоначальная доза должна быть меньше терапевтически эффективной, что прежде всего продиктовано вопросами безопасности терапии;
- у лиц, ранее получавших препарат, начальная доза может быть большей в сравнении с пациентами, которым препарат назначается впервые;
- постепенно дозу препарата следует увеличить до минимально приемлемой по профилю «польза/риск».

В настоящее время является общепринятым, что ключевую роль в формулировании рекомендаций относительно терапии тех или иных заболеваний играют результаты рандомизированных клинических исследований, выполненных в соответствии с правилами надлежащей клинической практики GCP. В последние годы были опубликованы результаты трех независимых друг от друга клинических исследований, из которых можно получить данные по возможному стартовому дозам метотрексата. В данных исследованиях метотрексат тестировали у больных среднетяжелым и тяжелым пси-

риазом в сравнении с генно-инженерными биологическими препаратами — бриакинумабом* (исследование M10-255), инфликсимабом (исследование RESTORE) и адалимумабом (исследование CHAMPION), с чем связан тот факт, что оценка эффективности терапии проводилась в сроки, принятые для генно-инженерных биологических препаратов [20—22]. Следует отметить, что дизайн всех трех вышеназванных клинических исследований предполагал применение пероральной формы метотрексата. Начальные дозы препарата в вышеназванных исследованиях существенно варьировали — от 5 до 15 мг в неделю (см. таблицу). Несмотря на это, результаты всех трех протоколов оказались вполне сопоставимы между собой по показателю ответа (PASI 75) на иницирующую терапию данным лекарственным препаратом, который в исследовании m10-255 составил 39,9% (на 24-й неделе терапии); в исследовании RESTORE — 41,9% (на 16-й неделе непрерывного лечения пациентов метотрексатом) и в исследовании CHAMPION — 35,5% на 16-й неделе такой терапии (прямые сравнения ответа по PASI 75 на иницирующую терапию метотрексатом у больных псориазом к настоящему времени не проводились). Таким образом, можно сделать вывод, что иницирующая доза метотрексата не является единственным и ключевым фактором эффективности терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза.

Длительное непрерывное лечение метотрексатом: вопросы эффективности и безопасности

Специалисты-дерматологи длительное время использовали курсовое лечение метотрексатом исключительно во время обострения дерматоза с последующей его отменой. Такая стратегия применения препарата считалась относительно безопасной с точки зрения возможного риска развития серьезных нежелательных явлений терапии в отдаленной перспективе, особенно таких грозных, как фиброз или цирроз печени [23]. Вместе с тем врачи разных специальностей в последние годы весьма часто стали использовать длительные схемы назначения метотрексата для контроля самых различных заболеваний. В частности, при псориатическом артрите метотрексат рассматривается в качестве основного базисного противовоспалительного средства, позволяющего в определенной степени контролировать такие его проявления, как периферический артрит и дактилит; применяется длительными курсами [24, 25]. Считается, что малые дозы данного лекарственного препарата при длительном применении не позволяют добиться адекватного клинического ответа и контроля над течением псориатического артрита.

В дерматологии ранее считалось, что ключевым фактором, определяющим безопасность длительного применения метотрексата, является суммарная доза препарата, полученная пациентом в течение жизни (1500 мг), а биопсия печени рассматривалась в качестве референсного теста, который позволял ответить на вопрос о возможности/невозможности продолжения терапии данным препаратом в условиях набора суммарной дозы. В настоящее время вышеназванные подходы пересмотрены. С современных позиций риск гепатотоксичности определяется по данным первоначальных результатов и анализа тенденций с течением времени таких лабораторных показателей функции печени, как аланин-, аспартатаминотрансфераза, гаммаглутамилтранспептидаза с обязательным определением содержания проколлагена III типа в сыворотке крови с учетом существующих и потенциальных факторов риска (ожирение, сахарный диабет и употребление алкоголя). При анализе результатов сывороточного содержания проколлагена III типа следует помнить, что данный тест не может быть использован у детей и подростков; результаты могут быть некорректными у людей с псориатическим артритом; прогностическая ценность положительного результата вариабельна (23—95%), а отрицательного — весьма высока (89—100%) [18].

R. Warren и соавт. (2016) опубликовали результаты 52-недельного двойного слепого рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования METOP (METOthrexate in patients with moderate-to-severe plaque type Psoriasis), в котором подробно проанализированы данные по долгосрочной эффективности и безопасности метотрексата у взрослых пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами вульгарного псориаза [26]. Исследование проводилось в 16 независимых друг от друга центрах, расположенных в Германии, Франции, Нидерландах и Великобритании, и в нем приняли участие 120 пациентов.

Дизайн исследования METOP предполагал рандомизацию пациентов на две группы на 0-й неделе после стандартных процедур скрининга участников. Пациенты 1-й группы в течение всего исследования получали терапию метотрексатом. При этом пациентам 2-й группы на 0—16-й неделе назначался препарат-плацебо. В исследовании использовали метотрексат для подкожного введения в предварительно заполненных шприцах (производитель — компания «Медак ГмбХ», Германия), зарегистрированный (в том числе в России) под коммерческим названием Методжект®. Выбор лекарственного препарата и способа его введения в организм в данном протоколе был обусловлен низким риском случайной передозировки и более высоким содержанием активного метаболита метотрексата (полиглутамирированной формы) при его парентеральном введении. Режим дозирования метотрексата в соответствии

* В настоящее время бриакинумаб не зарегистрирован в России для лечения больных псориазом.

с протоколом предполагал постепенную эскалацию дозы. Пациентам 1-й группы на 0—16-й неделе исследования вводили подкожно 17,5 мг метотрексата один раз в неделю (у лиц, которые не достигали PASI 50 через 8 нед. от начала терапии, дозу метотрексата увеличивали до 22,5 мг). На 17—52-й неделе участия в данном протоколе пациенты 1-й группы продолжали получать вышеназванные дозы метотрексата. Если участнику исследования, получавшему метотрексат в дозе 17,5 мг, на 24-й неделе не удавалось достигнуть значений PASI 75, то ему увеличивали дозу до 22,5 мг. В случае если доброволец уже получал дозу 22,5 мг метотрексата в неделю и на 24-й неделе не демонстрировал ответ на терапию выше чем PASI 50, он исключался из исследования.

Пациенты 2-й группы получали инъекции-плацебо на 0—16-й неделе участия в исследовании, а затем переводились на метотрексат для подкожного введения в дозе 17,5 мг в неделю до окончания протокола с возможностью дальнейшего увеличения дозы до 22,5 мг на 24-й неделе при недостаточном ответе (оценка по PASI 50). В случае достижения терапевтического ответа PASI 75 на 16-й неделе лечения препаратом-плацебо пациенты данной группы далее вообще не получали каких-либо инъекций, а при рецидиве переводились на введение метотрексата подкожно в дозе 17,5 мг в неделю.

В соответствии с протоколом исследования все участники, получавшие метотрексат, через 24 ч после его подкожного введения принимали внутрь 5 мг фолиевой кислоты однократно.

Кроме оценки тяжести и распространенности псориазического процесса протоколом клинического исследования была предусмотрена динамическая оценка качества жизни (DLQI).

После 16 нед. терапии у пациентов 1-й группы ответ PASI 50 был достигнут у 66% участников исследования; PASI 75 — у 41%; PASI 90 — у 18%. Во 2-й группе через 16 нед. участия в данном исследовании ответ PASI 50 был достигнут у 31% пациентов; PASI 75 — у 10%; PASI 90 — у 0%. Обращает на себя внимание тот факт, что в 27% наблюдений у больных 1-й группы PASI 75 был достигнут уже на 8-й неделе терапии метотрексатом, вводимым подкожно.

Результаты оценки тяжести и распространенности псориаза на 52-й неделе исследования следующие: в 1-й группе снижение индекса PASI 50 констатировали в 58% случаев, PASI 75 — в 45%, PASI 90 — в 27%; во 2-й группе — соответственно в 34, 34, 28%.

Снижение индекса DLQI до значений ≤ 5 , что соответствовало слабому влиянию заболевания на качество жизни, отметили на 16-й неделе у 59% лиц в 1-й группе и у 34% — во 2-й группе. Данный показатель на 52-й неделе терапии составил соответственно 55 и 45%.

У так называемых первичных неответчиков на терапию метотрексатом на 8-й неделе лечения дальнейшая эскалация дозы препарата способствовала повышению терапевтической эффективности принятой терапии, в то время как недостаточный эффект по PASI на 24-й неделе (вторичные неответчики) требовал отмены курсовой терапии метотрексатом из-за ее неэффективности и невозможности дальнейшего увеличения дозы препарата до токсической.

Таким образом, результаты протокола METOP свидетельствуют о том, что долгосрочное подкожное введение метотрексата позволяет добиться большего терапевтического ответа со стороны пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, чем его пероральное применение, что сопровождается уменьшением неблагоприятного влияния дерматоза на качество жизни больных (прямые сравнения метотрексата для приема внутрь и подкожного введения в настоящее время опубликованы только для лиц с псориазическим артритом). При длительном применении метотрексата для подкожного введения терапевтический эффект развивается в более ранние сроки и остается стабильным в течение 52 нед. Недостаточный эффект от проводимого лечения метотрексатом на 8-й неделе требует эскалации дозы препарата, в то время как на 24-й неделе свидетельствует о неэффективности лечения и целесообразности пересмотра стратегии терапии у конкретного пациента.

При проведении долгосрочной терапии метотрексатом вопросы безопасности приобретают большую актуальность. Наиболее часто среди нежелательных явлений при длительном применении метотрексата (исследование METOP) встречались различные инфекции (64%), гастроинтестинальные нарушения (33%), повышение уровня различных показателей функции печени (23%), а также лейкопения (5%). При этом у участников данного исследования случаев смерти, серьезных инфекционных заболеваний и злокачественных опухолей зарегистрировано не было.

В структуре нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта преобладали диспепсические расстройства (22%), в то время как диарея встречалась в 7% наблюдений, боль в животе — в 3%, эрозивные дефекты в полости рта — в 3%.

Транзиторное повышение уровня печеночных ферментов в 2 раза отмечали в 19% наблюдений; в 3 раза и более — в 15%. Вышеназванные изменения функциональных показателей печени были стойкими в 12% случаев, что стало причиной прекращения введения метотрексата и выбывания пациентов из исследования. При этом у всех наблюдавшихся лиц с патологическими изменениями тестированных показателей (аланин-, аспартатаминотрансфераза, гаммаглутамилтранспептидаза) увеличения сыровоточного содержания проколлагена III типа отмечено не было.

Лейкопения, как правило, протекала легко и носила транзиторный характер; лишь в 1% случаев констатировали лейкопению третьей степени тяжести и в 1% наблюдали перманентное ее течение.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о приемлемой безопасности долгосрочного применения метотрексата для подкожного введения у пациентов, страдающих среднетяжелым или тяжелым псориазом.

Механизм действия и модуляция воспалительного ответа

Исследования последних лет существенно обогатили наши представления о патогенезе псориаза. С современных позиций известно, что стимулированные различными факторами дендритные антигенпредставляющие клетки способны активировать Т-клетки, которые на такую активацию отвечают повышенной экспрессией генов, отвечающих за синтез интерлейкинов IL-12 и IL-23. В результате происходит пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов на две субпопуляции — Th-1 и Th-17, которые, в свою очередь, экспрессируют ряд генов, ответственных за синтез и последующий выброс в ткани большого числа медиаторов воспаления: IL-2, интерферона- γ (IFN- γ), фактора некроза опухоли α (TNF- α), IL-21, IL-22 и IL-17A. Считается, что именно IL-17A является тем важнейшим с точки зрения патогенеза псориаза провоспалительным цитокином, который реализует свои эффекты путем стимуляции и гиперпролиферации кератиноцитов. Последние, действуя по принципу обратной связи, сами способствуют дальнейшему образованию в коже провоспалительных цитокинов (в том числе того же IL-17A) и хемокинов, что приводит к дальнейшей гиперпролиферации, нарушению дифференцировки кератиноцитов в эпидермисе и в конечном счете к акантозу [27, 28].

Метотрексат в течение многих лет рассматривался исключительно в качестве лекарственного средства, оказывающего цитостатическое и антипролиферативное действие на кератиноциты в коже путем мощного антифолатного эффекта.

Известно, что данный эффект метотрексата реализуется через его вмешательство в метаболизм фолиевой кислоты путем конкурентного ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы. Это ингибирование блокирует образование дезокситимидилатовой кислоты, которая необходима для синтеза ДНК кератиноцитов эпидермиса. Однако связь метотрексата с ферментом дигидрофолатредуктазой является обратимой, что требует присутствия большого количества молекул лекарственного средства для надежного торможения синтеза ДНК кератиноцитов. В противном случае связь «ломается» и фермент восстанавливает свою активность. Понимание этого механизма действия метотрексата не только пред-

ставляется важным с теоретической точки зрения, но и имеет значение для практики, так как тесно взаимосвязано с таким понятием, как биодоступность [26, 29]. Вот почему в последние годы изучение форм метотрексата для парентерального введения перестало ограничиваться лишь обсуждением вопросов приемлемой переносимости такой терапии со стороны желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, общеизвестно, что метотрексат ингибирует образование пуринового кольца инозиновой кислоты, предшественника всех пуриновых нуклеотидов ДНК и РНК [29].

Недавно впервые была высказана гипотеза о том, что механизм действия метотрексата может быть значительно масштабнее ранее изученного, так как расширились научные знания об активном метаболите метотрексата, которым является его полиглутаминированная форма (полиглутамат метотрексата). В частности, была доказана важнейшая роль последнего в стимуляции образования аденозина, оказывающего мощное эндогенное противовоспалительное действие, реализуемое через индукцию апоптоза активированных лимфоцитов или путем ингибирования активации этих клеток и экспрессии определенных генов, ответственных за синтез ряда провоспалительных цитокинов и/или молекул адгезии. Однако прямых доказательств, указывавших на то, что антифолатный эффект метотрексата — яркая, но не единственная грань его механизма действия, при псориазе не было [30—34].

В обсуждаемом ранее в данном обзоре клиническом исследовании METOP у 27 пациентов (из них 6 получали плацебо, 14 — метотрексат; 7 оказались первичными неответчиками на терапию метотрексатом) в динамике были исследованы парные биоптаты кожи (каждый диаметром 3 мм), взятые по краю псориазических эффоресценций на 0-й неделе [26]. Один из биоптатов фиксировали 4% раствором формалина с буфером для последующего гистологического исследования; второй — в RNAlater-растворе — для проведения иммуногистохимического анализа. В динамике отбор биоптатов был произведен повторно на 16-й неделе клинического исследования.

У пациентов с хорошим ответом на терапию метотрексатом (достижение показателя PASI 75) на 16-й неделе терапии имелось не просто статистически достоверное снижение уровня CD-3-позитивных клеток и CD11c-положительных дендритных клеток, а нормализация их количества. У лиц в данной группе в результате проведенной терапии метотрексатом содержание м-РНК IL-17A и IFN- γ также уменьшилось до значений, соответствующих нормальным величинам в контроле. Более того, установлено, что индивидуальные изменения уровня мРНК IL-17A находились в сильной корреляционной взаимосвязи с индивидуальным ответом пациента на терапию метотрексатом ($p < 0,001$).

Таблица

Режимы повышения начальных доз метотрексата в клинических исследованиях M10-255; RESTORE; CHAMPION, мг/нед.

Исследование	Число участников	Недели исследований							
		0—1	2—3	4—7	6	8—11	10	12—15	16
M10-255	163	5—10	15				20*		25*
RESTORE	215	15	15		20**				
CHAMPION	110	7,5	10	15		20 [#]		25 ^{##}	

Примечания: * дозу повышали при PGA ≥ 2 или PASI < 75 ; ** дозу повышали при изменениях PASI < 25 в сравнении с baseline-визитом; [#] дозу повышали при PASI < 50 ; ^{##} дозу повышали при PASI < 50 на 8—12 неделях клинического исследования.

Вышеперечисленные иммунологические эффекты у пациентов с хорошим ответом на терапию метотрексатом полностью совпали с динамикой снижения количества Ki-67-пролиферирующих кератиноцитов и микроабсцессов Мунро в эпидермисе. Таким образом, на современном уровне было доказано, что метотрексат способен модулировать воспалительный ответ в коже у больных псориазом. Препарат ингибирует ключевые клеточные компоненты воспалительного инфильтрата в коже (дендритные антигенпродуцирующие клетки и Т-лимфоциты), а также подавляет экспрессию таких важнейших провоспалительных цитокинов, как IFN- γ и IL-17A. Последнее представляется особенно важным с учетом установленного в настоящий момент ключевого патогенетического значения IL-17A в стимуляции пролиферации кератиноцитов и нарушения их дифференцировки при псориазе [26, 35].

Данные о роли полиглутаминированной формы метотрексата в регуляции обмена аденозина на клеточ-

ном уровне, а также результаты, полученные в рамках клинического исследования МЕТОР о противовоспалительных эффектах метотрексата, представляют большой научный интерес. Уровень развития медицинской науки в настоящее время, вероятно, позволит получить в ближайшее время новые данные об особенностях механизма модулирования воспалительного ответа в процессе терапии метотрексатом у больных псориазом.

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения в своем докладе подчеркнула, что псориаз представляет собой заболевание пожизненного характера и обратила внимание на необходимость разработки препаратов, доступных для лечения пациентов, страдающих данной патологией [36]. Лекарственный препарат метотрексат вполне соответствует данному требованию, при этом являясь весьма эффективным терапевтическим средством с приемлемыми безопасностью и переносимостью. ■

Литература

- Gottlieb A., Korman N. J., Gordon K. B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 851—864.
- Augustin M., Reich K., Glaeske G. et al. Comorbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 147—51.
- Gladman D. D., Antoni C., Mease P. et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl 2): ii14—7.
- Baker C., Mack A., Cooper A. et al. Treatment goals for moderate to severe psoriasis: an Australian consensus. *Australas J Dermatol* 2013 May; 54 (2): 148—54.
- Daudén E., Puig L., Ferrándiz C. et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Mar; 30 (Suppl 2): 1—18.
- Sterry W., Barker J., Boehncke W. H. et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004 Aug; 151 (Suppl 69): 3—17.
- Thaçi D. Long-term data in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2008 Aug; 159 (Suppl 2): 18—24.
- Montaudí H., Sbidian E., Paul C. et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 May; 25 (Suppl 2): 12—8.
- Dogra S., Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clin Exp Dermatol* 2013 Aug; 38 (6): 573—88.
- Yélamos O., Puig L. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Immunol* 2015 May; 11 (5): 553—63.
- Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011 Jan; 303 (1): 1—10.

12. Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Mar; 26 (Suppl 2): 12—20.
13. Oji V., Luger T.A. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol* 2015 Sep-Oct; 33 (5 Suppl 93): S14—9.
14. Nast A., Gisondi P., Ormerod A.D. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Dec; 29 (12): 2277—94.
15. Nast A., Jacobs A., Rosumeck S., Werner R.N. Methods Report: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—update 2015—EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Dec; 29 (12): e1—22.
16. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U. et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2012 Mar; 304 (2): 87—113.
17. Carretero G., Puig L., Dehesa L. et al. Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010 Sep; 101 (7): 600—13.
18. Smith C., Chandler D., Hepple P. et al. Psoriasis: assessment and management. NICE Clinical guideline. Published: 24 October 2012 nice.org.uk/guidance/cg153.
19. Псориаз. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М: Деловой экспресс 2016; 415—470.
20. Reich K., Langley R.G., Papp K.A. et al. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2011 Oct 27; 365 (17): 1586—96.
21. Barker J., Hoffmann M., Wozel G. et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol* 2011 Nov; 165 (5): 1109—17.
22. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008 Mar; 158 (3): 558—66.
23. Hassan W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. Conflict between guidelines for rheumatologists and dermatologists. *Ann Rheum Dis*. 1996 May; 55 (5): 273—5.
24. Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2015; 0:1—12.
25. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015 [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (Suppl 10).
26. Warren R.B., Mrowietz U., von Kiedrowski R. et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Dec 21. pii: S0140-6736 (16) 32127—4.
27. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009 Jul 30; 361 (5): 496—509.
28. Kim J., Krueger J.G. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan; 33 (1):13—23.
29. Warren R.B., Griffiths C.E.M. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol*. 2008; 26: 438—47.
30. Genestier L., Paillet R., Fournel S. et al. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest*. 1998; 102: 322—8.
31. Torres-Álvarez B., Castaneda-Cazares J.P., Fuentes-Ahumada C., Moncada B. The effect of methotrexate on the expression of cell adhesion molecules and activation molecule CD69 in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21: 334—9.
32. Sigmundsdottir H., Johnston A., Gudjonsson J.E. et al. Methotrexate markedly reduces the expression of vascular E-selectin, cutaneous lymphocyte-associated antigen and the numbers of mononuclear leucocytes in psoriatic skin. *Exp Dermatol*. 2004; 13: 426—34.
33. Cronstein B.N., Naime D., Ostad E. The anti-inflammatory effects of methotrexate are mediated by adenosine. *Adv Exp Med*. 1994; 370: 411—6.
34. Johnston A., Gudjonsson J.E., Sigmundsdottir H. et al. The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clin Immunol*. 2005; 114: 154—63.
35. Gladman D.D. Should methotrexate remain the first-line drug for psoriasis? *Lancet*. 2016 Dec 21. pii: S0140-6736 (16) 32574-0.
36. WHO. Global report on psoriasis. 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf?ua=1 (accessed April 1, 2016).

