

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА
И АКТИВНОГО ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА



Отесла

АПРЕМИЛАСТ ТАБЛЕТКИ

**БЕРЕЖНО
ВОЗВРАЩАЕТ
РАДОСТЬ ЖИЗНИ**



Российское общество
дерматовенерологов и косметологов

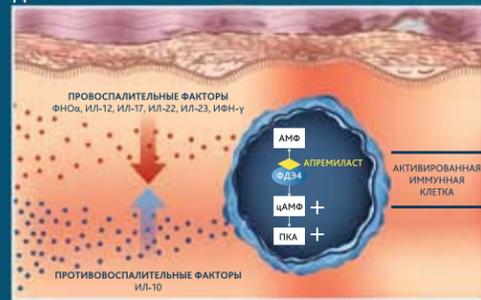
ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ № 4/2017

- ◆ **ЭФФЕКТИВЕН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА** 1-4
- ◆ **БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ** 4-5
- ◆ **НЕ ТРЕБУЕТСЯ СПЕЦИАЛЬНЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ** 4-5

ДЕЙСТВИЕ АПРЕМИЛАСТА



АМФ – аденозинмонофосфат, цАМФ – циклический АМФ, PKA – протеинкиназа А, ФДЭ4 – фосфодиэстераза 4

1 Отесла ПЕРВЫЙ
ИНГИБИТОР
ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА И
ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Отесла, ингибируя ФДЭ4, увеличивает уровень цАМФ, что ведет к подавлению воспалительного процесса за счет воздействия на про- и противовоспалительные факторы

Регистрационный номер: ЛП-003829 от 08.09.2016

Торговое название: Отесла
Международное непатентованное название: апремиласт
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты

ПОКАЗАНИЯ
Псориаз и псориатический артрит. Лечение активного псориатического артрита (ПАА) у взрослых в монотерапии или в комбинации с противоревматическими болезнью-модифицирующими средствами (БМДС) при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БМДС.

Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости другой базисной противовоспалительной терапии, включая: циклоспориин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетовым-А облучением (ПУВА).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
– Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата;
– Беременность;
– Детский возраст до 18 лет (недостаточно клинические данные).

С осторожностью
– У пациентов с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, с врожденной недостаточностью лактазы или с нарушениями всасывания глюкозы-галактозы (препарат содержит лактозу);
– У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы», «Особые указания»);
– У пациентов с недостаточной массой тела (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Женщины, способные к деторождению. До начала лечения

необходимо исключить беременность. Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективный метод контрацепции во время терапии.

Беременность. Данные о применении апремиласта у беременных женщин ограничены. Апремиласт противопоказан при беременности. У мышей и обезьян его эффекты заключаются в эмбриофетальных потерях, снижении веса плода и задержке оксификации у мышей при дозах выше, чем максимальные дозы для человека. Если воздействие составляет 1/3 от уровня клинической экспозиции, то негативное действие не развивается (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Период грудного вскармливания. Апремиласт обнаруживался в молоке мышей (см. раздел «Фармакологические свойства»). Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании, то апремиласт не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность. Данные о влиянии на фертильность у человека отсутствуют. В экспериментах на мышах не обнаружено нежелательного влияния на фертильность самок при экспозиции апремиласта в 3 раза выше клинической, а у самок – при экспозиции, сравнимой с клинической. Данные по неклиническому изучению фертильности представлены в разделе «Фармакологические свойства».

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Для приема внутрь. Лечение препаратом Отесла может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориатического артрита. Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи.

ДОЗЫ
Рекомендуемая доза препарата Отесла – 30 мг внутрь 2 раза в день, утром и вечером, с интервалом примерно 12 часов. Требуется начальное титрование дозы, как показано в Таблице 1. После первоначального титрования повторного титрования не требуется.

Таблица 1. Схема титрования дозы

ДЕНЬ 1		ДЕНЬ 2		ДЕНЬ 3		ДЕНЬ 4		ДЕНЬ 5		ДЕНЬ 6 И ДАЛЕЕ	
УТРО	ВЕЧЕР	УТРО	ВЕЧЕР								
10мг		10мг	10мг	10мг	20мг	20мг	20мг	20мг	30мг	30мг	30мг