об авторе: 

А.Л. Бакулев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Поражение кожи при остром монобластном лейкозе (клиническое наблюдение)

Н. Г. Чернова, М. Н. Синицына, В. Н. Двирнык,
А. М. Ковригина, Е. Е. Звонков, Е. Н. Паровичникова

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России
125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

В настоящее время диагностика острых лейкозов не представляет особых трудностей и основывается на морфологическом и иммунофенотипическом исследованиях костного мозга. Представлен нестандартный алгоритм верификации острого монобластного лейкоза у пожилой пациентки, протекающего с лейкоэмическим поражением кожи. Морфологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов кожи, лимфоузла и костного мозга позволили установить линейную принадлежность опухолевых клеток и своевременно верифицировать диагноз лейкомии. Отсутствие комплексного клинического обследования в подобных случаях приводит к диагностическим ошибкам, поздней верификации истинного диагноза и существенно ухудшает прогноз.

Ключевые слова: **острый монобластный лейкоз, экстрамедуллярные очаги поражения, лейкоэмическое поражение кожи.**

Контактная информация: ngchernova@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (1): 46—50.

Skin lesion at acute monoblastic leukemia (clinical observation)

N. G. Chernova, M. N. Sinicyna, V. N. Dvirnyk, A. M. Kovrigina, E. E. Zvonkov, E. N. Parovichnikova

Hematological Scientific Center
Novyj Zykovskij proezd, d. 4, Moscow, 125167, Russia

At present diagnosis of acute leukemia does not represent any difficulties and is based on morphological and immunophenotypical bone marrow studies.

The paper presents a non-standard verification algorithm of acute monoblastic leukemia in elderly female patient, with leukemic skin lesion. Morphologic and immunohistochemical studies of biopsy materials of skin, lymph node and bone marrow allow establishing a linear membership of tumor cells and promptly verifying the diagnosis of leukemia.

Lack of the overall clinical examination in such cases leads to diagnostic errors and to late verification of the true diagnosis and significantly worsens the prognosis.

Key words: **acute monoblastic leukemia, extramedullar lesions, leukemic skin lesion.**

Corresponding author: ngchernova@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 1: 46—50.

■ В настоящее время диагностика острых лейкозов не представляет особых трудностей и основывается на морфологическом и иммунофенотипическом исследованиях пунктата костного мозга [1, 2]. Манифестация острых лейкозов может быть разнообразной, в клинической картине помимо анемического и геморрагического синдромов могут наблюдаться симптомы, обусловленные экстрамедуллярными поражениями. Лейкемическое поражение кожи с разной частотой встречается практически при всех видах лейкозов и может иметь любую локализацию. Экстрамедуллярные очаги могут предшествовать или развиваться одновременно с лейкозом, а также наблюдаться при прогрессировании или рецидиве заболевания [3]. Частота лейкемического поражения кожи при острых миелобластных лейкозах (ОМЛ) в дебюте заболевания не превышает 3% [4], и в основном встречаются М4 и М5 варианты ОМЛ [1, 5, 6]. В 90% случаев лейкемического поражения кожи выявляют другие экстрамедуллярные очаги, среди которых чаще всего наблюдается вовлечение менингеальных оболочек [7]. Патогенез экстрамедуллярного поражения различных органов и тканей связывают с наличием на опухолевых клетках хемокиновых рецепторов (хоуминг-рецепторов), определяющих тропность к тому или иному органу. При исследовании экспрессии хемокиновых рецепторов на бластных клетках периферической крови, костного мозга и кожи у детей с ОМЛ, протекающим с поражением кожи, было показано различие в экспрессии CCR5, CXCR4, CXCR7 и CXCR1. Вероятно, наличие на поверхности опухолевых клеток этих молекул адгезии объясняет их тропность к коже [8]. Лейкемическое поражение кожи может быть различным и проявляться папулами, везикулами, язвами, эритродермией [3, 9, 10]. В литературе описаны случаи лейкемического поражения кожи, напоминающие по типу кожных элементов псориаз, витилиго и себорейный дерматит [11]. Приблизительно в половине случаев (46%) морфологического исследования очагов экстрамедуллярного лейкемического поражения первоначально устанавливается диагноз неходжкинской лимфомы, в ряде случаев — недифференцированного рака и меланомы [12]. В половине случаев лейкемического поражения кожи была выявлена трисомия или тетрасомия 8-й хромосомы [5]. У больных с лейкемическим поражением кожи уровень лактатдегидрогеназы и β_2 -микроглобулина был достоверно выше, чем у больных без поражения кожи [5, 9]. Вероятность развития лейкемического поражения кожи не коррелирует с полом, возрастом больного, уровнем тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина [5]. Многие авторы отмечают ассоциацию лейкемического поражения кожи с неблагоприятным прогнозом [5, 6].

В настоящей статье мы приводим собственное наблюдение лейкемического поражения кожи при ОМЛ.

Клинический случай

Женщина 78 лет обратилась в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России с диагнозом направления лимфопролиферативное заболевание кожи. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на появление уплотнений красно-синюшного цвета на всей поверхности кожных покровов и мучительный кожный зуд. Впервые кожные элементы появились за месяц до поступления, некоторые из них самостоятельно регрессировали с формированием участков гиперпигментации (рис. 1).

При осмотре выявлены множественные кожные элементы по типу тонких бляшек. При пальпации отмечено увеличение размеров шейных, шейно-надключичных, подмышечных лимфатических узлов до 40 мм. При исследовании периферической крови уровень гемоглобина был 122 г/л, тромбоцитов — $80 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитов — $10,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 17 мм/ч. В лейкоцитарной формуле выявлен лимфоцитоз до 65% (миелоциты 1%, палочкоядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 28%, моноциты 5%). В биохимическом анализе крови отмечено повышение активности лактатдегидрогеназы — 575 Е/л (норма 208—378 Е/л), гаммаглутамилтранспептидазы — 136 Е/л (норма 5—32 Е/л), щелочной фосфатазы — 212 Е/л (норма 30—120 Е/л), остальные показатели оставались в пределах нормы. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови выявлено повышение уровня β_2 -микроглобулина до 5,8 мг/л (норма < 2,4 мг/л), признаки воспалительной диспротеинемии. Ультразвуковое исследование брюшной полости выявило увеличение размеров селезенки до 156 × 58 мм (норма 110 × 45 мм), абдоминальных и забрюшинных лимфоузлов до 35 мм. На компьютерной томограмме органов грудной клетки обнаружено увеличение размеров внутригрудных лимфоузлов до 40 мм.

С диагностической целью пациентке была проведена биопсия измененного участка кожи, подмышечного лимфоузла и костного мозга. При гистологическом исследовании биоптата лимфатического узла было выявлено нарушение его гистоархитектоники за счет массивной диффузной инфильтрации клетками крупных размеров. Капсула лимфатического узла и окружающая жировая клетчатка были резко утолщены, инфильтрованы опухолевыми клетками. Крупные клетки содержали большое светлое ядро неправильной формы с несколькими мелкими ядрышками (рис. 2). В биоптате кожи выявлена массивная инфильтрация аналогичными клетками всех слоев дермы без признаков эпидермотропизма (рис. 3). Морфологическая картина, выявленная в биоптатах лимфоузла и кожи, не противоречила наблюдаемой при лимфопролиферативных заболеваниях, но не позволяла уточнить вид неходжкинской лимфомы. Для уточнения генеза поражения лимфатических узлов и кожи проведено иммуногистохимическое исследование с расширенной панелью моноклональных антител. Опухолевые

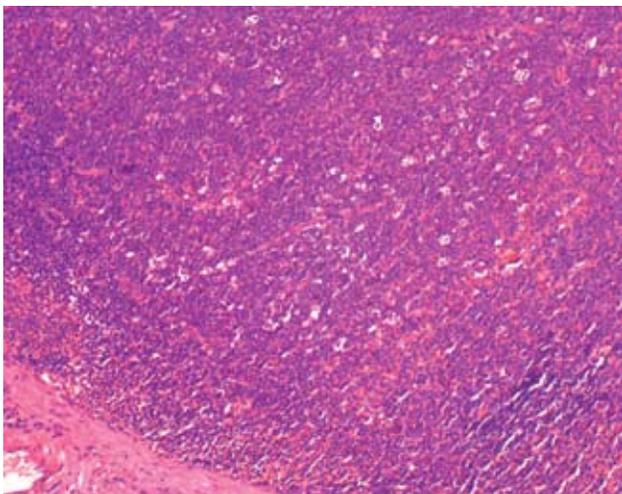


a

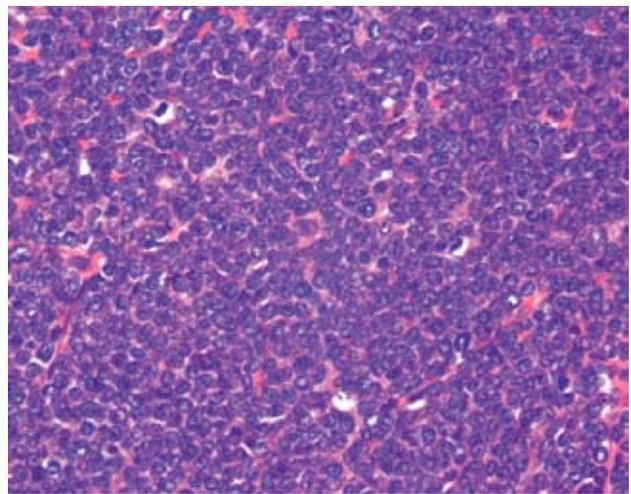


б

Рис. 1. Внешний вид кожных покровов у больной



a

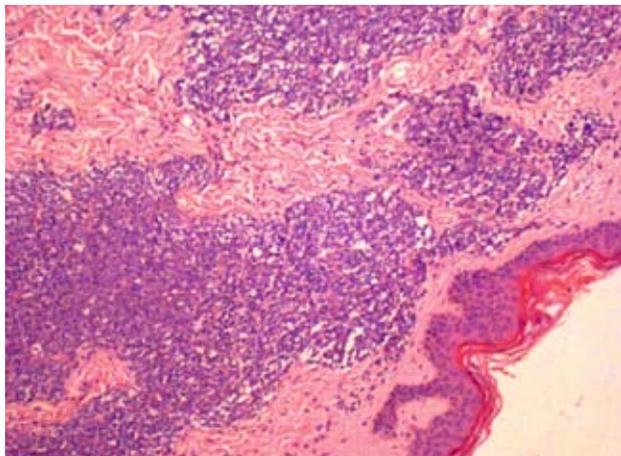


б

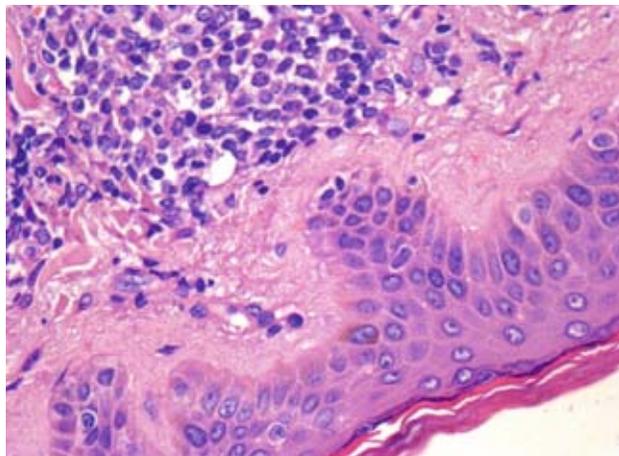
Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата лимфоузла. Нарушение гистоархитектоники лимфоузла за счет массивной диффузной инфильтрации клетками крупных размеров. Клетки крупных размеров содержат большое светлое ядро неправильной формы с несколькими мелкими ядрышками. Здесь и на рис. 3 окраска эозином и гематоксилином: *a* — $\times 100$; *б* — $\times 400$

клетки биоптата лимфоузла и кожи экспрессировали CD7, CD45, CD14, CD33 и CD68, были негативны при исследовании маркеров CD20, PAX5, CD3, BCL2, BCL6, CD10, MUM1, CD5, CD23, миелопероксидазы, TdT, CD34. Выявленная иммуногистохимическая картина соответствовала лейкоемическому поражению кожи и лимфоузла при монобластном лейкозе.

При морфологическом исследовании костного мозга были выявлены клетки больших размеров с умеренно высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, крупным, преимущественно округлым ядром с нежной сетчатой структурой хроматина, 1—2 нуклеолами и умеренно базофильной цитоплазмой. Отдельные бластные клетки содержали в цитоплазме азуро-



а



б

Рис. 3. Гистологическое исследование биоптата кожи. Массивная инфильтрация всех слоев дермы аналогичными клетками крупных размеров без признаков эпидермотропизма

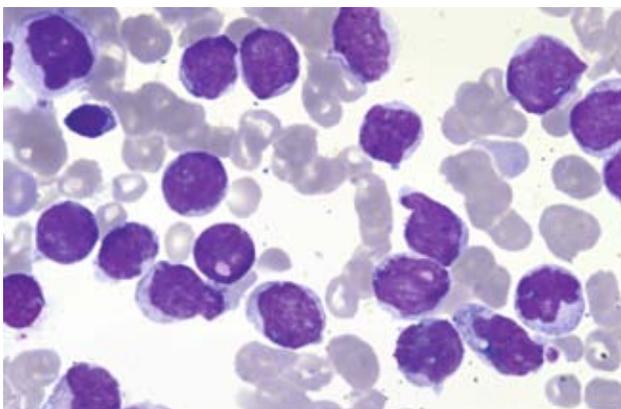


Рис. 4. Цитологическое исследование пунктата костного мозга. Окраска по Романовскому — Гимзе. $\times 1000$

рофильную зернистость и имели псевдоподии (рис. 4). Опухолевая популяция, составившая 79% от всех ядродержащих клеток костного мозга, характеризовалась отрицательной цитохимической реакцией на миелопероксидазу и высокой реакцией на неспецифическую эстеразу, полностью ингибируемую фторидом натрия. Иммунофенотипическая характеристика клеток костного мозга была подобна выявленной в лимфоузле и коже. При стандартном цитогенетическом исследовании костного мозга хромосомные aberrации не были обнаружены, наблюдался нормальный кариотип 46 XX [20].

Таким образом, на основании проведенных морфологических и иммунофенотипических исследований костного мозга, лимфоузла и кожи был верифицирован ОМЛ, протекающий с поражением кожи и лимфоузлов.

При динамическом мониторинге показателей гемоглобина через неделю выявлено снижение уровня гемоглобина до 106 г/л и тромбоцитов до $69 \cdot 10^9/\text{л}$. Количество лейкоцитов увеличилось в 2 раза ($20,7 \cdot 10^9/\text{л}$) за счет появления бластных клеток (50%) в периферической крови. После первого курса противоопухолевой терапии наступила смерть от инфекционных осложнений.

Обсуждение

В нашу клинику поступила пожилая пациентка с быстро прогрессирующим поражением кожных покровов и мучительным кожным зудом. Именно эти симптомы послужили поводом для обращения к врачу и оказались первыми проявлениями ОМЛ. Поражение кожи по типу тонких бляшек может как наблюдаться при метастатическом вовлечении кожи при гемобластозах, так и быть проявлением первичных лимфопролиферативных заболеваний кожи [1]. Стремительное распространение кожных элементов, вовлечение периферических лимфоузлов и мучительный кожный зуд свидетельствовали об агрессивности клинического течения заболевания. Морфологическое исследование биоптатов кожи и лимфатического узла не противоречило лимфомному поражению, но и не позволило верифицировать вид неходжкинской лимфомы. Выполненное иммуногистохимическое исследование с расширенной панелью моноклональных антител биоптатов кожи и лимфоузла позволило определить линейную принадлежность опухолевых клеток, верифицировать лейкоэмическое поражение кожи и лимфоузлов. Показаниями к исследованию костного мозга, выявившему развернутую картину острого лейкоза, явились тромбоцитопения и лимфоцитоз в периферической крови. Отсутствие комплексного клинического обследования в подобных случаях приво-

дит к диагностическим ошибкам, поздней верификации истинного диагноза и существенно ухудшает прогноз.

Заключение

В статье представлен нестандартный алгоритм верификации лейкемии, протекающей с экстремедул-

лярными очагами поражения. Морфологическое, иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи, лимфоузла и костного мозга позволили установить линейную принадлежность опухолевых клеток и своевременно верифицировать диагноз острого монобластного лейкоза. ■

Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. WHO classification of tumor of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.
2. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasyev B.V., Gritsayev S.V., Semochkin S.V., Bondarenko S.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Kuzmina L.A., Klyasova G.A., Gaponova T.V., Baranova O.Yu., Lapin V.A., Konstantinova T.S., Samoylova O.S., Kaporskaya T.S., Shatokhin S.V. Natsionalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrykh miyeloidnykh leykozov vzroslykh. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014. T. 59. N S2. S. 2—29. [Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н., Афанасьев Б. В., Грицаев С. В., Семочкин С. В., Бондаренко С. Н., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Кузьмина Л. А., Клясова Г. А., Гапонова Т. В., Баранова О. Ю., Лапин В. А., Константинова Т. С., Самойлова О. С., Капорская Т. С., Шатохин С. В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2014. Т. 59. N S2. С. 2—29]
3. Cho-Vega J.H., Medeiros L.J., Prieto V.G., Vega F. Leukemia cutis *Am J Clin Pathol*. 2008 Jan;129(1):130-42. DOI: 10.1309/WYACYWF-6NGM3WBRT.
4. Chang H., Brandwein J., Yi Q.L., Chun K., Patterson B., Brien B. Extramedullary infiltrates of AML associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leuk Res*. 2004 Oct; 28(10):1007-11. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.01.006.
5. Agis H., Weltermann A., Fonatsch C., Haas O., Mitterbauer G., Müllauer L., Schreiber S., Schwarzingler I., Juretzka W., Valent P., Jäger U., Lechner K., Geissler K. A comparative study on demographic, histological and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. *Ann Hematol* 2002 Feb; 81(2): 90—5. DOI: 10.1007/s00277-001-0412-9.
6. Rukavitsyn A.O., Lamotkin I.A., Antipova A.S. Kharakteristika spetsificheskikh porazheniy kozhi pri ostrykh leykozakh. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. №2 (02). 2015. S. 135—141. [Рукавицын А. О., Ламоткин И. А., Антипова А. С. Характеристика специфических поражений кожи при острых лейкозах. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. №2 (02). 2015. С. 135—141.]
7. Long J.C., Mihm M.C. Multiple granulocytic tumors of the skin: report of six cases of myelogenous leukemia with initial manifestations in the skin. *Cancer* 1977 May; 39 (5): 2004—16.
8. Faaij C.M., Willemze A.J., Revesz T., et al. Chemokine/chemokine receptor interactions in extramedullary leukaemia of the skin in childhood AML: Differential roles for CCR2, CCR5, CXCR4 and CXCR7. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55: 344—348. doi: 10.1002/pbc.22500.
9. Sharma S.K., Gupta S., Seth T., Mishra P., Mahapatra M., Singh M.K., Gupta S. Leukemia Cutis: An Unusual Presentation *Indian J Hematol Blood Transfus*. Sep 2012; 28 (3): 175—177. doi: 10.1007/s12288-011-0113-z.
10. Martínez-Escanamé M., Zuriel D., Tee S.I., Fried I., Massone C., Cerroni L. Cutaneous infiltrates of acute myelogenous leukemia simulating inflammatory dermatoses. *Am J Dermatopathol* 2013 Jun; 35 (4): 419—24. doi: 10.1097/DAD.0b013e31826ffe6f.
11. Kaddu S., Zenahlik P., Beham-Schmid C., Kerl H., Cerroni L. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: A clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol* 1999 Jun; 40 (6 Pt 1): 966—78.
12. Byrd J.C., Weiss R.B., Arthur D.C., Lawrence D., Baer M.R., Davey F., Trikha E.S., Carroll A.J., Tantravahi R., Qumsiyeh M., Patil S.R., Moore J.O., Mayer R.J., Schiffer C.A., Bloomfield C.D. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *J Clin Oncol* 1997 Feb; 15 (2): 466—75.

об авторах:

Н. Г. Чернова — к.м.н., научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии лимфом ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва
 М. Н. Синицына — научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва
 В. Н. Двирный — к.м.н., зав. централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва
 А. М. Ковригина — д.б.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва
 Е. Е. Звонков — д.м.н., зав. научно-клиническим отделением химиотерапии лимфом ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва
 Е. Н. Паровичникова — д.м.н., руководитель научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Случай липоидного некробиоза у ребенка

В. В. Думченко^{1, 2}, А. А. Шашкова², Э. М. Тарасенко²

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

² ГБУЗ АО «Областной кожно-венерологический диспансер»
414056, г. Астрахань, ул. М. Максаковой, д. 6

Описан случай липоидного некробиоза у двенадцатилетней девочки. Клиническая картина характеризовалась наличием у больной изменений на коже голеней длительно, в течение 2 лет. Изменения на голенях интерпретировались как посттравматические. Приведены данные о патогенезе, клинических формах, лечении.

Ключевые слова: **липoидный некробиоз, клиника, этиология, лечение.**

Контактная информация: Shashkova.aa@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (1): 51—54.

The case of necrobiosis lipoidica in a child

V.V. Dumchenko^{1, 2}, A.A. Shashkova², E.M. Tarasenko²

¹ Astrakhan State Medical University
Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

² Regional dermatovenerology dispensary
M. Maksakovoy str., 6, Astrakhan, 414056, Russia

The case of necrobiosis lipoidica in a girl of twelve is described. The clinical picture is presented by skin changes occurred on the patient's shins during 2 years. The changes on the shins are considered as post traumatic. Here there are some data about the pathogenesis, clinical forms and treatment.

Key words: **Necrobiosis lipoidica, clinic, aetiology, treatment.**

Corresponding author: Shashkova.aa@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 1: 51—54

■ Липоидный некробиоз (ЛН) — хронический дерматоз, относимый к группе локализованных липидозов кожи. Этиология неизвестна. Болеют преимущественно женщины в возрасте 40—60 лет [1].

Оппенгейм первым представил описание клинической картины заболевания в 1930 г., а в 1932 г. Урбах дал название заболеванию *Necrobiosis lipoidica diabetorum*, изучив гистологическую картину пораженной кожи.

На сегодняшний день ЛН изучен недостаточно, в 75% случаев заболевание связано с сахарным диабетом (СД), которому оно может предшествовать за много лет. Такие факторы, как курение, гипертония, аллергические реакции, инфекции, не являются триггерами, а травматизация кожи, укусы насекомых часто связаны с дебютом заболевания. Предполагается, что в основе кожных изменений лежит диабетическая микроангиопатия, сопровождающаяся склерозированием и облитерацией сосудов. Это приводит к некробиозу дермы с последующим отложением липидов [2].

ЛН может развиваться в любом возрасте. Описаны случаи этого дерматоза как у новорожденных, так и у лиц старческого возраста. Что касается вопроса о первичности СД или ЛН, то кожные изменения появляются чаще на фоне уже существующего СД. Сочетание ЛН с СД отмечается у 26—67% больных, как самостоятельное заболевание у 10—50% [3].

В детском возрасте, по данным П. Хегера, ЛН встречается редко, среди 1557 детей и подростков с диагнозом СД обнаружен только 1 (0,06%) случай ЛН. Среди заболевших лица женского пола преобладают. В некоторых случаях ЛН на годы предшествует клиническим проявлениям СД [4, 5].

Различают диабетическую и недиабетическую формы заболевания [2]. Выделяют 4 клинические формы ЛН: классическая, склеродермоподобная, поверхностно-бляшечная и по типу кольцевидной гранулемы.

Заболевание обычно начинается с появления синюшно-розоватых пятен или гладких плоских узелков, склонных к периферическому росту с последующим формированием четко отграниченных индуративно-атрофических бляшек. Преимущественная локализация процесса — голени и стопы (80%), руки, туловище, лицо и волосистая часть головы.

ЛН по типу склеродермии характеризуется появлением инфильтративных бляшек буровато-красного цвета с четкими границами. Размеры элементов от 0,5 см до детской ладони. Просуществовав в течение 2—3 лет, бляшки становятся желтовато-бурыми с блестящей поверхностью и приподнятым краем фиолетово-красного цвета. Пальпация очагов выявляет склеродермоподобное уплотнение в центре.

Поверхностно-бляшечная форма ЛН определяется наличием округлых и овальных очагов поражения розовато-желтого цвета, окруженных фиолетово-

красным ободком, расположенных на плечах, предплечьях, тыле кистей, груди, животе, спине.

ЛН по типу кольцевидной гранулемы характеризуется наличием на различных участках кожи очагов округлой формы 3—4 см в диаметре розовато-синюшного цвета с желтоватым оттенком.

Диагноз ЛН ставят на основании клинических данных, результатов обследования на СД и данных биопсии с окраской на наличие липидов. Гистологические изменения представлены интерстициальными гранулемами и гранулемами с характерным полисадообразным расположением клеток, снижением количества интрадермальных нервов, утолщением стенок кровеносных сосудов и отеком эндотелиальных клеток в дерме. В кровеносных сосудах имеются характерные признаки диабетической микроангиопатии (пролиферация эндотелия, фиброз и гиалиноз стенок сосудов). Если в свежих очагах поражения преобладают периваскулярные и интерстициальные воспалительные инфильтраты, то в длительно существующих присутствует атрофия, являющаяся следствием фиброза в дерме и подкожной жировой клетчатке. При окраске шарлах-красным в участках некробиоза выявляются ржаво-коричневые липидные зерна, расположенные внеклеточно.

ЛН следует дифференцировать с ксантомой, ксантогранулемой, саркоидозом, ревматическими узелками, кольцевидной гранулемой, варикозной экземой. Течение процесса торпидное, не вызывающее субъективных ощущений. Иногда при травматизации кожи в очагах поражения могут появиться умеренная болезненность, жжение.

Для лечения используют окклюзионные повязки с сильнодействующими кортикостероидами, включая их введение в область очага, однако в некоторых случаях это провоцирует изъязвление. Хороший эффект дает антиагрегационная терапия (аспирин, пентоксифиллин, никотинат), препараты биологического действия (инфликсимаб). При неэффективности иссекают всю бляшку с последующей трансплантацией кожи [6].

Приводим наше наблюдение.

Пациентка Н., 12 лет, обратилась в амбулаторное отделение №5 ГБУЗ АО ОКВД в мае 2013 г. с жалобами на высыпания на коже голеней. Больной себя считает в течение 2 лет, когда впервые появились пятна на голени. Данные изменения на коже связывала с травматизацией при катании на роликовых коньках. За медицинской помощью не обращалась. Самостоятельно применяла детский крем, однако улучшения не отмечалось. При этом субъективных ощущений пациентка не испытывала. В 2012 г. обратилась в поликлинику по месту жительства, был поставлен диагноз: васкулит. Назначено наружное лечение: акридерм крем, троксевазин контрактубекс. Эффекта от проводимого лечения не отмечено. В мае 2013 г. обратилась в поликлиническое отделение ОКВД г. Астрахани



а



б



в

Рис. 1. Клинические проявления ЛН у пациентки 12 лет до лечения

с целью консультации и проведения лечения. Была госпитализирована в стационар ОКВД с диагнозом: ЛН. Васкулит? Красная волчанка?

Наследственность отягощена: у отца пациентки СД 2-го типа. Росла и развивалась соответственно возрасту. Туберкулез и венерические заболевания в семье отрицаются. Лекарственный анамнез спокоен. Из перенесенных заболеваний: ветряная оспа в 6 мес. жизни, ОРВИ, вегетососудистая дистония.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Рост 157 см, масса 53 кг. В легких везикулярное дыхание. Границы сердца в пределах нормы, тоны ясные. Пульс 73 удара в минуту. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. Патологический процесс расположен симметрично на передней поверхности голени и представлен бляшками красновато-фиолетового цвета овальной формы с четкими границами (рис. 1). Центральная часть бляшек желтоватого цвета с блестящей поверхностью, слегка западает. На этом фоне видны единичные телеангиэктазии. Проведены следующие диагностические исследования. Общий анализ крови: Нb 140 г/л, эр. $4,2 \cdot 10^{12}/л$, л. $11,4 \cdot 10^9/л$, с. 74%, лимф. 19%, мон. 7%. СОЭ 3 мм/ч; тр. $204 \cdot 10^9/л$. Гематокрит 44%. Биохимическое исследование крови: общий билирубин 11,8 мкмоль/л; мочевина 5,1 ммоль/л; аспартатаминотрансфераза 0,16 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 0,15 ммоль/л, креатинин 82 мкмоль/л, глюкоза крови 13,7 ммоль/л. Общий анализ мочи: сахар — положительный, белок — отрицательный, кетоновые тела — отрицательный, лейкоциты единичные в поле зрения. Из-за повышенного содержания глюкозы в крови и в моче пациентка была переведена в эндокринологическое отделение Областной детской клинической больницы, где был поставлен диагноз СД 1-го типа.

Назначена инсулинотерапия (хумалог), гепатопротекторы (карсил), желчегонные (аллохол), ферменты (мезим, энзистал, пакреатин). На протяжении 2,5 года пациентка наблюдалась в поликлиническом отделении ОКВД. Проводилась следующая терапия: топические стероиды под окклюзионную повязку 1 раз в сутки № 15, ношение компрессионных гольфов периодически, мидокалм, аевит, аспирин, фонофорез с гидрокортизоновой мазью на область голени. Непосредственно после проводимых курсов лечения отмечалась положительная динамика. Однако изменения на нижних конечностях сохраняются в виде бляшек синюшно-багрового цвета, сохраняется атрофия в центре (рис. 2).

Таким образом, приведенный клинический случай демонстрирует трудности диагностики ЛН в детском возрасте. Своевременной диагностике этого редкого дерматоза способствуют тщательно собранный анамнез, характерная клиническая картина и данные лабораторного обследования. Лечение носит симптоматический характер, при сочетании с СД необходима его коррекция. Пациенты нуждаются в регулярном диспансерном наблюдении. ■



а

б

Рис. 2. Клиническая картина после лечения

Литература

- Ivanov O. L. Kozhnyye i venericheskiye bolezni. M.: Meditsina; 1997. [Иванов О. Л. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина; 1997.]
- Platonova A. N., Bakulev A. L., Slesarenko N. A., Morrison A. V., Shabogina A. A., Davydova A. V. Lipoidnyy nekrobioz (bolezнь Oppenheyma — Urbakha). Vestn dermatol venerol 2012; (5): 70—73. [Платонова А. Н., Бакулев А. Л., Слесаренко Н. А., Моррисон А. В., Шабогина А. А., Давыдова А. В. Липоидный некробиоз (болезнь Оппенгейма — Урбаха). Вестн дерматол венерол 2012; (5): 70—73.]
- Samsonov V. A. Lipoidnyy nekrobioz. V: Rukovodstvo Kozhnyye i venericheskiye bolezni. Pod red. Yu. K. Skripkina. M.: Meditsina; 1995. T. II. S. 411—419 [Самсонов В. А. Липоидный некробиоз. В: Руководство Кожные и венерические болезни. Под ред. Ю. К. Скрипкина. М.: Медицина; 1995. Т. II. С. 411—419].
- Kheger Peter G. Detskaya dermatologiya. Pod red. A. A. Kubanovoy, A. N. Lvova. M.: BINOM; 2013. [Хёгер Петер Г. Детская дерматология. Под ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. М.: БИНОМ; 2013.]
- Koen Bernard A. Pediatricheskaya dermatologiya. Pod red. N. M. Sharovoy. M.: MEDpress-inform; 2015. [Козэн Бернард А. Педиатрическая дерматология. Под ред. Н. М. Шаровой. М.: МЕДпресс-информ; 2015.]
- Keyn Key Shu-Mey, Stratigos Aleksandr Dzh, Lio Piter A., Dzhonson Richard Alen. Detskaya dermatologiya. Pod. Red. O. L. Ivanova, A. N. Lvova. M.: BINOM; 2011. [Кейн Кей Шу-Мей, Стратигос Александр Дж., Лео Питер А., Джонсон Ричард Алэн. Детская дерматология. Под. Ред. О. Л. Иванова, А. Н. Львова. М.: БИНОМ; 2011.]

об авторах:

В. В. Думченко — к.м.н., и.о. зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», главный врач ГБУЗ АО «Областной кожно-венерологический диспансер», Астрахань

А. А. Шашкова — зав. амбулаторным отделением №5, врач-дерматовенеролог ГБУЗ АО «Областной кожно-венерологический диспансер», Астрахань

Э. М. Тарасенко — врач-дерматовенеролог амбулаторного отделения №5 ГБУЗ АО «Областной кожно-венерологический диспансер», Астрахань

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Генерализованная эруптивная гистиоцитома: описание случая

В. В. Чикин¹, Л. Ф. Знаменская¹, А. Э. Карамова¹, В. А. Смольяникова², М. А. Нефедова¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Описан случай генерализованной эруптивной гистиоцитомы (ГЭГ) у женщины 49 лет. ГЭГ — редкое заболевание, относящееся к нелангергансоклочным гистиоцитозам, в основе которых лежит реактивная доброкачественная пролиферация гистиоцитов с иммунофенотипом, не соответствующим клеткам Лангерганса. В результате проведенного лечения бетаметазоном и метотрексатом достигнуто улучшение состояния кожи.

Ключевые слова: **нелангергансоклочный гистиоцитоз, генерализованная эруптивная гистиоцитома, метотрексат, бетаметазон.**

Контактная информация: chikin@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (1): 55—63.

Generalized eruptive histiocytoma: case report

V. V. Chikin¹, L. F. Znamenskaja¹, A. Je. Karamova¹, V. A. Smol'jannikova², M. A. Nefedova¹

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

The case of generalized eruptive histiocytoma (GEH) in woman of 49 years old is reported. GEH is a rare disease relating to non-langerhans cell histiocytoses which are based on a benign reactive proliferation of histiocytes with immunophenotype inconsistent with Langerhans cells. As a result of treatment with methotrexate and betamethasone the improvement in skin condition was achieved.

Key words: **non-langerhans cell histiocytosis, generalized eruptive histiocytoma, methotrexate, betamethasone.**

Corresponding author: chikin@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 1: 55—63.

■ Генерализованная эруптивная гистиоцитома (ГЭГ) — редкое заболевание кожи, которое относится к нелангергансоклочечным гистиоцитозам. Последние представляют собой группу обычно доброкачественных заболеваний с разнообразной клинической картиной, характеризующихся реактивной пролиферацией гистиоцитов, не являющихся клетками Лангерганса и не экспрессирующих их маркеры — CD1a, Langerin (CD207) и S-100. В зависимости от локализации поражений выделяют три группы нелангергансоклочечных гистиоцитозов [1]:

1. Кожные формы нелангергансоклочечного гистиоцитоза

- 1.1. Семейство ювенильной ксантогранулемы (ЮКГ):
 - доброкачественный гистиоцитоз головы;
 - ювенильная ксантогранулема;
 - генерализованная эруптивная гистиоцитома (ГЭГ);
 - ксантогранулема взрослых;
 - прогрессирующий узловый гистиоцитоз.
- 1.2. Семейство не-ЮКГ:
 - солитарная ретикулогистиоцитома;
 - нелангергансоклочечный гистиоцитоз из дендритных клеток;
 - неопределенный гистиоцитоз.

2. Кожные формы нелангергансоклочечного гистиоцитоза с поражением внутренних органов

- 2.1. Семейство ЮКГ:
 - диссеминированная ксантома.
- 2.2. Семейство не-ЮКГ:
 - мультицентрический ретикулогистиоцитоз.

3. Системные формы нелангергансоклочечного гистиоцитоза

- 3.1. Семейство ЮКГ:
 - болезнь Эрджейма — Честера.
- 3.2. Семейство не-ЮКГ:
 - синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи — Дорфмана).

ГЭГ, описанная в 1963 г., входит в семейство ювенильной ксантогранулемы (ЮКГ) и относится к заболеваниям с преимущественным поражением кожи [2]. Описано развитие ГЭГ у больных ревматической лихорадкой, внезапной экзантемой, вирусной инфекцией, протекавшей с синуситом и артралгиями [3—5]. ГЭГ может сочетаться с Т-клеточной лимфомой кожи [6]. У больного ГЭГ, длительно страдавшего псориазом, при обследовании был выявлен острый моноцитарный лейкоз [7]. Описан случай развития ГЭГ у больной с миелодиспластическим синдромом и еще одной формой нелангергансоклочечного гистиоцитоза — болезнью Розаи — Дорфмана [8].

Клинически ГЭГ проявляется множественными симметрично расположенными мелкими плотными папулами цвета здоровой кожи или коричневатого и красновато-коричневатого цвета, располагающимися на лице, туловище, конечностях изолированно

или сливаясь в более крупные очаги, не сопровождаясь субъективными ощущениями [7, 9—12]. Описаны высыпания ГЭГ у больного с тяжелым течением атопического дерматита, напоминавшие контагиозный моллюск [13]. Большинство больных ГЭГ — взрослые, но возможно его развитие и у детей, у которых высыпания могут быть локализованными и не всегда симметричными [14, 15].

Прогрессирование ГЭГ характеризуется эпизодическим появлением высыпаний, за один эпизод может появиться до сотни элементов сыпи. Высыпания ГЭГ могут спонтанно регрессировать, иногда с сохранением на их месте гиперпигментированных пятен. В то же время описан случай, когда у больного ГЭГ высыпания сохранялись в течение 20 лет [16]. Поражение слизистых оболочек и внутренних органов для ГЭГ нехарактерно.

При всех формах нелангергансоклочечных гистиоцитозов выявляются сходные патоморфологические признаки. Плотные инфильтраты из гистиоцитов локализуются в дерме в виде четко очерченных узлов. Для различных вариантов ЮКГ особенно характерными, хотя и не патогномоничными патоморфологическими признаками являются наличие гигантских клеток (по типу клеток Тутона), а также присутствие в инфильтрате всех 5 типов гистиоцитов: вакуолизированных, ксантоматозных, веретенообразных, фестончатых и онкоцитарных. Отложений липидов, железа или муцина, как правило, не обнаруживается [17].

Приводим наше наблюдение.

Большая Т., жительница Кабардино-Балкарской Республики, 1967 г. рождения, поступила в отделение клинической дерматологии с жалобами на высыпания на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей, не сопровождавшиеся субъективными ощущениями. Считает себя больной с осени 2012 г., когда в возрасте 45 лет после уборки травы на участке возле дома впервые отметила появление на коже предплечий плотных узелков белесоватого цвета, сопровождавшихся зудом. В последующем высыпания распространились на кожу плеч и туловища, в связи с чем больная обратилась в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был поставлен диагноз распространенного аллергического дерматита и было проведено лечение раствором реополиглукина внутривенно капельно, 30% раствором тиосульфата натрия внутривенно струйно, антигистаминными препаратами, наружно — кортикостероидными мазями с положительным эффектом в виде полного регресса высыпаний. В июле 2014 г. повторно отметила появление подобных плотных узелковых высыпаний на коже лица, туловища и конечностей, не сопровождавшихся зудом. Самостоятельно приняла антигистаминные препараты без эффекта. В январе 2015 г. обратилась в онкодиспансер по месту жительства, был поставлен клинический диагноз

ксантоматоза. Проведено морфологическое исследование биоптата кожи, в результате которого выявлено, что изменения в коже нетипичны для ксантоматоза, больше соответствуют неспецифическому папулезному воспалительно-инфильтративному процессу. После этого в январе 2015 г. в Ставропольском краевом онкодиспансере было проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптата кожи, сделано заключение: периферическая кожная лимфома из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов. Больная была направлена для обследования и лечения в Гематологический научный центр Минздрава России, где в мае 2015 г. был проведен пересмотр гистологических препаратов: в коже морфологическая картина в наибольшей степени может характеризовать мастоцитоз, убедительных данных, свидетельствующих о лимфоме, не обнаружено. Для верификации диагноза проведено ИГХ-исследование на срезах с парафинового блока, обнаружена экспрессия клетками инфильтрата CD1a (мембранная реакция), S-100 (ядерно-цитоплазматическая реакция), часть из них экспрессировала Langerin. Сделано заключение: в коже морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат лангергансоклеточного гистиоцитоза. В сентябре 2015 г. в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова больной по поводу гистиоцитоза проведено лечение преднизолоном в дозе 150 мг внутривенно капельно № 4 и плазмаферезом № 6 без эффекта. В последующем больная отмечала увеличение высыпаний в размерах, появление новых высыпаний.