ми (НПР) в ходе клинических исследований. Фаза были нарушениями со стороны ЖКТ – диарея (15,7 %) и тошнота (13,9 %). В основном эти нарушения были легкой или средней степени тяжести и только 0,3 % от каждой из этих НПР были расценены как тяжелые. Эти НПР возникали преимущественно в первые 2 недели лечения и обычно исчезали через 4 недели. Другими частыми НПР были инфекции верхних дыхательных путей (8,4 %), головная боль (7,9%) и головная боль напряжения (7,2%). В целом, большинство НПР были легкой или средней степени тяжести. Реакции гиперчувствительности редко регистрировали в ходе клинических исследований апремиласта. НПР зарегистрированы в ходе клинических исследований апремиласта при псориатическом артрите (1945 пациентов) и псориазе (1184 пациента). Инфекционные и паразитарные заболевания: бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита. Нарушения психики: бессонница. Нарушения со стороны нервной системы: мигрень, головная боль напряжения, головная боль. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, диспепсия, частый стул, боль в верхних отделах живота, болезнь гастроэзофагеального рефлюкса. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боль в спине. Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость. Лабораторные и инструментальные данные: снижение массы тела.

ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ
Апремиласт изучали на здоровых добровольцах в максимальной

¹ Papp K, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49. ² Paul C, et al. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1387-99. ³ Kavanaugh A, et al. ACR 2015. Abstract number 2843. *Инструкция по медицинскому применению препарата Отесла.

⁴ Mease P, et al. ACR 2015. Abstract number 2840.



№ 4
2017





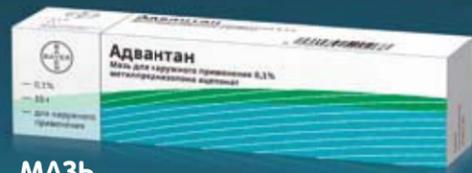
Адвантан

0,1 % метилпреднизолона ацепонат

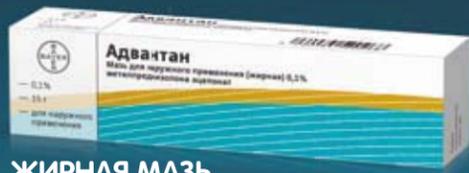


- Оказывает заметный эффект уже к 3 дню лечения¹
- Обладает высоким профилем безопасности²
- Правильный выбор формы ускоряет выздоровление³
- Применяется 1 раз в сутки

Быстро* облегчает зуд и воспаление при дерматитах и экземе¹



МАЗЬ
Подострый / хронический процесс



ЖИРНАЯ МАЗЬ
Длительный хронический процесс



ЭМУЛЬСИЯ
Острый процесс с мокнутием



КРЕМ
Острый / подострый процесс без мокнутия

Адвантан*, Мазь/мазь жирная/крем для наружного применения/эмульсия для наружного применения. **МНН или группировочное название:** метилпреднизолона ацепонат. **Показания к применению:** воспалительные заболевания кожи: атопический дерматит, нейродермит, детская экзема; истинная экзема; микробная экзема; профессиональная экзема; простой контактный дерматит; аллергический (контактный) дерматит; дисгидротическая экзема. Для эмульсии – себорейный дерматит/экзема; фотодерматит, солнечный ожог. **Способ применения и дозы:** наносят 1 раз в сутки на пораженные участки кожи, взрослым и детям с 4-х месячного возраста. Мазь/мазь жирная/крем для наружного применения - не рекомендуется использовать более 12 недель для взрослых и 4 недель для детей. Эмульсию - 1 раз в сутки (для лечения солнечных ожогов 1-2 раза в день); курс лечения не должен превышать 2 недели. При подостром и остром воспалении без выраженного мокнутия (на гладкой коже и на коже волосистой части головы, в том числе, на коже, склонной к жирности) рекомендуется использовать в форме крема. При сухости кожных покровов необходимо использовать формы с высоким содержанием жира (мазь или жирная мазь). При хронических воспалительных кожных процессах при очень сухой коже рекомендуется использовать в форме жирной мази, обеспечивающей выраженное лечебное воздействие при значительной лихенификации и инфильтрации. **Противопоказания:** туберкулезный или сифилитический процессы в области нанесения препарата; вирусные заболевания (например, ветряная оспа, опоясывающий лишай); розацеа, периоральный дерматит; детский возраст до 4-х