В ноябре 2015 г. в Гематологическом научном центре Минздрава России была выполнена компьютерная томография шеи и головного мозга. Обнаружены немногочисленные шейные лимфатические узлы размером до 4,5—10,5 мм. В подкожной клетчатке, непосредственно под кожным покровом и сливаясь с кожей, на протяжении всей зоны сканирования (от скуловых дуг до области ключиц) были выявлены множественные узловые образования, преимущественно округлой формы, с достаточно четкими контурами, размером от 2 до 8 мм. Аналогичные по виду образования были обнаружены также в толще околоушных слюнных желез, возможно, лимфоузлы. Структурных изменений вещества головного мозга не выявлено. Срединные структуры не смещены. Ширина наружных и внутренних ликворных пространств — в пределах возрастной нормы. В коже лица обнаружены множественные узловые образования максимальным размером до 6,7—8,5 мм (наиболее крупные в области надбровной дуги, спинки носа слева). Очагово-деструктивных изменений костей черепа не отмечено. Заключение: количественная лимфаденопатия шейных лимфатических узлов. Множественные узловые образования в подкожной

клетчатке и коже лица, шеи, верхних отделов спины. Очагово-деструктивных изменений видимых костей не отмечено.

В феврале 2016 г. больная была госпитализирована в отделение орфанных заболеваний ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, где было повторно проведено гистологическое и ИГХ-исследование биоптатов кожи. Во всех отделах дермы были обнаружены признаки дезорганизации коллагеновых волокон, массивный гистиоцитарный пролиферат из крупных и среднего размера клеток с округло-овальными и неправильной/складчатой/бобовидной формы ядрами, умеренно выраженной эозинофильной цитоплазмой. Среди гистиоцитарного инфильтрата выявлялись лимфоплазмоцитарные скопления/прослойки.

ИГХ-исследование показало практически мономорфную экспрессию клетками пролиферата маркера мезенхимальных опухолей — vimentin, а также маркеров клеток моноцитарно-макрофагального ряда — CD68, CD163, lysozyme (наблюдалась слабая цитоплазматическая реакция). Выявлялось небольшое количество рассеянных мастоцитов (Tryptase+). Экспрессии маркеров клеток Лангерганса — CD1a, S-100 (позитивны отдельные дермальные дендритные клетки) и Langerin клетками пролиферата с гистиоцитарной морфологией не обнаружено. Сосуды капиллярного типа экспрессировали CD34. По результатам ИГХ-исследования был исключен диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса и сделано заключение о нелангергансоклеточном гистиоцитарном характере пролиферации по типу генерализованной эруптивной гистиоцитомы.

Проведено лечение интерфероном- α 3 000 000 ЕД подкожно 3 раза в неделю, на фоне которого отмечено прогрессирование кожного процесса с распространением высыпаний на тыльную поверхность стоп. Последнее введение интерферона- α было проведено 17.06.2016.

При поступлении в стационар ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в июне 2016 г. патологический кожный процесс носил распространенный характер с локализацией высыпаний на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 1) в виде многочисленных папул и подкожных узлов полушаровидной формы розового, коричневого цвета и цвета здоровой кожи диаметром от 0,5 до 1,5 см, местами сливающихся между собой, эластической или плотно-эластической консистенции, безболезненных при пальпации. На поверхности отдельных высыпаний в области спины и голени имелись геморрагические корочки. На тыльной поверхности стоп подкожные узелки цвета здоровой кожи имели меньший размер — до 0,5 см в диаметре.

При обследовании были проведены общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ



а



б



в



г

Рис. 1. Генерализованная эруптивная гистиоцитома. Многочисленные папулы на коже лица (*а*), верхних конечностей (*б*), туловища, нижних конечностей (*в*), спины (*г*)

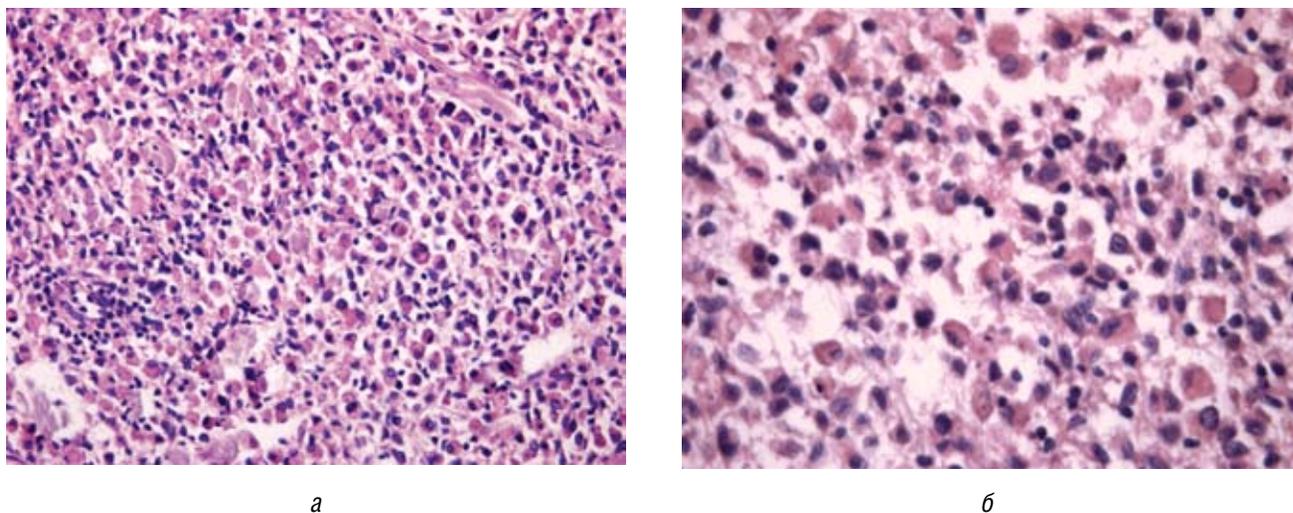


Рис. 2. Генерализованная эруптивная гистиоцитома. Патоморфологическое исследование: *а* — плотный инфильтрат, состоящий из полиморфных гистиоцитов с примесью лимфоцитов и плазматических клеток (в левой части). $\times 200$; *б* — в инфильтрате выявляются вакуолизованные, отростчатые, многоядерные гистиоциты, а также гистиоциты с ядрами в виде «кофейных зерен». $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

мочи. Выявлены лейкопения — $3,22 \cdot 10^9$ л (референсные значения $5,2\text{—}12,4 \cdot 10^9$ л) (21.06.2016) и повышение СОЭ до 25 мм/ч (04.07.2016); остальные показатели находились в пределах референсных значений.

Гистологическое исследование биоптата кожи показало наличие плотного инфильтрата, занимающего всю толщу дермы, отделенного от эпидермиса узкой полоской неизмененного коллагена (рис. 2). Инфильтрат состоял из полиморфных гистиоцитов, преимущественно из клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, крупными полиморфными ядрами (пузырькообразными, гиперхромными, часть — в виде «кофейных зерен»). В некоторых клетках отмечались признаки вакуолизации, некоторые морфологически были ближе к отростчатым, местами встречались 2—3-ядерные гистиоциты. Также в инфильтрате отмечалась примесь лимфоцитов и плазматических клеток, единичных тучных клеток с незначительным эксцитозом клеток воспаления в эпидермис. Указанная патоморфологическая картина соответствовала ранее установленному диагнозу гистиоцитоза, повторное ИГХ-исследование для уточнения формы гистиоцитоза не проводилось.

На основании всех полученных данных на момент пребывания пациентки в условиях круглосуточного стационара ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России дифференциальная диагностика проводилась между различными заболеваниями из группы гистиоцитозов. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса был исключен в связи с отсутствием экспрессии гистиоцитами инфильтрата

маркеров клеток Лангерганса — CD1a, S-100, Langerin (ИГХ-исследование от февраля 2016 г). Доброкачественный гистиоцитоз головы более характерен для детского возраста, высыпания при нем носят ограниченный характер, что не соответствовало имеющейся у пациентки клинической картине. При гистиоцитозах с накоплением липидов (диссеминированная ксантома, ювенильная ксантогранулема) отмечаются желтовато-коричневый оттенок элементов сыпи и наличие пенистых клеток в инфильтрате при патоморфологическом исследовании, чего в описанном случае не наблюдалось. Распространенность высыпаний, отсутствие артропатии и гигантских клеток с включениями в виде «матового стекла» в инфильтрате позволили исключить мультицентрический ретикулогистиоцитоз. Слизистая оболочка полости рта и конъюнктивы пациентки были свободны от высыпаний, что противоречило картине прогрессирующего узлового гистиоцитоза.

Таким образом, на основании клинической картины заболевания, патоморфологического и ИГХ-исследования кожи был установлен диагноз генерализованной эруптивной гистиоцитомы.

Больной было проведено лечение: бетаметазон внутривенно по 1 мл № 2; метотрексат 10 мг № 1, затем через 1 нед. — 20 мг № 1.

На фоне терапии отмечен частичный регресс высыпаний: отдельные элементы полностью исчезли, остальные стали более бледными, плоскими и мягкими (рис. 3). Пациентке рекомендовано продолжить лечение метотрексатом в дозе 20 мг 1 раз в неделю под наблюдением дерматолога по месту жительства.



а



б



в



г

Рис. 3. Генерализованная эруптивная гистиоцитома, через 2 нед. терапии метотрексатом. Уплотнение и побледнение высыпаний на лице (*а*), верхних конечностях (*б*), туловище (*в, г*)

Обсуждение

Диагностика заболеваний из группы нелангергансоклеточных гистиоцитозов основывается на анализе клинической картины, данных патоморфологического и ИГХ-исследования биопсийного материала из очага поражения. Учитываются возраст пациента на момент манифестации заболевания, локализация, распространенность, количество и характер высыпаний (см. таблицу).

Патоморфологическое исследование биоптата кожи позволяет выявить гистиоцитарный характер внутридермального инфильтрата. Для уточнения лангергансоклеточного или нелангергансоклеточного происхождения гистиоцитов необходимо определение иммунофенотипа пролиферирующих клеток. При

установлении нелангергансоклеточного характера инфильтрата дальнейшая дифференциальная диагностика между формами нелангергансоклеточных гистиоцитозов проводится на основании комплексной оценки гистологических и клинических данных.

К гистологическим критериям нелангергансоклеточных гистиоцитозов отнесены цитологические особенности гистиоцитов — клетки могут быть вакуолизованные, ксантоматозные, веретеновидные, фестончатые или онкоцитарные, а также характер дермального инфильтрата — мономорфный или полиморфный [17]. Все перечисленные варианты гистиоцитов формируют полиморфный дермальный инфильтрат с преобладанием вакуолизованных, веретеновидных или ксантоматозных клеток, характерный для ювенильной

Таблица Дифференциальная диагностика ГЭГ

Заболевание	Возраст начала болезни	Локализация высыпаний	Характер высыпаний	Внекожные поражения	Гистологическая картина
ГЭГ	Чаще — взрослый	Голова, туловище, конечности	Множественные папулы цвета здоровой кожи, красновато-коричневого цвета	Нетипичны	Мономорфный инфильтрат из вакуолизованных гистиоцитов
Доброкачественный гистиоцитоз головы	Детский	Голова, шея	Папулы оранжево-красного или красно-коричневого цвета	То же	То же
Ювенильная ксантогранулема	Детский, подростковый	Преимущественно голова, шея, но возможна любая локализация поражения	Чаще единичные, возможны множественные папулы, узлы, бляшки оранжево-красного, красновато-коричневого или желтого цвета	Одностороннее поражение органа зрения	Диффузный полиморфный инфильтрат из вакуолизованных, ксантоматизированных и веретенообразных гистиоцитов, клеток Тутона, пенных клеток, положительная окраска на липиды
Ксантогранулема взрослых	18—80 лет (в среднем 35 лет)	Верхняя часть тела	Единичные папулы, узлы, бляшки оранжево-красного, красновато-коричневого или желтого цвета	То же	То же
Прогрессирующий узловый гистиоцитоз	40—60 лет	Преимущественно лицо	Желтые или оранжевые папулы, глубокие узлы	Слизистые оболочки полости рта, гортани, конъюнктивы	Инфильтрат с преобладанием пенных макрофагов в поверхностных поражениях, веретенообразных гистиоцитов в глубоких поражениях
Диссеминированная ксантома	Любой возраст	Кисти, околосуставные области конечностей, голова	Красно-коричневые или желтые папулы, сливающиеся с образованием бляшек	Возможно поражение полости рта, гортани, конъюнктивы, роговицы	Инфильтрат с преобладанием фестончатых, ксантоматизированных и веретенообразных гистиоцитов
Мультицентральной ретикулогистиоцитоз	Старше 40 лет	Тыл кистей, вокруг ногтевого валика, ушные раковины, крылья носа, голени, предплечья	Желто-розовые и желто-коричневые папулы	Симметричный эрозивный полиартрит, поражение слизистых оболочек	В инфильтрате — крупные многоядерные гистиоциты, в цитоплазме которых включения в виде матового стекла

ксантогранулемы, в семействе которой иногда встречаются заболевания с мономорфным инфильтратом: преобладание вакуолизированных гистиоцитов наблюдается при доброкачественном гистиоцитозе головы и генерализованной эруптивной гистиоцитоме, ксантоматизированные гистиоциты преобладают при диссеминированной ксантоме, веретеночелюстные клетки — при веретеночелюстной ксантогрануле и прогрессирующем нодулярном гистиоцитозе, фестончатые гистиоциты выявляются при диссеминированной ксантоме, а онкоцитарные клетки чаще наблюдаются при ретикулогистиоцитоме и мультицентрическом гистиоцитозе [17, 18]. Несмотря на различия морфологических характеристик клеток при нелангергансоподобных гистиоцитозах, они демонстрируют идентичный иммунофенотип, экспрессируя фактор XIIIa, CD68, CD163, фасцин и CD14. В связи с этим В. Zelger и соавт. предложили единую концепцию нелангергансоподобных гистиоцитозов, рассматривающую их как единый патологический процесс с различными клиническими проявлениями [17]. Согласно концепции В. Zelger и соавт., все пролиферирующие гистиоциты, отличные от клеток Лангерганса, происходят от одной клетки-предшественника, а клинические проявления при различных вариантах нелангергансоподобных гистиоцитозов определяются стадией созревания гистиоцитов [19, 20].

Эту концепцию подтверждают данные о сочетании различных заболеваний из группы нелангергансоподобных гистиоцитозов у одного больного. Описаны наблюдения, когда высыпания ГЭГ сочетались с поражениями кожи, характерными для диссеминированной ксантомы, ювенильной ксантогранулемы или ксантогранулемы взрослых [11, 21—23]. Известны случаи развития у больных ГЭГ мультицентрического ретикулогистиоцитоза и неопределенно-клеточного гистиоцитоза [12, 17, 24]. В связи с этим К. Jang и соавт. предположили, что ГЭГ может быть как самостоятельным поражением кожи, не приобретающим со временем признаков другого заболевания, так и начальной стадией других гистиоцитозов [25]. Однако в настоящее время не существует клинических, гистологиче-

ских и лабораторных маркеров, которые могут прогнозировать эволюцию ГЭГ, поэтому обязательным считается тщательное наблюдение за больным [9].

Учитывая, что высыпания ГЭГ не сопровождаются субъективными ощущениями и могут разрешаться спонтанно, лечение не считается необходимым [26]. Однако при наличии множественных высыпаний, локализующихся в том числе на лице, значительно нарушается качество жизни больных и проведение терапии в этих случаях оправданно.

Для лечения больных ГЭГ предложена схема приема изотретиноина в дозе 10 мг в сутки в течение 1 мес., затем 20 мг в течение 1 мес., потом — 40 мг, на фоне чего произошло разрешение большинства высыпаний. Однако на 8-м месяце терапии произошел рецидив патологического процесса и прием изотретиноина был прекращен [26].

Отмечено уплощение папул после 10 процедур ПУВА-терапии с меладенином в дозе 0,5 мг препарата на 1 кг массы тела (суммарная доза УФА 1,25 Дж/см²) и полное разрешение высыпаний после 20 процедур через 3 мес. с сохранением эффекта на протяжении 4 лет наблюдения после курса ПУВА-терапии [5]. Наблюдался регресс высыпаний ГЭГ у 2-летнего ребенка на местах, подвергшихся солнечному облучению летом, однако зимой патологический кожный процесс рецидивировал [27]. Y. Deng и соавт. (2004) описали значительный регресс высыпаний у больного ГЭГ после терапии гидроксихлорохином, талидомидом в течение 7 нед. и кортикостероидными препаратами (внутривенные инфузии гидрокортизона 400 мг 1 раз в сутки в течение 1 нед., затем 300 мг 1 раз в сутки в течение 1 нед. и последующий пероральный прием преднизолона 40 мг в сутки с постепенным снижением его дозы до 20 мг в сутки и дальнейшим проведением терапии в течение 2 мес.) [28].

У больной ГЭГ, находившейся под нашим наблюдением, терапевтический эффект был достигнут при использовании внутриочаговых инъекций бетаметазона в дозе 1 мл в сочетании с внутримышечными инъекциями метотрексата в дозе 10 мг и через 1 нед. в дозе 20 мг. ■

Литература

- Weitzman S., Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45 (3): 256—264.
- Winkelmann R. K., Muller S. A. Generalized eruptive histiocytoma: a benign papular histiocytic reticulosis. *Arch Dermatol* 1963; 88: 586—596.
- Matsushima Y., Ohnishi K., Ishikawa O. Generalized eruptive histiocytoma of childhood associated with rheumatic fever. *Eur. Dermatol* 1999; 9: 548—550.
- Tamiya H., Tsuruta D., Takeda E. et al. Generalized eruptive histiocytoma with rapid progression and resolution following exanthema subitum. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 300—301.
- Lan Ma H., Metz D., Luger T. A., Steinhoff M. Successful treatment of generalized eruptive histiocytoma with PUVA. *J Deutsch Dermatol Gesund* 2007; 5: 131—134.
- Burgdorf W. H., Zelger B. Die Nicht-Langerhans-Zell-Histiocytosen. *Hautarzt* 1998; 49: 600—613.
- Klemke C. D., Dippel E., Geilen C. C. et al. Atypical generalized eruptive histiocytosis associated with acute monocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S233—S236.
- Kaffenberger B., Darabi K., Peters S. et al. Generalized eruptive histiocytomas and Rosai-Dorfman disease presenting concurrently in a patient with myelodysplastic syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5 (8): 42—46.

9. Fernandez-Jorge B., Goday-Bujan J., Del Pozo Losada J. et al. A case of generalized histiocytosis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 533—536.
10. Ibbolson S. H., Sviland L., Slater D. N., Reynolds N. J. Non-Langerhans cell histiocytosis associated with lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 365—367.
11. Goerdts S., Bonsmann G., Sunderkotter C. et al. A unique non-Langerhans cell histiocytosis with some features of generalized eruptive histiocytoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 322—326.
12. Saijo S., Hara M., Kuramoto Y., Tagami H. Generalized eruptive histiocytoma: a report of a variant case showing the presence of dermal indeterminate cells. *J Cutan Pathol* 1991; 18: 134—136.
13. Ashworth J., Archard L., Woodrow D., Cream J. J. Multiple eruptive histiocytoma cutis in an atopic. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 454—456.
14. Marzano A. Y., Facchetti M., Caputo R. Generalized eruptive histiocytosis (histiocytoma). *Eur J Dermatol* 2002; 12: 205—206.
15. Caputo R., Ermacora E., Gelmetti C. et al. Generalized eruptive histiocytoma in children. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 449—454.
16. Arnold M. L., Wirth H., Anton-Lamprecht I., Petzoldt D. Generalisierte eruptive histiozytome. *Hautarzt* 1982; 33: 428—437.
17. Zelger B. W., Sidoroff A., Orchard G., Cerio R. Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 490—504.
18. Chu A. C. The confusing state of the histiocytoses. *Br J Dermatol* 2000; 143: 475—476.
19. Favara B., Feller A. C., Pauli M. et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157—166.
20. Zelger B. W., Cerio R. Xanthogranuloma is the archetype of non-Langerhans cell histiocytosis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 369—370.
21. Ferrando J., Campo-Voegeli A., Soler-Carrillo J. et al. Systemic xanthohistocytoma: a variant of xanthoma disseminatum? *Br J Dermatol* 1998; 138: 155—160.
22. Repiso T., Roca-Miralles M., Kanitakis J. et al. Generalized eruptive histiocytoma evolving into xanthoma disseminatum in a 4-year-old boy. *Br J Dermatol* 1995; 132: 978—982.
23. Braun-Falco O., Korting H. C., Zienicke H., Klovekorn W. Eruptive histiocytoma and xanthoma disseminatum as manifestations of the same disease? *Hautarzt* 1988; 39: 652—657.
24. Sidoroff A., Zeiger B., Stelner H., Smith N. Indeterminate cell histiocytosis: a clinicopathological entity with features of both X- and non-X histiocytosis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 525—532.
25. Jang K. A., Lee H. J., Choi J. H. et al. Generalized eruptive histiocytoma of childhood. *Br J Dermatol* 1999; 140: 174—176.
26. Kwinter J., DeKoven J. Generalized eruptive histiocytoma treated with isotretinoin. *J Cutan Med Surg* 2009; 13 (3): 146—150.
27. Misery L., Kanitakis J., Hermier C., Cambazard F. Generalized eruptive histiocytoma in an infant with healing in summer: long-term follow-up. *Br J Dermatol* 2001; 144: 435—437.
28. Deng Y. J., Hao F., Zhou C. L. et al. Generalized eruptive histiocytosis: a possible therapeutic cure? *Br J Dermatol* 2004; 150: 155—177.