месяцев; участки кожи с проявлениями реакции на вакцинацию; гиперчувствительность к компонентам препарата. **Беременность и лактация:** следует взвешивать потенциальный риск для плода и ожидаемую пользу лечения для матери, не рекомендуется длительное применение препарата на обширных поверхностях кожи. Кормящим матерям не наносить препарат на молочные железы. **Побочное действие:** очень редко местные реакции - зуд, жжение, эритема, образование везикулезной сыпи. При длительном применении (более 4-х недель) и/или на обширных участках (10 % и более поверхности тела) могут возникнуть: атрофия кожи, телеангиэктазии, стрии, акнеформные изменения кожи, системные эффекты, обусловленные абсорбцией кортикостероида. Редко - фолликулит, гипертрихоз, периоральный дерматит, депигментация кожи, аллергические реакции. **Особые указания:** при проявлении атрофии следует отменить. При бактериальных осложнениях и/или дерматомикозах в дополнение необходимо проводить специфическое антибактериальное или антимикотическое лечение. При применении больших доз, очень длительном применении окклюзионных повязок и нанесении на кожу вокруг глаз может развиваться глаукома. **Рег. номер крем:** П N013563/01, **мазь для наружного применения (жирная):** П N13563/04, **инструкция по применению** от 01.06.2017. **Рег. номер эмульсия:** П N013563/02, **инструкция по применению** от 11.05.2017. **Рег. номер мазь:** П N013563/03, **инструкция по применению** от 27.05.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00. Факс: 8 (495) 231-12-02.

*По данным эксперимента у 16 добровольцев среднее время уменьшения зуда (определяемое как снижение на 30% от исходной оценки по ВАШ) составило 1,0 день. Curto L., Camero L., Lopez-Aventin D., Traveria G., Roura G., Giménez-Arnau AM. Fast itch relief in an experimental model for methylprednisolone aceponate topical corticosteroid activity, based on allergic contact eczema to nickel sulphate. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2014; Oct;28(10):1356-62.

1. По данным исследования 558 детей с атопическим дерматитом или другими воспалительными дерматозами заметное улучшение симптомов (эритема, инфильтрация, мокнутие / образование корок, зуд и жжение) наблюдалось у более чем 65% пациентов в первые 3 дня терапии. Niederer R.-P., Zaumseil Advantan® Milk/Cream/Ointment in Children with Atopic Eczema and other Dermatoses - An Observational Study in 558 Children. Akt Dermatol 2004; 30(6): 200-203.

2. При применении различных форм препарата Адвантан у пациентов с контактным дерматитом (n = 755) в возрасте от 10 до 79 лет в течении 5-17 дней побочных эффектов не было зарегистрировано. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. и группа исследователей. Результаты всероссийского многоцентрового открытого наблюдательного исследования "Аккорд" по определению эффективности, безопасности и переносимости различных форм адвантана при лечении больных контактными дерматитами // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. № 4.-С.72-79.

3. Клеменова И.А., Есенин С.А. Эволюция применения глюкокортикостероидных препаратов для местного лечения в дерматологической практике // Клиническая дерматология и венерология. - 2011. - №5. - с.46-50.

Для специалистов L.RU.MKTCC.02.2017.1.639

Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов*



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина**
- Сокращение суточной и курсовой доз**
- Снижение зависимости от приема с пищей***

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.
Тел.: +7 (499) 143 33 71.

www.jadran.ru

*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012; 26: 1: 1-29.

**Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолджи С.А.

*** Отчет от производителя СМБ Технолджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

№ 4, 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 4 670 экз.

Отпечатано в типографии ОАО ПКПП.

Индекс для подписчиков — 72082.

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)
	Сабилов У. Ю. (Узбекистан)

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),
в базу данных Russian Science Citation Index на платформе Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science

VESTNIK

DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

№ 4, 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: 4,670 copies

Printed by the PKPP.

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

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)

Okhlopkov 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)

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), in the database of the Russian science citation index on Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
<p>ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ</p> <hr/> <p>А. А. КУБАНОВА, А. А. КУБАНОВ, Л. Е. МЕЛЕХИНА, Е. В. БОГДАНОВА Результаты деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля, достигнутые в 2016 г.</p>	<p>ORGANIZATION OF HEALTH CARE AND EPIDEMIOLOGY</p> <hr/> <p>A. A. KUBANOVA, A. A. KUBANOV, L. E. MELEKHINA, E. V. BOGDANOVA Results of work of dermatovenereologic healthcare organizations in 2016</p>
<p>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</p> <hr/> <p>А. А. КУБАНОВ, А. Э. КАРАМОВА, В. И. АЛЬБАНОВА, В. В. ЧИКИН, Е. С. МОНЧАКОВСКАЯ Врожденный буллезный эпидермолиз: особенности регенерации эпидермиса и методы терапии</p>	<p>LITERATURE REVIEW</p> <hr/> <p>A. A. KUBANOV, A. E. KARAMOVA, V. I. AL'BANOVA, V. V. CHIKIN, E. S. MONCHAKOVSKAYA Congenital epidermolysis bullosa: peculiarities of epidermis regeneration and methods of treatment</p>
<p>НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</p> <hr/> <p>В. А. ОХЛОПКОВ, С. В. СКАЛЬСКИЙ, Т. Ф. СОКОЛОВА Эффективность крема, содержащего верапамила гидрохлорид, в терапии рубцов в эксперименте</p>	<p>SCIENTTIFIC RESEARCHES</p> <hr/> <p>V. A. OKHLOPKOV, S. V. SKALSKY, T. F. SOKOLOVA Efficacy of verapamil-containing cream in development of pathological (hypertrophic and keloid) skin scars</p>
<p>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</p> <hr/> <p>И. Ф. РИТИНЯ, С. А. РУБИНС, А. Я. РУБИНС Опыт удаления доброкачественных новообразований кожи в шейно-лицевой области методом плазменной абляции</p>	<p>GUIDELINES FOR PRACTITIONERS</p> <hr/> <p>I. F. RITINA, S. A. RUBINS, A. Y. RUBINS Experience of removing benign neoplasms of skin in cervicofacial area using the method of plasma ablation</p>
<p>С. В. КЛЮЧАРЕВА, И. В. ПОНОМАРЕВ, Ю. Н. АНДРУСЕНКО Венозная эктазия красной каймы губ: терапия лазером на парах меди</p>	<p>S. V. KLYUCHAREVA, I. V. PONOMAREV, YU. N. ANDRUSENKO Venous ectasia of the vermilion border: copper vapor laser treatment</p>
<p>НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ</p> <hr/> <p>В. Д. ЕЛЬКИН, Т. Г. СЕДОВА, Е. В. ПЛОТНИКОВА, И. Д. КУЗНЕЦОВ, М. Ю. НОВОСЕЛОВА Диффузная нормолипидемическая плоская ксантома, ассоциированная с гипохромной анемией. Описание случая</p>	<p>CLINICAL CASES</p> <hr/> <p>V. D. ELKIN, T. G. SEDOVA, E. V. PLOTNIKOVA, I. D. KUZNETSOV, M. U. NOVOSELOVA Diffusion normolipidemic flat xanthoma, associated with hypochromic anemia. Description of the cases</p>
<p>М. М. ТЛИШ, Е. Б. ПОПОВСКАЯ, Н. Л. СЫЧЕВА, Н. В. СОРОКИНА, Ф. А. ПСАВОК Сочетанная патология: клинические наблюдения</p>	<p>M. M. TLISH, E. B. POPOVSKAYA, N. L. SYCHEVA, N. V. SOROKINA, F. A. PSAVOK Associated pathology: clinical observation</p>
<p>ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ</p> <hr/> <p>Л. С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА, Н. Н. МУРАШКИН, Э. Т. АМБАРЧЯН, А. И. МАТЕРИКИН Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть I)</p>	<p>DRUG TREATMENT IN DERMATOVENEROLOGY</p> <hr/> <p>L. S. NAMAZOVA-BARANOVA, N. N. MURASHKIN, E. T. AMBARCHYAN, A. I. MATERIKIN System therapy of psoriasis in children (part I)</p>
<p>А. В. КУДРЯВЦЕВА Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при атопическом дерматите</p>	<p>A. V. KUDRYAVTSEVA Breach of skin barrier as a leading factor in the formation of local inflammatory process in atopic dermatitis</p>
<p>М. М. ТЛИШ, М. Е. ШАВИЛОВА Изотретиноин в терапии акне</p>	<p>M. M. TLISH, M. E. SHAVILOVA Isotretinoine in acne therapy</p>



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2018 года

в каталоге агентства
«Роспечать»

«Газеты. Журналы»

во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки

72082

ЯХРОМА-МЕД

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ЛАЗЕРНЫЙ АППАРАТ

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

- НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ
- СОСУДИСТЫЕ ДЕФЕКТЫ
- ПИГМЕНТНЫЕ ПЯТНА
- ВЫРАВНИВАНИЕ РУБЦОВ
- ЛЕЧЕНИЕ УГРЕВОЙ СЫПИ
- ФОТООМОЛОЖЕНИЕ

ДЛИНА ВОЛНЫ
578 НМ, 511 НМ



УЧРЕЖДЕНИЕ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
**Физический
институт
имени
П.Н. Лебедева**
Ф И А Н

Россия, Москва, 119991,
Ленинский проспект, 53
Физический институт
им. П.Н. Лебедева
8 (495) 851-06-09,
www.yachroma.com

КСОЛАР, ИЗМЕНЯЮЩИЙ ЖИЗНЬ ПАЦИЕНТОВ^{1,2}

71% снижение тяжести зуда
74% уменьшение числа волдырей
78% улучшение показателя качества жизни³



 NOVARTIS


омализумаб

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР / XOLAIR®

Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** Атопическая бронхиальная астма: В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Хроническая идиопатическая крапивница: Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предосторожности.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, остро бронхоэктазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или болезнями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития паразитарных болезней, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочное действие.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие *хроническая идиопатическая крапивница.

серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции (наличие анафилактических реакций в анамнезе может быть фактором риска), включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: головная боль. Часто: гипертермия (очень часто - у детей 6-12 лет с атопической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в эпигастрии (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, синусит, боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. Нечасто: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные болезни, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алопеция, отечность суставов. Новartis Фарма AG, Швейцария. LSP-000082 -29.05.2007

1. С хронической спонтанной/идиопатической крапивницей.
2. Адаптировано из Maurer et al. N Engl J Med. 2013;368:924-35.
3. DLQI (Dermatological Life Quality Index) – Дерматологический индекс качества жизни.

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

776632 XOL/AA/07.2017/5000

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

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	150 000 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	35 000 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».



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»

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

Мероприятия, состоявшиеся 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

Планируемые мероприятия

- 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

- Москва, 20–21 октября 2017 г.

Школа молодых специалистов

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

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

- Казань, 16–17 ноября 2017 г.

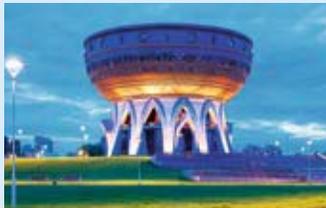
VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа, заседание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии

- Калининград, 1 декабря 2017 г.

VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа

- Москва, 8–9 декабря 2017 г.

Школа молодых специалистов



Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДВК в 2018 году

- VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.
Краснодар, 29–30 марта 2018 г.
- VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области.
Самара, 20 апреля 2018 г.
- XVIII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов.
Москва, 15–18 мая 2018 г.
- Пятая межрегиональная научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».
Саратов, 31 мая – 1 июня 2018 г.
- II Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.
Ярославль, 8 июня 2018 г.
- VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа.
Псков, 7 сентября 2018 г.
- IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма.
Севастополь, 28 сентября 2018 г.
- VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.
Новосибирск, 11–12 октября 2018 г.
- XII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».
Санкт-Петербург, 25–27 октября 2018 г.
- VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.
Казань, 15–16 ноября 2018 г.



WWW.COSMOPRESS.RU
 Тел. (495) 228-70-71/72/74
 ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ 8-800-200-8500

подпишись

**НА ВЕДУЩИЕ ЖУРНАЛЫ
 ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
 ИНДУСТРИИ КРАСОТЫ!**



СКИДКА 10% ДЛЯ ВЛАДЕЛЬЦЕВ КАРТЫ КЛУБА ПОДПИСЧИКОВ

ВСЕМ ЧИТАТЕЛЯМ,
 оформившим
 годовую подписку
 на печатную версию
 любого журнала –

**БЕСПЛАТНОЕ
 ПОСЕЩЕНИЕ
 ВЫСТАВОК**

InterCHARM
 и INTERCHARM
 professional
 (по карте клуба)



ПЕЧАТНЫЙ
 И ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ФОРМАТ



**«ЭСТЕТИЧЕСКАЯ
 МЕДИЦИНА»**

научно-практический
 журнал для широкого
 круга специалистов
 эстетической
 медицины

ПОДПИСАТЬСЯ
 НА ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ВАРИАНТ



ПОДПИСКА НА ГОД:

Электронный вариант 1400 руб.
 Печатный вариант 2600 руб.
 Электронный + печатный вариант 3100 руб.



ПЕЧАТНЫЙ
 И ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ФОРМАТ



**LES NOUVELLES
 ESTHETIQUES
 (НОВОСТИ ЭСТЕТИКИ)**

ведущий
 российский журнал
 для профессионалов
 в области косметологии
 и прикладной эстетики

ПОДПИСКА НА ГОД:

Электронный вариант 1350 руб.
 Печатный вариант 2700 руб.
 Электронный + печатный вариант 3000 руб.

ПОДПИСАТЬСЯ
 НА ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ВАРИАНТ



*Информация
 к действию!*



ПЕЧАТНЫЙ
 И ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ФОРМАТ



**«НОГТЕВОЙ
 СЕРВИС»**

журнал для мастеров маникюра,
 эстетического и медицинского педикюра,
 владельцев ногтевых студий и всех,
 интересующихся новинками ногтевой
 индустрии

ПОДПИСАТЬСЯ
 НА ЭЛЕКТРОННЫЙ
 ВАРИАНТ



ПОДПИСКА НА ГОД:

Электронный вариант 500 руб.
 Печатный вариант 1200 руб.
 Электронный + печатный вариант 1300 руб.