об авторах:

В. В. Чикин — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 Л. Ф. Знаменская — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 А. Э. Карамова — к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 В. А. Смольяникова — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва
 М. А. Нефедова — врач-патологоанатом патоморфологической лаборатории ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Топические антибактериальные препараты в терапии больных акне

А. Г. Пашинян¹, А. А. Шахнович²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² ФГБУ «Поликлиника № 5» Управления делами Президента Российской Федерации

119121, г. Москва, ул. Плющиха, д. 14

Освещены вопросы патогенеза акне, дана оценка эффективности и безопасности применения 1% раствора клиндамицина у пациентов с акне.

Ключевые слова: **акне, патогенез, P. acnes, 1% раствор клиндамицина, топические антибактериальные средства.**

Контактная информация: stsoagp@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (1): 64—67.

Topical antibacterial medications for therapy of patient with acne

A. G. Pashinjan¹, A. A. Shahnovich²

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia

² FGBU "Polyclinic № 5" Office of the President of the Russian Federation Plyushchikha str., 14, Moscow, 119121, Russia

Problems of acne pathogenesis are reviewed. Efficacy evaluation and safety use of 1% clindamycin solution at patient with acne are demonstrated.

Key words: **acne, pathogenesis, P. acnes, 1% clindamycin solution, topical antibacterial medications.**

Corresponding author: stsoagp@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 1: 64—67.

■ Угри обыкновенные (L70) — распространенное заболевание кожи, встречающееся у 70—80% населения в возрасте до 21 года. По данным научных исследований, в настоящее время акне встречается у 51% женщин 20—24 лет, у 41—54% женщин в возрасте 25—40 лет [1—3]. Частота тяжелых и среднетяжелых форм составляет 20—35% от общей заболеваемости акне [2].

В Германии акне диагностируется у 64% пациентов в возрасте от 20 до 29 лет и у 43% — в возрасте от 30 до 39 лет, в Австралии — у 93,3% в возрасте 16—18 лет, в Бельгии и Китае — у 90% подростков, в США — у 2,2—2,6%, и каждый год регистрируется около 150 000 новых случаев, в большинстве у пациентов моложе 30 лет [2, 4].

По современным представлениям акне является результатом развития нескольких взаимосвязанных патологических процессов: суперпродукции кожного сала, фолликулярного гиперкератоза, локального воспалительного процесса, индуцированного продуктами жизнедеятельности *Propionibacterium acnes* [5, 6].

Ведущая роль в патогенезе заболевания принадлежит предрасположенности к генетически обусловленной гиперандрогении, которая может проявляться повышением не только уровня гормонов, но и чувствительности рецепторов к нормальному или сниженному количеству андрогенов в организме [7, 8].

Гиперандрогения способствует увеличению объема кожного сала со снижением экспрессии фермента трансглутаминазы и концентрации незаменимой α -линоленовой кислоты — регулятора дифференцировки кератиноцитов протока сально-волосяных фолликулов [7, 9].

Усиление тканевого действия андрогенов за счет увеличения в циркулирующей крови их свободных форм опосредуется влиянием инсулина на продукцию глобулина, который связывает половые гормоны, обуславливая гиперандрогенные состояния [7, 10], и клинически проявляется себореей, акне, гирсутизмом и андрогензависимой алопецией [11].

Ключевым звеном в патогенезе акне является фолликулярный гиперкератоз. Преобладание процессов пролиферации и дискератоза над десквамацией эпителия приводит к закрытию протока сально-волосяного фолликула и создает благоприятные анаэробные условия для размножения факультативных анаэробов *P. acnes* и *P. granulosum* [5, 12].

Несмотря на принадлежность данных бактерий к резидентам нормальной микрофлоры кожи, *P. acnes* продуцируют медиаторы воспаления, которые, в свою очередь, влияют на экспрессию антимикробных пептидов — β -дефенсинов, вырабатываемых эпителиальными клетками, провоспалительными цитокинами и бактериями [13]. Отмечаются увеличение относительной экспрессии β -дефенсина-2, лактоферрина, лизоцима, РНК-азы-7, подавление

относительной экспрессии α -дефенсина [14]. Важную роль в механизме формирования угрей играют кателицидины, толл-подобные рецепторы TLR-2, TLR-4, связывание которых действует как сигнал опасности и приводит к повышению бактерицидной активности фагоцитов и способствует пролиферации Т-клеток [15].

В течение ряда лет считалось, что ведущими факторами, препятствующими колонизации поверхности кожи микроорганизмами, являются низкое содержание воды и наличие так называемой кислотной мантии Маркионины [16]. На сегодняшний день представляется очевидным, что антимикробные пептиды формируют химический щит на поверхности кожи, участвуют в координации многочисленных компонентов врожденной и адаптивной иммунной системы [17].

При выборе терапии пациентов с акне необходимо учитывать тип кожи, пол, возраст, сопутствующие заболевания, эффективность предшествующих методов лечения. Назначаемые препараты должны влиять на *P. acnes* и воспаление, способствовать снижению повышенной секреции кожного сала, нормализовать цикл ороговения клеток и уровень андрогенов.

Наружная терапия является обязательным компонентом лечения акне разной степени тяжести [18, 19].

В соответствии с рекомендациями EADV, Федеральными клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2015) при легком течении акне с преобладанием комедонов показаны топические ретиноиды, при наличии папуло-пустулезных высыпаний — топические ретиноиды в сочетании с топическими антибиотиками и/или бензоила пероксидом [19—21].

Учитывая возможную резистентность *P. acnes* к антибактериальным препаратам, следует руководствоваться следующими принципами лечения: комбинировать топические антибиотики с топическими ретиноидами или с бензоила пероксидом; избегать кратковременного назначения наружной антибиотикотерапии; не использовать одновременно топические и системные антибиотики разных групп [21].

Одним из эффективных топических препаратов, применяемых для лечения папуло-пустулезных акне легкой и среднетяжелой степени, является клиндамицин — антибиотик группы линкозамидов [22].

В ряде научных исследований [23—25] опубликованы данные о том, что клиндамицин оказывает бактериостатическое действие, а в высоких концентрациях в отношении некоторых микроорганизмов — бактерицидное, препятствует колонизации сально-волосяного фолликула *P. acnes*, что приводит к уменьшению воспаления. Механизм его действия связан с подавлением синтеза белка в микробной клетке за счет взаимодействия с 50S-субъединицей рибосом. Инактивация бактериальных липаз клинда-

мицином ведет к снижению концентрации свободных жирных кислот на поверхности кожи, что приводит к уменьшению комедонообразования.

В терапии пациентов с акне применяют клиндамицин в нескольких лекарственных формах (крем, гель, раствор). 1% раствор является удобным с точки зрения нанесения препарата на элементы сыпи на лице, обширные участки туловища, а также при поражении кожи в зонах роста волос.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости раствора клиндамицина (1%) при терапии акне различной степени тяжести.

Материал и методы

Под наблюдением находились 37 пациентов с акне, тяжесть течения которых определяли с учетом количества комедонов, папул, пустул и узлов. При наличии единичных элементов дерматологический индекс акне оценивали как менее 5 баллов (легкая степень тяжести), при умеренном количестве — 6—15 баллов (средняя степень тяжести), при большом количестве — более 15 баллов.

У 22 (59,5%) пациентов была диагностирована легкая, у 15 (40,5%) — средняя степень тяжести. Всем больным был назначен раствор клиндамицина (1%), который применялся при легкой степени тяжести в виде монотерапии 2 раза в сутки (утром и вечером) точно на элементы сыпи, а при средней степени тяжести акне — в комбинации с топическими ретиноидами или с бензоила пероксидом, в этом случае раствор клиндамицина — утром, а бензоила пероксид или адапален вечером. Препарат наносился на сухую и чистую кожу. Средний курс лечения составил 6—8 нед.

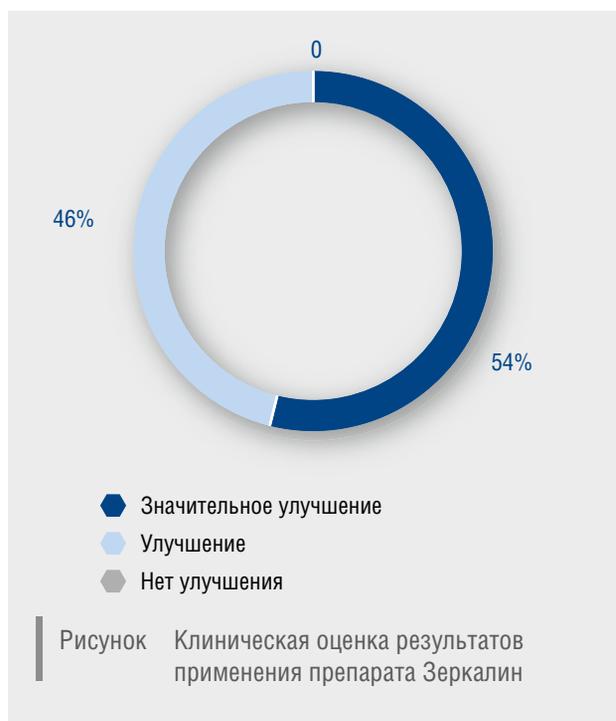
Эффективность терапии оценивалась по изменению показателей дерматологического индекса акне через месяц после начала лечения, а также при окончании лечения (на 6—8-й неделе).

Результаты и обсуждение

Нами были проанализированы объективные и субъективные данные эффективности и безопасности 1% раствора клиндамицина (препарат Зеркалин), дана оценка динамики клинического течения акне на фоне проводимой терапии, субъективных ощущений пациентов (см. рисунок).

После терапии 1% раствором клиндамицина было отмечено снижение дерматологического индекса акне более 79% у 86,3% пациентов с легкой степенью тяжести акне, более 72% — у 60% пациентов со средней степенью тяжести. Переносимость лечения была отмечена как хорошая у всех пациентов.

По оценке самих пациентов, в 51,3% случаев переносимость лечения оценивалась как очень хорошая и в 48,7% — как хорошая. Важным моментом явля-



лось отсутствие побочных эффектов, связанных с увеличенной чувствительностью кожи при воздействии прямых солнечных лучей в весенне-летний период, что соотносится с фактом отсутствия фотосенсибилизирующего эффекта клиндамицина [26].

Кроме этого, пациенты отметили удовлетворенность результатами лечения: 25 (67,6%) полностью удовлетворены, 10 (27%) удовлетворены, 2 (5,4%) не полностью удовлетворены.

Одним из показателей эффективности терапии пациентов с акне является качество жизни пациентов. Исчезновение или уменьшение клинических проявлений акне благоприятно сказывается на общем и психическом состоянии пациента. На фоне терапии отмечено, что с улучшением клинической картины заболевания пропорционально улучшались и показатели качества жизни пациентов.

Выводы

1. Раствор клиндамицина (1%) обладает достаточной терапевтической активностью при акне, что подтверждается снижением дерматологического индекса акне на фоне его использования.

2. Зеркалин удобен в применении и хорошо переносится пациентами как при монотерапии, так и в комбинированной терапии акне.

3. Раствор клиндамицина (1%) может успешно применяться в весенне-летний период, когда многие другие препараты для местного лечения акне не могут быть использованы.

Заключение

Использование 1% раствора клиндамицина у 86,3% пациентов с легкой степенью тяжести акне и у 60% пациентов со средней степенью тяжести позволило добиться стойкой медикаментозной ремиссии заболевания и значительно улучшить качество их жизни.

Проведенное нами исследование позволяет рекомендовать препарат Зеркалин как безопасное и эффективное средство, которое может использоваться в лечении пациентов с акне различной степени тяжести как при монотерапии, так и в комбинации с топическими ретиноидами или с бензоила пероксидом. ■

Литература

- Dréno B. Recent data on epidemiology of acne. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137(2): 49—51. doi: 10.1016/S0151-9638(10)70024-7.
- Bhate K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2013; 168(3): 474—485. doi: 10.1111/bjd.12149.
- Dréno B., Layton A., Zouboulis C.C., López-Esteban J.L., Zalewska-Janowska A., Bagatin E. et al. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1063—70. doi: 10.1111/jdv.12061.
- Ghods S.Z., Orawa H., Zouboulis C.C. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* 2009; 129(9): 2136—2141. doi: 10.1038/jid.2009.47.
- Makrantonaki E., Ganceviciene R., Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2011; 3(1): 41—49. doi:10.4161.
- Kircik L.H. Advances in the Understanding of the Pathogenesis of Inflammatory Acne. *J Drugs Dermatol* 2016; 15(1): 7—10.
- Arora M.K., Yadav A., Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem* 2011; 44(13): 1035-40. doi: 10.1016.
- Cunha M.G., Fonseca FLA, Machado CDAS. Androgenic Hormone Profile of Adult Women with Acne. *Dermatology* 2013; 226(2): 167-71. doi: 10.1159/000347196.
- Schmidt T.H., Shinkai K. Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(4): 672—90. doi: 10.1016.
- Del Prete M., Mauriello M.C., Faggiano A., Di Somma C., Monfrecola G., Fabbrocini G., Colao A. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? *Endocrine* 2012; 42: 555—60. doi: 10.1007/s12020-012-9647-6.
- Pace J.L. Acne — a potential skin marker of internal disease. *Clin Dermatol* 2015; 33(5): 572—8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.05.010.
- Perry A., Lambert P. Propionibacterium acnes: Infection beyond the skin. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2011; 9(12): 1149—56. doi: 10.1586/eri.11.137.
- Gomes PdeS., Fernandes M.H. Defensins in the oral cavity: distribution and biological role. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(1): 1—9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00832.
- Niyonsaba F., Nagaoka I., Ogawa H., Human defensins and cathelicidins in the skin: beyond direct antimicrobial properties. *Crit. Rev. Immunol* 2006; 26(6): 545—76.
- Ozlu E., Karadag A.S., Ozkanli S., Oguztuzun S., Kilic M., Zemheri E et al. Comparison of TLR-2, TLR-4, and antimicrobial peptide levels in different lesions of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2015; (23):1—10. doi: 10.3109/15569527.2015.1120742.
- Kim M.K., Choi S.Y., Byun H.J., Huh C.H., Park K.C., Patel R.A. et al. Comparison of sebum secretion, skin type, pH in humans with and without acne. *Arch Dermatol* 2006; 298(3):113—9.
- Schauber J., Gallo R.L. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2007; 127(3): 510—2.
- Pashinyan A.G. Modern methods of therapy of an acne. *Medical Council* 2010;(5-6): 61—62 [Пашинян А.Г. Современные методы терапии акне. *Медицинский Совет* 2010; (5—6): 61—62].
- Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., Alikhan A., Baldwin H.E., Berson D.S. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(5): 945—73. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
- Savage L.J., Layton A.M. Treating acne vulgaris: systemic, local and combination therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010; 13: 563—580. doi: 10.1586/ecp.10.27.
- Kubanov A.A., Kubanov A.A., Samzov V.A., Aravitskaia E.A. Federalnyie klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnyih akne. Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. M., 2016; 9—27. [Кубанова А.А., Кубанов А.А., Самцов А.В., Аравийская Е.П. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2016; 9—27].
- Kanliff V.Dzh. Akne. V kn: Katsambas A.D., Lotti T.M. (red.) Evropeyskoye rukovodstvo po lecheniyu dermatologicheskikh zabolevaniy: Per. s angl. M.: MEDpress-inform. 2008; 19—24. [Канлифф В.Дж. Акне. В кн: Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. (ред.) Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: Пер. с англ. М: МЕДпресс-информ; 2008; 19—24.]
- Del Rosso J.Q., Schmidt N.F. A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2010; 85(1):15—24.
- Alirezai M., Gerlach B., Horvath A., Forsea D., Briantais P., Guyomar M. Results of a randomised, multicentre study comparing a new water-based gel of clindamycin 1% versus clindamycin 1% topical solution in the treatment of acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 2005; 15(4): 274—8.
- Guay D.R. Topical clindamycin in the management of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(15): 2625—64.
- Monakhov S.A. Clindamycinsolution (1%) in thetherapy of acne. *Klin Dermatol Venerol* 2012; (5): 85—88 [Монахов С.А. Раствор клиндамицина (1%) в терапии акне. *Клин дерматол и венерол* 2012; (5): 85—88].

об авторах:

А. Г. Пашинян — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

А. А. Шахнович — к.м.н., зав. дерматологическим отделением ФГБУ «Поликлиника № 5» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Рациональная противомикробная терапия больных пиодермиями

Г. Н. Михеев¹, Е. В. Соколовский¹, А. М. Савичева²

¹ ФГБОУ ПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

² ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Приведены сведения из истории открытия и развития противомикробной терапии в XX и начале XXI столетия. Представлены данные о фармакологическом действии антибактериальных препаратов из разных групп, применяющихся для лечения больных пиодермией, режимах их дозирования, фармакокинетике, побочных действиях, противопоказаниях, лекарственном взаимодействии. Выделены основные факторы, приводящие к формированию резистентных штаммов микроорганизмов. На примере амоксициллина + клавулановой кислоты, джозамицина и доксициклина моногидрата показаны преимущества антибиотиков с широким спектром противомикробного действия при лечении больных пиодермией. Представлены доводы, обосновывающие необходимость отказа от эмпирического назначения антибактериальной терапии. Для выбора рациональной этиотропной стартовой терапии больных пиодермией необходимо использовать результаты микробиологического исследования этиологии и чувствительности патогенной микробной флоры к противомикробным препаратам.

Ключевые слова: **пиодермия, резистентность микроорганизмов, рациональная антибактериальная терапия.**

Контактная информация: s40@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (1): 68—75.

Reasonable antimicrobial therapy in patients with pyodermatosis

G. N. Miheev¹, E. V. Sokolovskij¹, A. M. Savicheva²

¹ Pavlov State Medical University of St. Petersburg
L. Tolstogo str., 6—8, St. Petersburg, 197022, Russia

² FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”
Mendeleyevskaya line, 3, St. Petersburg, 199034, Russia

The data are given about the history of the invention and development of antimicrobial therapy in the XX-th and the beginning of the XXI-th centuries. There are presented data on the pharmacological effects of antibacterial agents from different groups that are used for the treatment of patients with pyodermatosis, dose schedules, pharmacokinetics, adverse effects, contraindications, and medicine interactions. The main causes leading to the formation of resistant microorganism strains are pointed. Advances of broad-spectrum antibacterial antibiotics for treatment the pyodermic patients are demonstrated on the example of amoxicillin+clavulanic acid, josamycin and doxycycline monohydrate. The arguments justifying the need to refuse empiric administration of antibacterial therapy are presented. To select a rational causal initial therapy of patients with pyoderma it is necessary to use the results of microbiological study of etiology and pathogenic microflora sensitivity to antimicrobial preparations.

Key words: **pyodermatosis, resistance of microorganisms, rational antibacterial therapy.**

Corresponding author: s40@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 1: 68—75.

■ Пиодермии — самые частые инфекционные поражения кожи. Их причиной чаще всего являются стафилококки и стрептококки как по отдельности, так и в сочетании. Это связано с постоянным наличием их в окружающей среде и на поверхности кожи человека. Кожа на своей поверхности имеет такие бактерии, как эпидермальные стафилококки, дифтероиды (*Corynebacterium* и *Brevibacterium*) и анаэробные палочки (*Propionibacterium*). Эти микроорганизмы играют защитную роль за счет способности производить свободные жирные кислоты, токсичные для многих бактерий, что способствует колонизационной резистентности кожи. Наиболее важным патогеном для кожи является золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*). Примерно 60% здоровых людей имеют золотистый стафилококк на поверхности кожи и видимой слизистой оболочки. Что касается стрептококков, то они часто колонизируют желудочно-кишечный тракт, однако только в 1% случаев стрептококки колонизируют поверхность кожи [1]. В последние десятилетия помимо стафилококков и стрептококков стали обнаруживать и другие возбудители гнойного воспаления кожи: энтерококки (*Enterococcus* spp.), грамотрицательные палочки (*Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и некоторые другие). Эти микроорганизмы, как самостоятельно, так и в ассоциации, являются обычно возбудителями нозокомиальной инфекции и выделяются в случаях внутрибольничного инфицирования тяжелобольных [2—5]. Внедрению в кожу пиогенных возбудителей и возникновению пиодермии способствуют экзогенные и эндогенные факторы, которые нарушают барьерную функцию кожи.

К экзогенным факторам относятся: 1) микро- и макротравмы кожи, расчесы, уколы, потертости, порезы, укусы насекомых и пр.; 2) мацерация рогового слоя в результате повышенной потливости, воздействия влаги и пр.; 3) общее и местное переохлаждение и перегревание; 4) загрязнение кожи, как бытовое (нарушение норм гигиены), так и профессиональное (смазочные масла, горючие жидкости, растворители, грубые пылевые частицы угля, цемента, металлов, земли, извести и пр.). К эндогенным факторам относятся: 1) существование в организме очагов хронической инфекции (лор-патология, одонтогенная, урогенитальная хроническая патологии и пр.); 2) эндокринные заболевания (сахарный диабет, гиперкортицизм, гиперандрогения и пр.); 3) хроническая интоксикация (алкоголизм, наркомания и др.); 4) нарушения питания (гиповитаминоз, недостаточность белка); 5) иммунодефицитные состояния (длительное лечение глюкокортикоидными гормонами, иммунодепрессантами; ВИЧ/СПИД-инфекция, лучевая терапия и пр.).

Все перечисленные выше факторы в конечном итоге приводят к нарушению клеточного и гуморального звеньев иммунитета, вследствие чего снижается защитная функция кожи. Это приводит к изменению ко-

личества и состава микрофлоры на поверхности кожи с преобладанием условно-патогенных микроорганизмов. Различные формы пиодермии могут возникать первично на ранее не измененной коже, а также вторично на фоне существующих поражений кожи. Чаще всего это зудящие дерматозы (чесотка, вшивость, атопический дерматит, экзема), а также заболевания, сопровождающиеся значительным нарушением целостности эпидермиса и дермы (пузырчатка, трофическая язва голени, ожоговый дерматит 2—3-й степени и др.), предрасполагающие к осложнению пиодермией.

Этиотропная терапия является самой важной в лечении больших пиодермий. Именно рациональная противомикробная терапия предотвращает прогрессирование и распространение очагов пиогенной инфекции, появление разнообразных ее осложнений. При острых поверхностных ограниченных очагах пиодермии (импетиго, фолликулит, паронихия и др.) лечение может быть ограничено наружным применением антибиотика или антисептика. Во всех иных случаях необходимо проводить системную антибактериальную терапию. Показаниями для назначения системной антибактериальной терапии являются: 1) множественная пиодермия, ее быстрое распространение по кожному покрову, отсутствие положительного результата от наружной терапии; 2) появление увеличенных и болезненных регионарных лимфатических узлов или лимфангита; 3) наличие общей реакции организма на гнойное воспаление (повышение температуры тела, озноб, недомогание, слабость и пр.); 4) глубокие неосложненные и особенно осложненные пиодермии с локализацией на лице (угроза лимфо- и гематогенной диссеминации инфекции, вплоть до тромбоза венозных синусов мозга и развития гнойного менингита); 5) относительным показанием (решение принимают в каждом конкретном случае по совокупности клинических данных) является наличие даже ограниченных поверхностных форм пиодермии у ослабленных больных на фоне иммуносупрессивной, лучевой терапии, у ВИЧ-инфицированных, у больных с эндокринной или гематологической патологией.

Системная антибактериальная терапия может проводиться препаратами из различных групп антибиотиков. Обширный арсенал противомикробных препаратов создавался с 1935 г., когда бактериолог Г. Домагк ввел в медицину первый сульфаниламидный препарат прontosил, или красный стрептоцид, обладавший выраженным антибактериальным свойством. В 1928 г. А. Флеминг обнаружил, что штамм плесени *Penicillium notatum* выделяет вещество, оказывающее мощное антибактериальное действие. Он опубликовал об этом работу и назвал вещество, оказывающее мощное подавляющее действие на микробы, пенициллином. В 1939 г. биохимик Э.Б. Чейни и патолог Х.У. Флори выделили пенициллин в чистом виде, что сделало возможным его первое применение в 1941 г. при бактериальных

инфекциях у раненых военнослужащих с прекрасными результатами. В 1945 г. А. Флемингу, Х.У. Флори и Э. Чейну, как и Г. Домагу в 1939 г. за обнаружение антибактериального действия красного стрептоцида, была вручена Нобелевская премия за открытие пенициллина и его лечебного действия. Так начиналась история антибиотиков — великого открытия XX века в области медицины. Однако вскоре после окончания Второй мировой войны появились первые сообщения о случаях госпитальной инфекции, вызванных устойчивыми к пенициллину разновидностями золотистого стафилококка. Вслед за этим появились сообщения и о других микроорганизмах, устойчивых к пенициллину. Так, пенициллин, подавляя многие виды грамположительных бактерий, одновременно привел к появлению резистентных к пенициллину штаммов этих же бактерий. Оказалось, что со временем (быстро или медленно) любой вид бактерий может вырабатывать резистентность к любому противомикробному препарату. Само воздействие противомикробного препарата на бактерии (создание неблагоприятных условий для их существования) не только приводит к массовой их гибели, но также стимулирует включение механизмов приспособления к неблагоприятным условиям внешней среды, что позволяет сохраниться отдельным бактериям (появляется резистентный к антимикробному препарату штамм бактерии).

В настоящее время возбудители пиогенной инфекции приобрели устойчивость к разным антибиотикам и антибактериальным химиотерапевтическим препаратам. Выделяются новые штаммы микроорганизмов, нечувствительных к ряду антибиотиков. Во всех странах мира феномен резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам стал основной проблемой при их применении. В последние годы в ряде стран стремительно растет резистентность *Klebsiella pneumoniae* к цефалоспорином III поколения, фторхинолонам, аминогликозидам и карбапенемам. Вызывают тревогу и данные о резистентности *Staphylococcus aureus* к метициллину [6, 7]. Распространение таких полирезистентных штаммов микроорганизмов представляет грозную реальность. Разработка и внедрение нового антибиотика занимает более 10 лет, а резистентность к нему у бактерий развивается гораздо быстрее. В связи с этим угроза потерять контроль над инфекционными заболеваниями стала вполне реальной. У подавляющего большинства микроорганизмов встречаются β-лактамазы: они встречаются у 60—80% штаммов стафилококков. У грамотрицательных бактерий, в том числе среди штаммов *E. coli*, встречаются β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Исключение составляют стрептококки, не продуцирующие β-лактамазы.

Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β-лактамам антибиотикам (пенициллина, цефалоспорины) является их ферментативная инактивация в результате гидроли-

за одной из связей β-лактамного кольца ферментами β-лактамазами. Плазмидная, или хромосомная, локализация генов, кодирующих резистентность, способствует быстрому внутри- и межвидовому формированию и распространению устойчивости к антибиотикам. Плазмидные БЛРС грамотрицательных бактерий способны разрушать цефалоспорины III поколения. Рутинные методы определения антибиотикочувствительности часто не выявляют этот механизм устойчивости. Чаще всего БЛРС встречаются у микроорганизмов рода *Klebsiella*, достаточно часто у *E. coli* и *Proteus spp.*, реже у других грамотрицательных бактерий. В нашей стране частота распространения этих ферментов среди клебсиелл достигает в некоторых учреждениях 90%. При гиперпродукции хромосомных β-лактамаз, особенно при тяжелых нозокомиальных инфекциях, вызванных *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* и некоторыми другими микроорганизмами, в процессе лечения цефалоспорином III поколения примерно в 20% случаев формируется резистентность к этим антибиотикам. В большинстве β-лактаменных антибиотиков в настоящее время используются ингибиторы β-лактамаз, такие как клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам. Ряд микроорганизмов уже начинают вырабатывать резистентность и к этим ингибиторам. Хромосомные β-лактамазы класса В, разрушающие карбапенемы, распространены среди редких видов микроорганизмов, например *S. maltophilia* [8, 9].

Основным механизмом формирования устойчивости микроорганизмов к аминогликозидам является их ферментативная инактивация. Для нашей страны характерна высокая частота распространения устойчивости среди грамотрицательных бактерий к гентамицину и тобрамицину, что, вероятно, связано с необоснованно широким применением гентамицина. Частота устойчивости к нетилмицину несколько ниже. Устойчивость к амикацину встречается достаточно редко. Ведущим механизмом устойчивости к хинолонам/фторхинолонам является модификация (изменение структуры) двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации. Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. ДНК-гираза состоит из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц (соответствующие гены *gyrA* и *gyrB*), топоизомераза IV — из субъединиц *parC* и *parE* (соответствующие гены *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме [10]. Устойчивость к фторхинолонам (ципрофлоксацину и офлоксацину) является реальной проблемой при лечении нозокомиальных инфекций. Быстрее всего резистентность формируется у штаммов *P. aeruginosa*. Появляются данные о росте устойчивости к фторхинолонам среди пневмококков. Основной мишенью действия макролидов, кетолидов и линкозамидов является 50S-субъединица бакте-

риальной рибосомы. Несмотря на различия в структуре, все эти антибиотики имеют общий участок связывания с рибосомой. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S-субъединицы рРНК. Известно около 20 генов (*erm* — erythromycin ribosome methylation), кодирующих фермент метилазу, они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазмидах, так и на хромосомах. Метилазы широко распространены среди многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Устойчивость к макролидам и линкозамидам распространена среди метициллиночувствительных стафилококков. Среди метициллиночувствительных стафилококков частота устойчивости не превышает 10%.

Детерминанты резистентности к тетрациклинам обычно локализованы на плазмидах, что обеспечивает их быстрое внутри- и межвидовое распространение. Часть генов и соответствующие белки (TetA — TetE) распространены среди грамотрицательных бактерий, другие (TetK, TetL) — среди грамположительных. Устойчивость энтеробактерий, особенно *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli*, к карбапенемам (имипенем и меропенем) является новой проблемой во всем мире. Механизм устойчивости к этим антибактериальным препаратам заключается в продукции микроорганизмами карбапенемаз [11].

С учетом мирового и отечественного опыта по оптимизации антибактериальной терапии больных в многопрофильных стационарах предлагается выполнять ряд организационных и клинических мероприятий по улучшению практики назначения антибактериальных препаратов [5, 12, 14, 15]. В частности, чтобы повысить эффективность антибактериальной терапии больных и замедлить появление резистентных штаммов бактерий, необходимо придерживаться определенных правил. Так, назначение антимикробного препарата пациенту без верифицированного диагноза или при несоответствующей нозологии, без учета чувствительности возбудителя к антибактериальным средствам, недостаточные дозы препарата или длительность лечения, игнорирование рекомендованной кратности его введения и возможности взаимодействия с другими лекарственными средствами снижают его активность, приводят к формированию резистентных штаммов патогенных микроорганизмов и ухудшают прогноз заболевания [12—15].

До сих пор сохраняется эмпирический выбор антибактериального препарата не только в амбулаторной практике, но и в больничных условиях. Обычно это происходит в связи с тем, что врач сталкивается с необходимостью быстро купировать проявления инфекционного заболевания и предупредить развитие его осложнений. Эмпирический выбор стартовой антибактериальной терапии — это выбор, основанный на предположении о наиболее вероятном возбудителе инфек-

ционного заболевания и его предполагаемой (не доказанной!) чувствительности к выбранному антибактериальному препарату. Этот выбор основывается на опыте предыдущих лет относительно спектра чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам и не учитывает произошедшие со временем его изменения. Изменение спектра чувствительности и уровня устойчивости микробных популяций обуславливает необходимость определения их чувствительности перед назначением антибактериального препарата.

Наиболее частым методом определения антибиоточувствительности возбудителей заболеваний является диско-диффузионный метод с использованием стандартных дисков, содержащих определенное количество антибиотика (в мкг). Реже на практике применяют количественные методы оценки чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам — метод серийных разведений в жидкой или плотной питательной среде, с помощью которых определяется минимальная подавляющая концентрация антибиотика (МПК). Для определения антибиоточувствительности также используют Е-тест, представляющий собой пластиковую полоску с нанесенным градиентом концентрации антибиотика. Этот метод основан на диффузии антибиотиков в агар и позволяет определять значение МПК.

В последние годы бактериологические лаборатории оснащаются автоматизированными системами для идентификации и определения антибиоточувствительности микроорганизмов с использованием коммерческих тест-систем. При использовании классических методов определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам — метода серийных разведений в жидкой или плотной питательной среде, а также диско-диффузионного метода ответ можно получить не ранее чем через 18 ч от начала исследования (а с учетом времени, необходимого для выделения чистых культур микроорганизмов, — через 48—72 ч) [2, 16]. Ускоренные методы определения чувствительности микроорганизмов к химиопрепаратам позволяют получить ответ уже спустя 2—6 ч от начала исследования чистых культур. Использование ускоренных методов и экспресс-методов определения чувствительности возбудителей гнойно-септических инфекций к антибиотикам позволяет раньше выбрать антибактериальный препарат и начать этиотропное лечение [2, 16]. Целесообразно одновременно проводить микроскопическое исследование клинических материалов с очагов поражения с окраской по методу Грама для быстрого выявления грамотрицательной микрофлоры. Выполнение этих исследований не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях значительно повысит качество лечения и одновременно уменьшит возможность формирования устойчивых к противомикробным препаратам штаммов микроорганизмов [9, 15].

В последние годы пенициллин и его дюранные препараты редко применяют в терапии больных с инфекцией кожи и ее придатков, так как многие штаммы пиококков приобрели способность продуцировать фермент β -лактамазу (пенициллиназу), снижающую антибактериальную активность пенициллина. Продукция β -лактамаз является ведущим механизмом резистентности к β -лактамам антибиотикам среди возбудителей как внебольничных, так и госпитальных инфекций [9]. Компания АО «Астеллас Фарма» предложила комбинированный препарат, содержащий 875 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты — ингибитора β -лактамаз — Флемоклав Солютаб® в лекарственной форме диспергируемые таблетки. Это высокоэффективный препарат широкого спектра действия для лечения инфекций кожи и мягких тканей у детей и взрослых. Флемоклав Солютаб® воздействует на грамположительные (включая *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp., кроме резистентных к метициллину штаммов золотистого стафилококка) и грамотрицательные микроорганизмы (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы). В результате полноценного всасывания активных веществ диспергируемых таблеток в тонкой кишке эффективность действия препарата Флемоклав Солютаб® сопоставима с инъекционной формой антибиотиков. Взрослым и детям старше 12 лет препарат назначают в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки. Он является препаратом выбора согласно ряду российских клинических рекомендаций. Побочные действия препарата Флемоклав Солютаб® такие же, как и у других лекарственных форм амоксициллина и клавулановой кислоты. Противопоказан препарат при нарушении функции печени при приеме амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе, при инфекционном мононуклеозе, при почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин), при повышенной чувствительности к амоксициллину, клавулановой кислоте и к другим β -лактамам антибиотикам, а также детям в возрасте до 12 лет с массой тела менее 40 кг (в данной дозировке) [9, 17]. Антибиотики β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) обладают сенсibiliзирующей активностью. Наиболее она выражена у пенициллинов, которые чаще других антибиотиков вызывают токсидермию. Поэтому нежелательно их назначать больным atopическим дерматитом или распространенной экземой для лечения вторичной пиодермии, так как пенициллины могут обострять течение основного заболевания. Целесообразно в таких случаях применить антибиотик из группы макролидов или антимикробный химиотерапевтический препарат из ряда тетрациклинов [9, 20].

Этиология подавляющего большинства нозологических форм пиодермии (импетиго, остиофолликулит, фолликулит, вульгарный сикоз, декальвирующий фолликулит, фурункул, фурункулез, карбункул, гидраденит, паронихия, эктима, рожистое воспаление,

целлюлит) однородна. Их основными возбудителями, особенно внебольничной инфекции, являются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. Существенно реже выделяют другие стрептококки, синегнойную палочковидную бактерию, энтеробактерии. Эти микроорганизмы являются возбудителями преимущественно нозокомиальной (внутрибольничной) инфекции и обычно развиваются у больных с тяжелыми инфекциями или с подавленным иммунитетом [3—5, 7, 13—15].

В настоящее время больным пиодермией амбулаторно и в стационаре могут назначить антибиотик из групп цефалоспоринов или макролидов или противомикробный препарат фторхинолонового ряда, реже — антибиотик тетрациклинового ряда. Это соответствует Клиническим рекомендациям по лечению больных пиодермией Российского общества дерматовенерологов 2015 г. Из антибиотиков цефалоспоринового ряда, которые оказывают бактерицидное действие на чувствительные микроорганизмы, обычно применяют полусинтетические цефалоспорины I—II поколения (цефазолин, цефадроксил, цефуроксим) [17]. В тех случаях, когда возбудителями являются (или входят в состав смешанной микробной флоры) грамотрицательные микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Proteus vulgaris*), целесообразно выбирать противомикробный препарат, оказывающий подавляющее воздействие и на грамотрицательную микрофлору (цефалоспорины III—IV поколения, карбапенемы, ванкомицин, амикацин и др.). Ассоциации микроорганизмов чаще выделяют у больных с хронической язвенной пиодермией, паронихией, фолликулитами «горячей ванны», инфицированными ожогами, травмами и пролежнями. Цефалоспорины не следует назначать пациентам с тяжелыми формами аллергии к пенициллину в анамнезе, так как риск перекрестной сенсibilизации при этом достаточно высок (до 10%) [9, 17].

Антибиотики-макролиды обладают широким спектром антибактериального действия и считаются одними из наиболее безопасных. Первым природным препаратом этого ряда был эритромицин, полученный в 1952 г. Затем были открыты спирамицин, олеандомицин, мидекамицин, джозамицин и полусинтетические макролиды — кларитромицин, рокситромицин и азитромицин (1983 г.). Антибиотики этого ряда по спектру противомикробного действия напоминают эритромицин, однако отличаются лучшей фармакокинетикой, биодоступностью и переносимостью [15, 17—19]. Спектр действия их распространяется на грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточные возбудители. Макролиды не разрушаются β -лактамазами и сравнительно редко вызывают аллергические реакции. Частое и не всегда обоснованное применение эритромицина достаточно быстро привело к появлению эритромициноустойчи-

вых штаммов возбудителей, особенно стафилококков. Это обусловило значительное снижение частоты применения эритромицина в клинической практике. Антибактериальное действие макролидов основано на нарушении синтеза рибосомальных белков микробной клетки, что приводит к подавлению процесса воспроизведения возбудителя. Они дают в основном бактериостатический эффект.

Макролиды хорошо распределяются в организме, они способны преодолевать гистогематический барьер (за исключением гематоэнцефалического). При распределении в организме они накапливаются не в кровяном русле, а в тех органах и тканях, где протекает воспалительный процесс, создавая именно в этих очагах высокие концентрации препарата [17]. Это обусловлено еще и тем, что макролиды наряду с противомикробным оказывают умеренное противовоспалительное действие. Активируя клетки макрофагального ряда, они способны проникать в них и при миграции фагоцитирующих клеток (моноциты, макрофаги, эпителиоидные и многоядерные гигантские клетки) в очаги воспаления поступать туда вместе с ними. Макролиды, как природные, так и полусинтетические, по сравнению с другими антибиотиками оказывают минимальное влияние на нормальную микрофлору организма человека. Поэтому джозамицин рассматривается не только как высокоэффективный, но и как хорошо переносимый антибиотик. Нежелательные реакции при его приеме в целом встречаются редко и не превышают 5%. Наиболее частыми побочными эффектами являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, тяжесть в эпигастриальной области), которые, как правило, выражены умеренно, не требуют отмены препарата и быстро проходят при приеме лекарств после еды [9, 17, 18, 20].

Из группы макролидов препаратом выбора антибактериальной терапии больных пиодермией может являться джозамицин. Джозамицин представлен на рынке России препаратом Вильпрафен® в лекарственной форме таблетки по 500 мг. Джозамицин является природным 16-членным макролидом, который продуцируется актиномицетом *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus*. Механизм его действия связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосомы. В терапевтических концентрациях, как правило, оказывает бактериостатическое действие, замедляя рост и размножение бактерий. Джозамицин обладает высокой активностью против грамположительных бактерий *S. pyogenes*, *S. aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium* spp.; грамотрицательных бактерий *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Helicobacter pylori*, *Campilobacter jejuni* и др., а также в отношении

Chlamydia spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Джозамицин не активен в отношении энтеробактерий, поэтому незначительно влияет на микрофлору желудочно-кишечного тракта [17]. Резистентность к джозамицину встречается реже, чем к эритромицину, кларитромицину и азитромицину.

После приема внутрь макролиды частично разрушаются под действием соляной кислоты желудка. В наибольшей степени это касается эритромицина и олеандомицина. Джозамицин имеет повышенную устойчивость к соляной кислоте желудочного сока. После приема внутрь джозамицин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на его биодоступность. Связывание с белками плазмы составляет около 15%. Джозамицин хорошо распределяется в органах и тканях (за исключением головного мозга), создавая концентрации, превышающие плазменную. Особенно высокие концентрации препарата определены в легких, миндалинах, слюне, поте и слезной жидкости. Джозамицин проходит плацентарный барьер и секретируется в грудное молоко. Рекомендованная суточная доза препарата для взрослых и подростков в возрасте старше 14 лет составляет 1—2 г в 2—3 приема [9, 17, 18].