АЭРОЗОЛИ для наружного применения



Информация только для специалистов

- **Современная, удобная форма аэрозоля**
- **Отсутствие механического раздражения на коже**
- **Проникновение в труднодоступные места**
- **Низкая стоимость терапии**

Аэрозоль:

Удобство использования, даже в труднодоступных местах	+
Отсутствие механического раздражения	+
Местное охлаждение и облегчение при зуде и жжении	+
Равномерное нанесение тонкого слоя	+
Стерильность продукта во время использования	+
Экономное расходование	+

Регистрационный номер: Оксикорт – П/Н012434/01, дата регистрации 19.11.2007; Полькортолон ТС – П/Н012544/01, дата регистрации 19.11.2007; Неомидин – ПП-001197, дата регистрации 2011-11-11



Оксикорт (Oxycort)
Гидрокортизон + Окситетрациклин
(*Oxytetracycline hydrochloridum + Hydrocortisonum*)
- аэрозоль для наружного применения, 55 мл.

Показания к применению: аллергические заболевания кожи, осложненные вторичной бактериальной инфекцией (крапивница, экзема); заболевания кожи, вызванные чувствительными к окситетрациклину микроорганизмами, а также смешанные инфекции (импетиго, фурункулез, фолликулит, множественные абсцессы, рожистое воспаление др.); ожоги и отморожения I степени; вторичные инфекции после укусов насекомых.



Полькортолон ТС (Polcortolon TC)
Тетрациклин + Триамцинолон
(*Tetracycline + Triamcinolone*)
- аэрозоль для наружного применения, 30 мл.

Показания к применению: аллергические заболевания кожи, осложненные вторичной бактериальной инфекцией (импетиго, фурункулез, фолликулит, гидраденит, рожистое воспаление и др.), заболевания кожи, вызванные чувствительными к тетрациклину микроорганизмами, а также смешанные инфекции (крапивница, atopический дерматит, экзема).



Неомицин (Neomycin)
Неомицин
(*Neomycin*)
- аэрозоль для наружного применения, 1,172%

Показания к применению: Инфекционно-воспалительные заболевания кожи, вызванные чувствительными к неомицину микроорганизмами (в т.ч. фурункулез, контакжное импетиго); Инфицированные ожоги и обморожения I и II степени.

Результаты деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля, достигнутые в 2016 г.

А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, Л. Е. Мелехина, Е. В. Богданова

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

Проанализированы данные о заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации в 2016 г., ресурсы и деятельность медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология».

Ключевые слова: **заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, коечный фонд медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», работа койки, статистическая информация.**

Контактная информация: stat@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (4): 12—27.

Results of work of dermatovenereologic healthcare organizations in 2016

A. A. Kubanova, A. A. Kubanov, L. E. Melekhina, E. V. Bogdanova

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

The paper presents the analysis of incidence of sexually transmitted infections and skin disorders in Russian Federation in 2016, the work and resources of dermatovenereologic healthcare organizations.

Key words: **healthcare organizations resources, medical care standards, statistical information, bed rates.**

Corresponding author: stat@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 4: 12—27.

■ В 2016 г. в Российской Федерации всего было зарегистрировано 234 004 случая инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), заболеваемость составила 159,5 на 100 000 населения, что почти в два раза ниже аналогичного показателя в 2011 г. (300,6 на 100 000 населения). Интенсивные показатели динамики заболеваемости ИППП за последний период (2006—2016 гг.) демонстрируют снижение уровня заболеваемости на 67,0% (рис. 1).

В Центральном, Южном и Северо-Кавказском федеральных округах заболеваемость ИППП регистрируется ниже среднероссийского показателя, а в Северо-Западном, Приволжском, Уральском, Сибирском и Дальневосточном округах заболеваемость достигает диапазона от 21 до 48% (табл. 1).

В 2016 г. в общей структуре заболеваемости ИППП заболеваемость сифилисом на 100 000 населения составила 21,2, гонококковой инфекцией — 14,4, трихомонозом — 55,5, хламидийными инфекциями — 35,3, аногенитальной герпетической вирусной инфекцией — 12,6, аногенитальными венерическими бородавками — 20,7 (рис. 2).

В 2016 г. в общей структуре заболеваемости ИППП заболеваемость трихомонозом составляла 34,8%, хламидийными инфекциями — 22,1%, сифилисом — 13,3%, аногенитальными венерическими бородавками — 13,0%, гонококковой инфекцией — 9,0%, аногенитальными вирусными инфекциями — 7,8%.