Как свидетельствуют сравнительные исследования, при инфекции кожи и ее придатков среди антибиотиков, применяющихся в амбулаторной практике, наиболее эффективны макролиды нового поколения, в первую очередь 16- и 15-членные (джозамицин, рокситромицин, азитромицин) [12, 17, 21, 22]. Высокая терапевтическая активность джозамицина в лечении пиодермии была подтверждена как у взрослых, так и у детей [15, 21, 22]. Препарат обладает хорошей переносимостью, оказался более эффективным по сравнению с эритромицином.

Если рассматривать тетрациклины, то в настоящее время для лечения больных гнойной инфекцией кожи и ее придатков, их используют редко. Это связано с возрастающим количеством резистентных к ним штаммов микроорганизмов (из чего следует их низкая терапевтическая активность), а также с наличием серьезных побочных эффектов. Из препаратов этого ряда нередко используют доксициклина моногидрат — антибиотик, полученный синтетическим путем из окситетрациклина. Он длительно действует, имеет широкий спектр противомикробного (бактериостатического) действия. В России препарат под названием Юнидокс Солютаб® доступен в лекарственной форме диспергируемые таблетки с содержанием 100 мг доксициклина моногидрата. Взрослым в первый день лечения назначают 200 мг в сутки в один или два приема, в последующие дни лечения — по 100 мг в сутки в один прием. Препарат предпочтительно принимать во время еды. При инфекции, вызванной *Streptococcus*

ruogenes, продолжительность лечения составляет не менее 10 дней. Доксициклин относится к липофильным тетрациклинам, поэтому хорошо распространяется во многих тканях и жидкостях. Доксициклина моногидрат относится к длительно действующим производным тетрациклина, так как его период полувыведения составляет 16—18 ч. Он практически полностью всасывается, достигая высокого уровня в сыворотке при относительно низких дозах (доза 100 мг эквивалентна дозе 500 мг кратковременно действующего тетрациклина) [9]. Он подавляет синтез белка в микробной клетке путем взаимодействия с 30S-субъединицей рибосом. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, включая *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp., *Propionibacterium acnes*. Не активен в отношении *Acinetobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Enterococcus* spp. [17]. Следует принимать во внимание возможность у ряда возбудителей приобретенной устойчивости к доксициклину, которая часто является перекрестной внутри группы тетрациклинов. В сериях исследований показано, что 20—40% штаммов *Streptococcus ruogenes* и 50% штаммов *Staphylococcus aureus* стали устойчивыми к тетрациклинам. Однако доксициклин обладает в 2—4 раза большей активностью *in vitro*, чем тетрациклин и окситетрациклин [9]. По данным Т. Я. Пхакадзе и соавт., устойчивость культур *Staphylococcus aureus*, полученных в стационаре от травматолого-ортопедических больных, к доксициклину была всего 4% [7]. Пища уменьшает абсорбцию тетрациклинов, так как все они образуют неактивные комплексы с ди- или тривалентными катионами. Поэтому тетрациклины нельзя назначать одновременно с кальцием, магнием и алюминием в антацидах, с молоком или железосодержащими препаратами. Все тетрациклины проникают через плаценту и накапливаются в костях и зубах плода, вызывая гипоплазию эмали с последующей серо-коричневой или желтой окраской

зубов и депрессией роста скелета у недоношенных младенцев [9]. Юнидокс Солютаб® активно применяют при лечении больных вульгарными угрями (в составе комплексной терапии) и папуло-пустулезной формой розацеа [15, 17]. В качестве препарата резерва его используют после укуса кошки или собаки для лечения гнойных осложнений (флегмоны), обусловленных грамотрицательной коккобациллой *Pasteurella multocida* самостоятельно или в сочетании со *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Fusobacterium* spp. и др.

Следует помнить, что тетрациклины противопоказаны при беременности, детям и пациентам с печеночной или почечной недостаточностью, при порфирии и повышенной чувствительности к антибиотикам этой группы [17].

Сульфаниламидные препараты, как самостоятельные, так и в сочетании с триметопримом, который значительно потенцирует их действие, в настоящее время в лечении больных пиодермией применяют редко. Это связано с рядом факторов: появились в значительном количестве устойчивые к ним бактерии, созданы более активные антимикробные препараты с менее выраженным побочным действием, отсутствует клинический эффект у больных с иммунодефицитным состоянием [14, 15, 17].

Продолжающиеся изменения чувствительности микробных популяций к противомикробным препаратам обуславливают необходимость определения спектра чувствительности патогенов перед назначением стартовой антибактериальной терапии. Использование ускоренных и экспресс-методов определения чувствительности инфекционных возбудителей к антибактериальным препаратам позволяет выбрать действенный антибактериальный препарат для назначения стартовой этиотропной терапии. При выполнении этого условия существенно повысится эффективность лечения больных пиодермией и снизится возможность формирования устойчивости патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. ■

Литература

1. Aragüés M., González-Arriba A. Primary cutaneous infections due to *Staphylococcus* and *Streptococcus*. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98 (S1): 4—14.
2. Levi M. I., Suchkov Ju. G., Sliskova V. G. Express-method of choice of the preferable antibiotics of purulent septic infections treatment. *Dezinfekcionnoe delo* 1999; (4): 29—33. [Леви М. И., Сучков Ю. И., Слискова В. Г. Экспресс-метод отбора предпочтительных антибиотиков для лечения больных гнойно-септическими инфекциями. *Дезинфекционное дело* 1999; (4): 29—33.]
3. Mitrokhin S. D., Sutormina T. M., Ritchik L. A., Nonikov V. E., Petrov M. V., Minaev V. I. Antibiotic resistance of nosocomial strains in a multi-field hospital. *Klini Vestn* 1998; (4): 17—19. [Митрохин С. Д., Сутормина Т. М., Ритчик Л. А., Ноников В. Е., Петров М. В., Минаев В. И. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов в многопрофильной больнице. *Клин вестн* 1998; (4): 17—19.]
4. Sidorenko S. V. Clinical significance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Klini farmakol* 2003; (2): 12—17. [Сидоренко С. В. Клиническое значение *Pseudomonas aeruginosa*. *Клин фармакол тер* 2003; (2): 12—17.]
5. Yakovlev S. V., Suvorova M. P. Antibacterial treatment of polyresistant nosocomial infections. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 20 (2): 24—34. [Яковлев С. В., Суворова М. П. Обоснование антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. *Клин фармакол тер* 2011; 20 (2): 24—34.]
6. Empinotti J. C., Uyeda H., Ruaro R. T., Galhardo A. P., Bonatto D. C. Pyodermitis. *An Bras Dermatol* 2012; 87 (2): 277—284.

7. Pkhakadze T. Ya., Okropiridze G. G., Malysheva E. S. Choice of Antibacterial Agents for Prevention and Treatment of Infectious Complications in Traumatologic and Orthopaedic Patients by Microbiologic Monitoring. *Vestn Traumat Orthop* 2009; (4): 73—78. [Пхакадзе Т. Я., Окропиридзе Г. Г., Малышева Э. С. Выбор антибактериальных средств для профилактики и лечения инфекционных осложнений у травматолого-ортопедических больных на основе микробиологического мониторинга. *Вестн травматол ортопед* 2009; (4): 73—78.]
8. Jansen G., Barbosa C., Schulenburg H. Experimental evolution as an efficient tool to dissect adaptive paths to antibiotic resistance. *Drug Resist Updat* 2014. pii: S1368-7646(14)00004-1. doi: 10.1016/j.drug.2014.02.002.
9. Katsambas A. D., Lotti T. M. *European Handbook of Dermatological Treatments*. 2nd Edition. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2003. [Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. Под ред. А. Д. Кацамба, Т. М. Лотти. Пер. с англ. М: МЕДпресс-информ, 2008; 727.]
10. Aldred K. J., Kerns R. J., Osheroff N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry* 2014; 53 (10): 1565—1574.
11. Shanmugam P., Meenakshisundaram J., Jayaraman P. blaKPC gene Detection in Clinical Isolates of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res* 2013; 7 (12): 2736—2738.
12. Belkova Yu. A., Rachina S. A. Modern approaches to antimicrobial stewardship in multi-bed hospitals: international trends and domestic experience. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 21 (2): 34—41. [Белькова Ю. А., Рачина С. А. Современные подходы к оптимизации антибактериальной терапии в многопрофильных стационарах: мировые тенденции и отечественный опыт. *Клин фармакол тер* 2012; 21 (2): 34—41.]
13. Guchev I. A., Sidorenko S. V., Frantsuzov V. N. Rational Antimicrobial Chemotherapy of Skin and Soft Tissue Infections. *Antibiot Chemother* 2003; 48 (10): 25—31. [Гучев И. А., Сидоренко С. В., Французов В. Н. Рациональная антимикробная химиотерапия инфекций кожи и мягких тканей. *Антибиот. Химиотер* 2003; 48 (10): 25—31.]
14. Vinogradova T. V., Krylov A. A., Taits B. M. Antibiotic treatment (modern principles and experience of antibiotic use at the multi-field hospital's units). *Nov SPb Vrach Ved* 2009; (2): 65—71. [Виноградова Т. В., Крылов А. А., Тайц Б. М. Антибиотикотерапия (современные принципы и опыт применения в отделениях многопрофильной больницы). *Нов СПб Врач Вед* 2009; (2): 65—71.]
15. Khaldin A. A. Rational antibiotic therapy in the practice of dermatovenerologist. *Rus med zhurn* 2005; 13 (5): 273—277. [Халдин А. А. Рациональная антибактериальная терапия в практике дерматовенеролога. *Рус мед журн* 2005; 13 (5): 273—277.]
16. Gudkova E. I., Adarchenko A. A., Skorokhod G. A., Lastochkina T. M. Express-methods for the detection of antibiotic susceptibility and antibiotic resistance of microorganisms. *Zdravookhranenie* 2006; 5: 22—24. [Гудкова Е. И., Адарченко А. А., Скороход Г. А., Ласточкина Т. М. Ускоренные и экспресс-методы определения чувствительности-устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. *Здравоохранение* 2006; 5: 22—24.]
17. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. М: ЮБМ Медика Рус 2013: 1640.
18. Sinopal'nikov A. I., Andreeva I. V., Stetsuyk O. U. The Safety of macrolide antibiotics: critical analysis. *Clin Med* 2012; 90 (3): 23—30. [Синопальников А. И., Андреева И. В., Стецюк О. У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клин мед* 2012; 90 (3): 23—30.]
19. Yakovlev S. V. Fluoroquinolones: an overview of antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical indications and adverse effects. *Klin Vestn* 1996; 4: 22—26. [Яковлев С. В. Фторхинолоны: обзор антимикробного действия, фармакокинетических свойств, клинического применения и побочных эффектов. *Клин вестн* 1996; 4: 22—26.]
20. Parsad D., Pandhi R., Dogras S. A guide to selection and appropriate use of macrolides in skin infection. *Am J Clin Dermatol* 2003; (4): 389—397.
21. Volkova E. N., Butov Yu. S. Josamycin in chronic pyoderma treatment. *Ros Zhurn Kozh Ven Bol* 2000; (5): 23—25. [Волкова Е. Н., Бутов Ю. С. Джозамицин в терапии гнойничковых заболеваний кожи. *Рус журн кож вен бол* 2000; (5): 23—25.]
22. Khamaganova I. V. Pyoderma treatment in children with Wilprafen (Josamycin). *Ros vestn Perinatol i Pediatr* 2001; 46 (3): 55—56. [Хамаганова И. В. Лечение вильпрафеном (джозамицином) пиодермитов у детей. *Рус вестн перинатол и педиатр* 2001; 46 (3): 55—56.]
23. Padejskaya E. N. Fluoroquinolone antimicrobials: toxicity, safety, adverse reactions, contraindications. *Rus Med Zhurn* 1999; 7 (10): 470—476. [Падейская Е. Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов: токсичность, безопасность, побочные реакции, противопоказания. *Рус мед журн* 1999; 7 (10): 470—476.]
24. Padejskaya E. N., Yakovlev V. P. Fluoroquinolone antimicrobials in clinical practice. М: Lagota 1998. [Падейская Е. Н., Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Лагота, 1998.]

об авторах:

Михеев Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ПО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова Минздрава России

Е. В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ПО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова Минздрава России

А. М. Савичева — профессор, доктор медицинских наук, зав. лабораторией микробиологии ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Статьи, опубликованные в журнале «Вестник дерматологии и венерологии» в 2016 году

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

О.А. КАРПОВА

Ресурсы и организация оказания специализированной медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология» в филиале ОАО «РЖД» Западно-Сибирская железная дорога (ЗСЖД) 5, 14

А.А. КУБАНОВА, А.А. КУБАНОВ, Л.Е. МЕЛЕХИНА,
Е.В. БОГДАНОВА

Организация оказания медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, 2013—2015 гг. 3, 12

А.А. МАРТЫНОВ, Н.Н. СТАДЧЕНКО, А.В. ВЛАСОВА

О новой модели финансирования и обеспечения качества дерматовенерологической помощи 6, 10

А.В. ЧЕЧЕТКИН, В.В. ДАНИЛЬЧЕНКО, В.Н. ЧЕБОТКЕВИЧ,
А.Д. КАСЬЯНОВ, А.Б. МАКЕЕВ, В.Е. СОЛДАТЕНКОВ
Профилактика трансфузионного сифилиса 1, 11

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

JAMES Q. DEL ROSSO

Розацеа кожи: патогенез, клинические проявления, современные рекомендации по тактике ведения пациентов 2, 21

JAMES Q. DEL ROSSO

Cutaneous rosacea: a thorough overview of pathogenesis, clinical presentations, and current recommendations on management 2, 32

О.В. АНТОНОВА, П.Н. ТРОФИМОВ, В.Р. ХАЙРУТДИНОВ,
И.Э. БЕЛОУСОВА, А.В. САМЦОВ

Современные представления о дендритных клетках кожи 1, 17

И.А. ГОРЛАНОВ, Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ, Л.М. ЛЕЙНА,
И.Р. МИЛЯВСКАЯ

Заболевания кожи, ассоциированные с ожирением 6, 20

Т.В. КРАСНОСЕЛЬСКИХ, Е.В. СОКОЛОВСКИЙ

Стратегии и методологические основы профилактики инфекций, передаваемых половым путем, в субпопуляциях повышенного поведенческого риска заражения 1, 21

А.А. КУБАНОВ, Т.В. АБРАМОВА

Применение клинико-диагностических индексов в оценке тяжести пузырчатки (сравнительный анализ) 3, 36

А.А. КУБАНОВ, А.Э. КАРАМОВА, А.А. ВОРОНЦОВА, П.А. КАЛИНИНА
Фармакотерапия лепры 4, 12

А.А. КУБАНОВА, С.Р. УТЦ, А.А. КУБАНОВ, М.А. ПЕРСАТИ,
Ю.И. СВЕНСКАЯ

Перспективы практического использования наночастиц в дерматологии 2, 15

М.С. РАСИН

Хроническое воспаление, инсулинорезистентность, псориаз — что общего? 5, 20

А.В. РЕЗАЙКИНА, Н.П. ПЕТРОВА, С.В. РОТАНОВ

Современные лабораторные методы определения безопасности парфюмерно-косметической продукции в системе контроля качества в Российской Федерации 2, 41

Н.А. СЛЕСАРЕНКО, С.Р. УТЦ

Роль бактериальной инфекции в патогенезе псориаза 3, 29

В.Р. ХАЙРУТДИНОВ, И.Э. БЕЛОУСОВА, А.В. САМЦОВ

Иммунный патогенез псориаза 4, 20

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.К. БАЛТАБАЕВ, А.Т. ШАКИРОВА, А.М. БАЛТАБАЕВ

Клиническая эффективность препарата L-аргинина и урсодезоксихолевой кислоты в терапии розацеа 6, 34

Е.А. БАХЛЫКОВА, Н.Н. ФИЛИМОНКОВА, Т.Х. ТИМОХИНА,
Н.А. КУРЛОВИЧ

Микробиота кожи у больных вульгарным и пустулезным псориазом 2, 47

И.Ю. ДОРОЖЕНОК, Е.С. СНАРСКАЯ, В.Г. ШЕНБЕРГ

Красный плоский лишай и ассоциированные психосоматические расстройства 4, 27

М.В. ЖУЧКОВ, М.А. ТАРАСОВА, Д.Б. СОНИН

Нодулярные меланомы кожи. Дерматоскопическая диагностика 6, 27

Т.В. КРАСНОСЕЛЬСКИХ, А.В. ШАБОЛТАС, Р.В. СКОЧИЛОВ,
Г.Е. УРАЕВА

Мультидисциплинарная модель профилактики инфекций, передаваемых половым путем, в группе потребителей инъекционных наркотиков 3, 62

А.А. КУБАНОВ, Ю.А. ГАЛЛЯМОВА, О.А. СЕЛЕЗНЕВА
Исследование эффективности комплексной терапии выпадения волос 1, 32

А.В. ПАТРУШЕВ, В.О. ГУТКА, А.В. СУХАРЕВ, А.В. САМЦОВ, Е.И. ЗАВАЛЬСКАЯ
Оценка вегетативных, нейрогуморальных и психоэмоциональных нарушений у больных atopическим дерматитом различной степени тяжести 5, 25

М.А. УФИМЦЕВА, Ю.М. БОЧКАРЕВ, Е.П. ГУРКОВСКАЯ, П.С. ПУХТИНСКАЯ, К.И. НИКОЛАЕВА, О.Д. ЛЕСНАЯ
Остеопороз, вызванный длительным приемом глюкокортикоидов, у больных акантолитической пузырчаткой 3, 56

В.В. ЧИКИН, В.А. СМОЛЪЯННИКОВА, Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ, М.А. НЕФЕДОВА
Оценка интенсивности зуда с помощью визуально-аналоговых шкал у больных atopическим дерматитом на фоне терапии ингибиторами кальциневрина 3, 46

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.Л. БАКУЛЕВ
Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии 5, 32

Г.Л. КАТУНИН, А.Б. РУБЦОВ
Использование стандартных серологических методов исследования крови для диагностики скрытого позднего сифилиса 3, 69

А.А. КУБАНОВ, Ю.А. ГАЛЛЯМОВА, А.С. ГРЕВЦЕВА, Н.В. ГРИБАНОВ
Современные методы диагностики демодекоза 1, 47

А.А. КУБАНОВ, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, Т.В. АБРАМОВА
Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов 6, 43

А.А. КУБАНОВ, А.Э. КАРАМОВА, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, В.В. ЧИКИН, В.В. КОНДРАШОВА
Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза 4, 33

М.Ю. КУЗНЕЦОВА, О.А. ПРИТУЛО, Д.В. ПРОХОРОВ
Влияние природных факторов озера Саки в сочетании с препаратом «Берлитион® 600» (Thioctic acid) на иммунорегуляторные процессы с учетом морфофункциональных изменений кожи у больных бляшечным псориазом 1, 55

О.В. ЛЫСЕНКО, О.Р. ЗИГАНШИН, Л.В. ЛУКЪЯНЧИКОВА
Особенности клиники и инструментальной диагностики инфекционной экземы 2, 59

О.В. ЛЫСЕНКО, О.Р. ЗИГАНШИН, С.Ю. ШЕВЧЕНКО
Папилломавирусная инфекция у семейных пар. К обсуждению вопроса 4, 42

К.И. НИКОЛАЕВА, М.А. УФИМЦЕВА, Т.А. СЫРНЕВА
Организация первичной профилактики инфекций, передаваемых половым путем, среди детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, в условиях детских социальных учреждений 4, 39

Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ
Атопический дерматит у детей. Современный алгоритм лечения и контроля над заболеванием 2, 65

Е.С. СНАРСКАЯ, С.Б. ТКАЧЕНКО, Е.В. КУЗНЕЦОВА, А.С. АЛЛЕНОВА
Возможности конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в неинвазивной диагностике развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи в процессе прогрессирования дерматогелиоза 3, 75

Н.В. СОРОКИНА, М.М. ТЛИШ
Ультратонотерапия в комплексном лечении ограниченной склеродермии 2, 55

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

А.Л. БАКУЛЕВ, Е.М. ГАЛКИНА, А.В. КАРАКАЕВА, М.В. ЛИТВИНЕНКО
Случай локализованной буллезной склеродермии 3, 97

Е.Н. ЕФАНОВА, Е.Л. САВЕНКО, Ю.Э. РУСАК, Л.Л. ФЕДИВ
Случай анкилостомидоза в практике врача-дерматовенеролога 1, 69

М.В. ЖУЧКОВ, Ю.С. БЫЧКОВА, М.А. ТАРАСОВА
Фолликулярный гиперкератоз кожи лица у больного базально-клеточной карциномой 5, 39

Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ, Ю.С. ЕГОРОВА, И.Н. ЧУПРОВ, А.В. ФЕДОРЧЕНКО, Г.Л. МАРЬЕХА, М.Н. ФОМЕНКО, Я.Ю. ГУРКОВСКАЯ, С.И. ПАРХОМЕНКО, Е.А. ТИМОЩУК, Л.И. КОЗЛОВА, А.А. СЫДИКОВ
Плоскоклеточный рак полового члена у больного ранним нейросифилисом 6, 61

А.Э. КАРАМОВА, В.В. ЧИКИН, В.И. АЛЬБАНОВА, В.А. СМОЛЪЯННИКОВА, М.А. НЕФЕДОВА, Е.С. МОНЧАКОВСКАЯ
Плоскоклеточный рак кожи, развившийся у больной рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом 3, 83

Ю.В. КАРАЧЕВА, Т.Н. ГУЗЕЙ, Т.А. ЯКОВЛЕВА, А.Н. СМЫКОВА, Ю.Ю. ВИННИК
Базально-клеточный рак на фоне невуса сальных желез: клиническая картина и дифференциальная диагностика 5, 51

А.В. КОЗЛОВА, В.М. КАЗАКОВ, Л.Н. КОХ, Т.Г. РУКША
Описание клинического случая кожной плеоморфной
рабдомиосаркомы 2, 71

С.В. КОШКИН, Т.В. ЧЕРМНЫХ, А.Л. ЕВСЕЕВА, В.В. РЯБОВА,
А.Н. РЯБОВ
Ламеллярный врожденный ихтиоз 5, 44

С.В. КОШКИН, Т.В. ЧЕРМНЫХ, О.С. КОВРОВА, Н.Ю. РЯБОВ
Псориазиформный сифилид — наблюдение из практики 3, 90

А.А. КУБАНОВ, А.Э. КАРАМОВА, В.Г. СЕМЕНОВА,
В.А. СМОЛЬЯННИКОВА, М.А. НЕФЕДОВА
Рецидив лепры, развившийся после прекращения
противолепрозной терапии 6, 66

В.В. ОНИПЧЕНКО, И.Г. СЕРГЕЕВА, Ю.М. КРИНИЦЫНА,
А.А. КОНДРАШОВА, В.В. ПАХОМОВА, Н.В. ХИСМАТУЛИНА
Антицитокиновая терапия пациента с псориазическим
артритом 4, 54

Е.В. ПАВЛОВА, И.В. УЛИТИНА, Ю.Э. РУСАК, Е.Н. ЕФАНОВА,
Е.Н. ИВАННИКОВА
Случай узловой формы мастоцитоза 2, 76

Е.В. СОКОЛОВСКИЙ, Г.Н. МИХЕЕВ, Е.И. ДЕМИДОВА
Актинический ретикулоид. Диагностика 6, 57

Е.В. СОКОЛОВСКИЙ, Г.Н. МИХЕЕВ, П.А. РЕЗЦОВА
Редкие проявления фолликулярного красного плоского
лишая, возникшие в процессе его эволюции 1, 63

М.Г. ХАРЧИЛАВА, Э.А. АТАЯН, Н.А. БЕНЕДИК,
В.Р. ХАЙРУТДИНОВ, И.Э. БЕЛОУСОВА, А.В. САМЦОВ
Диссеминированная индуцированная псевдолимфома
АКДС вакциной 4, 49

ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

М.Л. АБДУХАЛИКОВА, И.О. МАЛОВА
Морфометрическая оценка эффективности терапии акне
системным изотретиноином в форме LIDOSE 1, 99

В.П. АДАСКЕВИЧ, В.В. САПРЫКОВА, М.В. АДАСКЕВИЧ
Терапия эритематозно-телеангиэктатического подтипа
розацеа: анализ эффективности местного использования
препаратов, обогащенных флавоноидами 1, 73

Е.Р. АРАВИЙСКАЯ, Е.В. СОКОЛОВСКИЙ
Микробиом: новая эра в изучении здоровой
и патологически измененной кожи 3, 102

А.Л. БАКУЛЕВ
Селективное внутриклеточное ингибирование сигнальных
путей — новое направление системной терапии больных
псориазом 5, 55

А.Л. БАКУЛЕВ, С.С. КРАВЧЕНЯ, И.А. ИГОНИНА, С.Р. УТЦ
Применение клобетазола пропионата в форме
шампуня у больных псориазом с локализацией
на волосистой части головы 3, 110

Е.А. БАХЛЫКОВА, Н.Н. ФИЛИМОНКОВА, С.Л. МАТУСЕВИЧ
Системная терапия у больных с тяжелым течением
розацеа 4, 68

В.В. ВУСТИНА, Н.Е. ГРИГОРИАДИ, Т.В. КОРОТАЕВА
Эффективность комбинированной терапии
этанерцептом и метотрексатом у пациентки
с эритродермической формой псориаза
и с псориазическим артритом после предшествующей
неэффективности двух ингибиторов ФНО- α .
Клиническое наблюдение 6, 94

В.В. ГЛАДЬКО, С.А. МАСЮКОВА, И.В. ИЛЬИНА,
Э.Г. САНАКОЕВА,
Е.В. ГОРБАКОВА, С.С. ЗЕМЛЯКОВА
Комплексная терапия розацеа препаратами
азелаиновой кислоты 6, 73

Д.К. ДОМБРОВСКАЯ, К.Н. МОНАХОВ
Целесообразность комбинации наружной
антибактериальной терапии и препарата азелаиновой
кислоты в лечении больных акне 5, 79

А.С. ДУХАНИН
рН основы топического лекарственного препарата:
выбор оптимального значения и роль буферной
системы 2, 110

Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ, И.Н. ЧУПРОВ, А.А. СЫДИКОВ,
М.Г. ХВЕДЕЛИДЗЕ, О.Б. ТАТАРСКАЯ
Онихомикоз: особенности наружной терапии 5, 90

Г.М. ЗИНАТУЛИНА, Е.В. ФАЙЗУЛЛИНА, В.Х. ФАЗЫЛОВ,
Д.А. ВАСИЛЬКИН
Особенности иммунного статуса у больных микробной
экземой и рожей: метод терапевтической коррекции 2, 87

Ю.С. КОНДРАТЬЕВА, В.В. КАРХОВА
Опыт применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната
в комплексной терапии стероидчувствительных дерматозов 1, 93

Ю.С. КОНДРАТЬЕВА, О.А. КОКИНА
Опыт использования в дерматологии азелаиновой
кислоты 3, 139

Ю.С. КОНДРАТЬЕВА, О.А. КОКИНА, А.А. ВЕДЛЕР
15 лет применения такролимуса в медицинской практике 5, 63

Л.П. КОТРЕХОВА, А.А. ВАШКЕВИЧ, Е.Н. ЦУРУПА, П.А. РЕЗЦОВА
Раствор и крем нафтифина гидрохлорида в терапии
отрубевидного лишая 2, 103

М.М. КОХАН, Ю.В. КЕНИКСФЕСТ, А.И. ПОЛИЩУК
Обоснованный выбор наружной терапии различных форм акне 2, 81

М.М. КОХАН, А.В. САМЦОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
Е.В. СОКОЛОВСКИЙ
Анализ методов наружной терапии распространенных дерматозов в оказании специализированной медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология» 6, 79

К.Н. МОНАХОВ, Н.А. ХОЛОДИЛОВА
Опыт применения лоратадина у беременных с зудящими дерматозами 3, 123

Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА, Н.Н. МУРАШКИН,
А.И. МАТЕРИКИН, Э.Т. АМБАРЧЯН, Р.В. ЕПИШЕВ
Наружная терапия атопического дерматита в детском возрасте: современные вызовы и ответы 4, 59

Е.В. ОРЛОВ, П.Е. КОННОВ
Место антигистаминных препаратов в лечении хронического актинического дерматита 1, 81

М.Р. РАХМАТУЛИНА, И.А. НЕЧАЕВА, ШАЛВА МАРДИ
Опыт деструктивной терапии аногенитальных бородавок 5, 96

И.Г. СЕРГЕЕВА, Ю.М. КРИНИЦЫНА
Тактика ведения пациентов с тяжелым розацеа 5, 72

Л.В. СИЛИНА, Е.В. ПИСЬМЕННАЯ, М.С. КОЛБИНА
Топические антибиотики в терапии акне 2, 115

Т.В. СОКОЛОВА, Л.А. САФОНОВА
Особенности течения и лечения атопической эритродермии Хилла (случаи из практики) 3, 128

О.Б. ТАМРАЗОВА, М.В. НОВОСЕЛЬЦЕВ
Экзематозные поражения кистей рук 1, 85

М.М. ТЛИШ, М.И. ГЛУЗМИН, М.И. КАРТАШЕВСКАЯ,
Ф.А. ПСАВОК
Атопический дерматит у детей: перспективы применения инновационных средств в наружной терапии 2, 96

М.М. ТЛИШ, Т.Г. КУЗНЕЦОВА, Ф.А. ПСАВОК
Этиологические особенности ониомикоза в Краснодарском крае. Выбор метода системной терапии 5, 84

Н.Н. ФИЛИМОНКОВА, Я.В. КАЩЕЕВА, М.С. КОЛБИНА
Опыт применения такролимуса в комплексной терапии атопического дерматита 3, 117

В.Р. ХАЙРУТДИНОВ, А.В. СТАЦЕНКО, А.В. САМЦОВ
Топические лекарственные формы, используемые в терапии акне 4, 75

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

В.Д. ЕЛЬКИН, Т.Г. СЕДОВА, Е.В. ПЛОТНИКОВА,
Е.А. КОПЫТОВА
К 95-летию основания кафедры дерматовенерологии и 100-летию юбилею Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера 5, 102

Т.В. КРАСНОСЕЛЬСКИХ, Е.В. СОКОЛОВСКИЙ
К 115-летию кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (часть I) 6, 101

З.А. КУЗИНА, О.А. СИДОРЕНКО, Л.А. АНИСИМОВА,
Е.П. ОПРУЖЕНКОВА, В.А. ГРЕБЕННИКОВ, В.Е. ТЕМНИКОВ,
В.В. СТАРОСТЕНКО
К 100-летию клиники и 140-летию основанию кафедры кожных и венерических болезней Ростовского государственного медицинского университета 4, 80

НЕКРОЛОГ

Памяти академика РАН Юрия Константиновича Скрипкина 5, 108

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ

Статьи, опубликованные в журнале «Вестник дерматологии и венерологии» в 2015 году 1, 105

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1, 109

Журнал «Вестник дерматологии и венерологии» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем, в том числе оригинальные клинические исследования, экспериментальные исследования с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам дерматовенерологии, а также описания клинических случаев. Выходит 6 номеров в год (каждые 2 месяца).

1. ПРАВИЛА ПОДАЧИ/ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ПОЛИТИКА

1.1. Статьи следует направлять в электронном виде в редакцию по e-mail: vestnik@cnikvi.ru. Контактный тел. (499) 785-20-96.

1.2. Рукописи принимаются на рассмотрение лишь при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

1.3. Автор, направляя рукопись в редакцию, поручает редакции опубликовать ее в издании. Редакция при использовании рукописи вправе вносить любые изменения в статью, включая изменение названия.

1.4. Автор, направляя рукопись в редакцию, соглашается с тем, что редакции переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала), в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии, рисунки, схемы, таблицы и т. п.; в том числе на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала с рукописью автора в целях ее полного или частичного распространения; на переработку; на доведение до всеобщего сведения.

1.5. Указанные в п. п. 1.3. и 1.4. права автор передает редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т. ч. на территории Российской Федерации.

1.6. Редакция вправе переуступить полученные от автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

1.7. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

1.8. За автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей

в личных, в том числе научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов со ссылкой на основную публикацию.

1.9. Права на рукопись считаются переданными автором редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись публикуется.

1.10. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

1.11. Редакция имеет право направить материалы рукописи экспертам по обсуждаемой в ней теме для независимой экспертизы (рецензирования). Рецензирование рукописей предполагает принцип «двойного слепого рецензирования»: авторы не знают, кто рецензент, а рецензент не знает, кто авторы, включая место их работы или учреждение(я), откуда выходит рукопись. Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены автору(ам) для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа автора(ов) на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению проводить независимое научное редактирование и вносить правки в рукопись или отказать в публикации. Научное редактирование, сокращение и исправление рукописи, изменение дизайна графиков, рисунков и таблиц направлено на приведение материала в соответствие со стандартами журнала. Смысл предоставленной информации при этом изменениям не подлежит.

1.12. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, представленной в рукописи автором(ами).

1.13. Представленные рукописи должны соответствовать руководящим принципам, изложенным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors — ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций», доступных на сайте журнала «Вестник дерматологии и венерологии»: <http://www.vestnik.ru> (раздел «Для авторов»).

1.14. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

2. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ

2.1. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman размером 14 пунктов через 1,5 интервала; ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Обь-

ем оригинальной статьи с учетом списка литературы, графиков, рисунков и таблиц не должен превышать 15 стандартных машинописных страниц (1 страница — 1800 знаков, включая пробелы); описания клинического случая — 6 стандартных страниц; обзоров — 25 страниц.

2.2. Рукопись должна быть организована следующим образом: 1) титульный лист; 2) структурированное резюме и ключевые слова; 3) текст; 4) благодарности (если применимо); 5) список литературы; 6) названия и легенды (там, где необходимо) рисунков, таблиц, схем, фотокопий в порядке их представления в рукописи; 7) рисунки, таблицы, схемы, фотокопии — на отдельных страницах в порядке представления в рукописи. Нумерация страниц должна начинаться с титульного листа.

2.3. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации, а также желательно разрешение на использование. Цифры в таблицах желательно не повторять, а описывать в тексте статьи.

2.4. Рукописи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: Введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования); Материал и методы; Результаты исследования; Обсуждение полученных результатов и Заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторений.

3. ПУБЛИКАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕКОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.

3.2. Статьи, основанные на описании результатов неконтролируемых исследований, будут приниматься к печати только при условии обязательного отражения неконтролируемого дизайна (как ограничения исследования) в разделах Материал и методы и Обсуждение. Кроме того, раздел Заключение не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

4. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

4.1. Исследования должны проводиться в соответствии принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в раз-

деле Материал и методы и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе Материал и методы.

4.2. Пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и защиту (конфиденциальность) персональной информации. Поэтому информация, включающая изображения, имена, инициалы пациентов или номера медицинских документов, не должна быть представлена в материалах исследования. Если данная информация имеет значение для научных целей, необходимо получить письменное информированное согласие пациента (или родителя, опекуна, ближайших родственников, где применимо) на ее опубликование в печатном и электронном виде. При необходимости письменное согласие по запросу должно быть предоставлено в редакцию.

5. АВТОРСТВО

5.1. Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

5.2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение на представление рукописи. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности. Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что: 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте; 2) статья не была ранее опубликована; 3) все авторы читали и одобрили рукопись; 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов; 5) автор(ы) несет(ут) ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

6. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ/ФИНАНСИРОВАНИЕ

6.1. Обязательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) воз-

можных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в том числе корпоративные).

7. СОДЕРЖАНИЕ РУКОПИСИ

7.1. Титульный лист:

7.1.1. Включает название (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения(й), из которого(ых) вышла рукопись, город, страну, почтовый адрес с индексом.

7.1.2. Сведения об авторах, включая имена авторов полностью (фамилия, имя, отчество; ученые степени и звания, должности).

7.1.3. Под заголовком «Автор, ответственный за переписку» дать полное имя, полный почтовый адрес, e-mail; номер телефона автора, с которым будет осуществляться связь.

7.1.4. Рукопись (или сопроводительное письмо) должна быть подписана всеми авторами.

7.1.5. Необходимо также представить информацию о грантах, контрактах и других формах финансовой поддержки; заявление о конфликте интересов (Форма ICMJE для раскрытия потенциальных конфликтов интересов).

7.2. Резюме:

7.2.1. К рукописи необходимо приложить резюме (объем не более 300 слов). Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения(й), из которого(ых) вышла рукопись, и его (их) полный адрес. В заголовке резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств.

7.2.2. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: Цель, Материал и методы, Основные результаты, Заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. Все данные, представленные в резюме, должны отражаться в рукописи.

7.2.3. В конце резюме должны быть представлены 5—6 ключевых слов статьи.

7.2.4. Редакция будет благодарна авторам за предоставление помимо обязательного резюме на русском языке также и английского его перевода.

7.3. Текст:

7.3.1. Текст рукописи оригинальных работ должен быть структурирован на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

7.3.2. Текст рукописи описания клинического случая, обзоров может быть не структурирован, но желательно

включать разделы (тексты) Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

7.3.3. В заголовке работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

7.3.4. Необходимо использовать заголовки и подзаголовки в разделах Материал и методы, Результаты и Обсуждение. Каждая ссылка, рисунок и таблица должны быть пронумерованы и указаны в тексте в порядке упоминания.

7.3.5. Все единицы измерения в рукописи должны быть представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

7.3.6. Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

7.3.7. Ссылки в тексте обозначать (представлять) арабскими цифрами в квадратных скобках.

7.4. Статистика:

7.4.1. Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе Материал и методы должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез. При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

7.5. Благодарности:

7.5.1. Раздел Благодарности или Приложение должен содержать не более 100 слов.

7.6. Ссылки:

7.6.1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

7.6.2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

7.6.3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, авторефераты, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т. п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках — (тезисы).

7.6.4. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в список ВАК.

7.6.5. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>

7.6.6. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

7.6.7. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для ее баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) и обновленному в 2009 г. В отношении информации по рекомендуемым форматам разнообразных типов ссылок авторам следует проконсультироваться на сайте NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>

Ниже приведены примеры оформления ссылок в соответствии с рекомендациями NLM.

Статьи из журналов, разделенных на тома:

- фамилия или фамилии авторов, инициалы; название статьи, точка; название журнала (после названия точка не ставится); год; том, двоеточие; страницы (от и до через тире). Kormeili T., Lowe N.J., Yamauchi P.S. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulatoris and systemic therapies. *British Journal of Dermatology* 2004; 151: 3—15.

Статьи из журналов, разделенные на номера:

- фамилия или фамилии авторов, инициалы; название статьи, точка; название журнала (после названия точка не ставится); год; номер выпуска в круглых скобках; двоеточие; страницы (от и до через тире). Кубанова А.А., Панова О.С., Мартынов А.А. Организационно-правовые аспекты врачебной косметологии и эстетической медицины. *Вестник дерматологии и венерологии* 2008; (2): 15—22.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

- Kubanova A.A., Frigo N.V., Rotanov S.V. et al. Modern approaches and prospects of development of laboratory diagnostics for sexually transmitted infections. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2011; (5): 54—63. [Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Современные направления и перспективы развития лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем. *Вестник дерматологии и венерологии* 2011; (5): 54—63.]

Книги:

- фамилия или фамилии авторов, инициалы; название книги (полностью раскрывая все слова), точка; номер повторного издания, точка; место издания (город), двоеточие; издательство, точка с запятой; год издания. Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. Москва: Медицинская книга; 2004.

Глава в книге

- фамилия или фамилии авторов, инициалы; название главы (полностью раскрывая все слова), точка; «В» или “In”, двоеточие, название книги, номер повторного издания, точка; место издания (город), двоеточие; издательство, точка с запятой; год издания, точка, страницы после с. или р. (от и до через тире) Кубанова А.А., Ковалык В.П. Гонорея. В: Клиническая дерматовенерология: в 2 т. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. I. с. 403—435.

В ссылке на главу в книге сначала следует указывать авторов соответствующей главы, затем название главы. Далее следует указать «В кн.:» или “In:”, потом редакторов (титовых авторов) книги, ее название, номер издания, издательство, город выпуска, год и страницы, относящиеся к соответствующей главе. Обратите внимание на пунктуацию. Нет никаких кавычек. В российских источниках города издания Москва и Санкт-Петербург могут обозначаться коротко буквами М и СПб соответственно.

7.7. Графики, схемы, рисунки:

7.7.1. Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в программах MS Excel, Adobe Illustrator, Corel Draw или MS PowerPoint. Графики, схемы и рисунки должны быть размещены на отдельных страницах, пронумерованы в порядке упоминания в тексте, иметь название и при необходимости примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заполнений). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. Не разрешается использовать 3-D модели для гистограммы. В тексте ста-

тьи следует обозначать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

7.7.2. Фотографии должны быть в электронном виде с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Место обрезки на микрофотографии должно показывать только основные поля. Необходимо указать особенности стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

7.7.3. Надписи на рисунках и фотографиях должны быть достаточного размера, чтобы быть разборчивыми после сжатия для публикации. Оптимальный размер 12 пунктов.

7.7.4. Все используемые сокращения должны быть определены или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды. Все используемые символы (стрелки, окружности и т. п.) должны быть объяснены.

7.7.5. Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

7.8. Таблицы:

7.8.1. Таблицы должны быть напечатаны через двойной интервал, иметь номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не должны дублироваться в тексте или рисунке. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me ; Mo ; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. При необходимости приводятся пояснительные примечания ниже таблицы.

7.8.2. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, †† и т. д.

7.8.3. Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.