В 2016 г. было зарегистрировано 31 143 вновь выявленных случая сифилиса, интенсивный показатель в перерасчете на все население составил 21,2 на 100 000, что ниже аналогичного показателя 2011 г. на 43,6% (37,6 на 100 000 населения) Снижение забо-

Таблица 1

Заболеваемость ИППП в Российской Федерации в 2011 г. и 2016 г.

Федеральный округ	Заболеваемость ИППП (на 100 000 населения)		
	2011 г.	2016 г.	% изменения 2016/2011
Российская Федерация	300,6	159,5	-46,9
Центральный	222,6	115,1	-48,3
Северо-Западный	319,8	192,9	-39,7
Южный	257,1	127,5	-49,6
Северо-Кавказский	145,1	98,3	-32,3
Приволжский	328,5	171,8	-47,7
Уральский	341,8	192,7	-43,6
Сибирский	438,8	220,4	-50,2
Дальневосточный	430,5	235,4	-45,3

леваемости населения ранними формами сифилиса за период 2011—2016 гг. составило 58%, заболеваемость поздними формами увеличилась на 43%, другими и неуточненными формами — снизилась на 45% (рис. 3).

Процесс снижения заболеваемости сифилисом носит стойкий характер, тенденция благополучия эпидемиологической ситуации сохраняется, так как

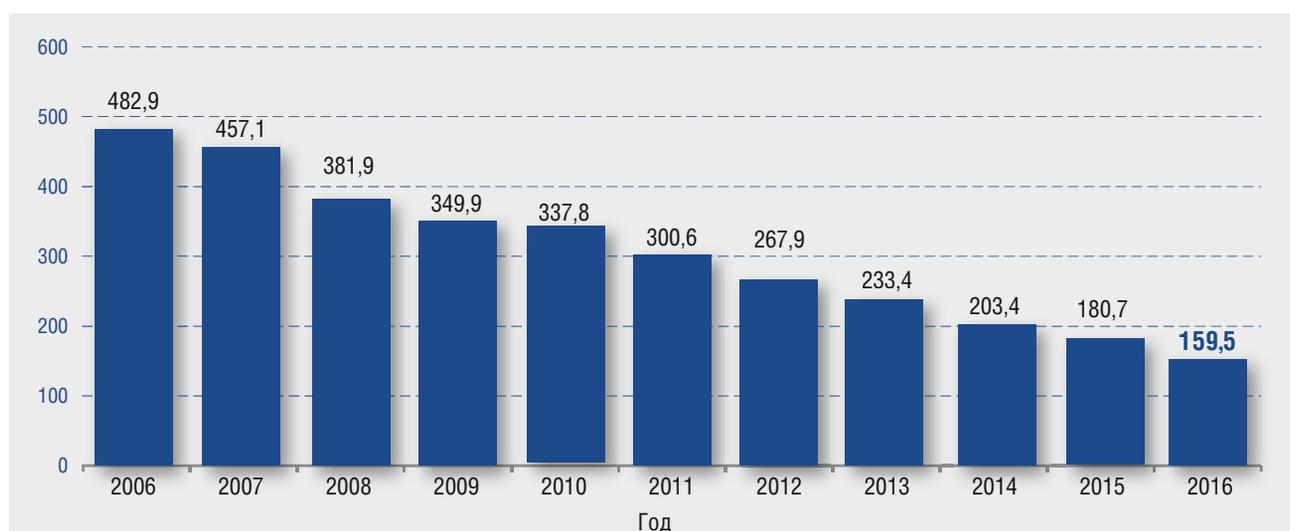
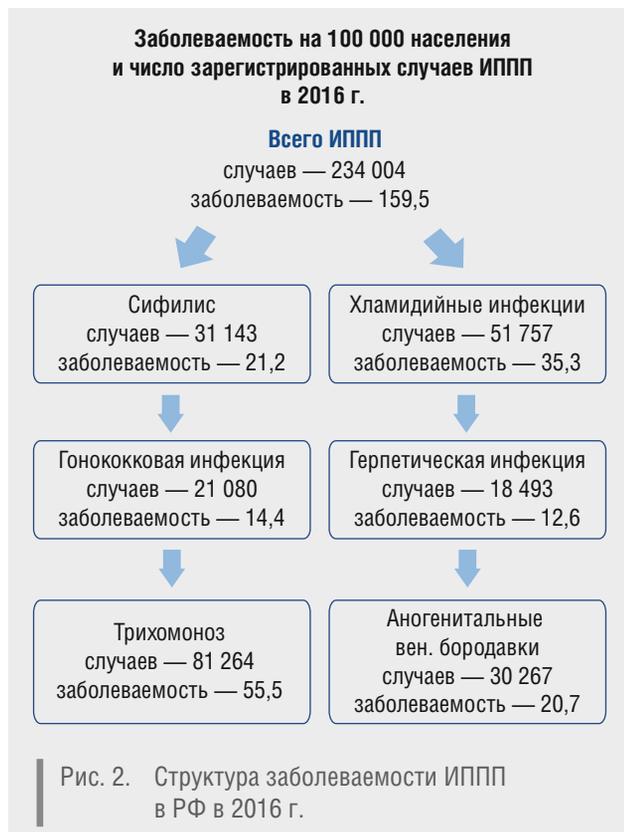


Рис. 1. Динамика заболеваемости ИППП в РФ за период 2006—2016 гг. (на 100 000 населения)



в 2016 г. продолжается снижение числа ранних форм сифилиса по сравнению с 2011 г. в 2,3 раза на фоне увеличения числа поздних форм, других и неуточненных форм сифилиса в 3 раза.

В 2016 г. по-прежнему самые высокие показатели заболеваемости сифилисом сохраняются в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (30,4 и 30,6 на 100 000 населения соответственно). На стабильно высокие показатели заболеваемости сифилисом в Сибирском федеральном округе, в целом по округу, определенное влияние оказывает высокая заболеваемость в республиках Тыва и Бурятия. Показатель заболеваемости сифилисом на данных территориях превышает среднероссийский показатель в 4,0 и 2,5 раза соответственно. В остальных субъектах данного округа заболеваемость сифилисом варьирует от 18,4 до 48,3 на 100 000 населения. В Центральном федеральном округе заболеваемость сифилисом (23,9 на 100 000 населения) в 2016 г. превысила среднероссийский показатель (21,2 на 100 000 населения). Показатели заболеваемости сифилисом (на 100 000 населения) ниже среднероссийского показателя и аналогичных показателей 2011 г. наблюдаются в Приволжском федеральном округе — 19,9, Уральском — 18,1, Северо-Западном — 17,7, Южном — 14,0, Северо-Кавказском — 11,8 (рис. 4).



За прошедшие пять лет наименьшее снижение заболеваемости сифилисом наблюдается в Центральном и Северо-Кавказском федеральных округах. Более интенсивно заболеваемость сифилисом снижалась в Северо-Западном федеральном округе — на 54,7%, Южном — на 41,2%, Приволжском — на 48,8%, Уральском — на 48,6%, Сибирском — на 57,3% и Дальневосточном — на 58,5%. На показатели интенсивности снижения заболеваемости в Центральном федеральном округе может оказывать влияние, среди прочего, наибольшее число мигрантов, проживающих в данном округе (табл. 2).

За период 2014—2016 гг. число случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан, увеличилось в 1,7 раза — с 3513 до 6028 и составило в 2016 г. 19% от всех случаев сифилиса, зарегистрированных в Российской Федерации (рис. 5).

Значимую роль в выявлении больных ИППП играют профилактические осмотры. Улучшилась выявляемость больных сифилисом при различных видах профилактических осмотров с 17,1% в 2011 г. до 29% в 2016 г. Из общего числа больных сифилисом, выявленных при различных видах профилактических осмотров, в 2011 г. доля мигрантов составляла 26,2%, в 2016 г. — 60% (рис. 6). Это говорит о том, что организация проведения медицинских осмотров стала более эффективной.

Данные о числе выявленных больных сифилисом мигрантов по федеральным округам представлены на рис. 7.

Более детальной эпидемиологической характеристики требует заболеваемость сифилисом в детской популяции (возраст 0—17 лет).

Таблица 2

Заболеваемость сифилисом в РФ и федеральных округах (2011 г., 2016 г.)

Федеральный округ	Заболеваемость сифилисом (на 100 000 населения)		Изменения 2016/2011 г., %
	2011 г.	2016 г.	
Российская Федерация	37,6	21,1	-43,9
Центральный	24,7	23,9	-3,2
Северо-Западный	39,1	17,7	-54,7
Южный	23,8	14,0	-41,2
Северо-Кавказский	15,3	11,8	-22,9
Приволжский	38,9	19,9	-48,8
Уральский	35,2	18,1	-48,6
Сибирский	71,2	30,4	-57,3
Дальневосточный	73,7	30,6	-58,5

В 2016 г. в Российской Федерации 441 вновь выявленный случай сифилиса был зарегистрирован среди детей в возрасте 0—17 лет, в том числе 262 случая среди городских жителей и 179 — в сельской местности. Заболеваемость сифилисом в данной возрастной группе в целом по Российской Федерации



Рис. 5. Число зарегистрированных случаев сифилиса со вновь установленным диагнозом среди граждан Российской Федерации и иностранных граждан (2014 г., 2016 г.)

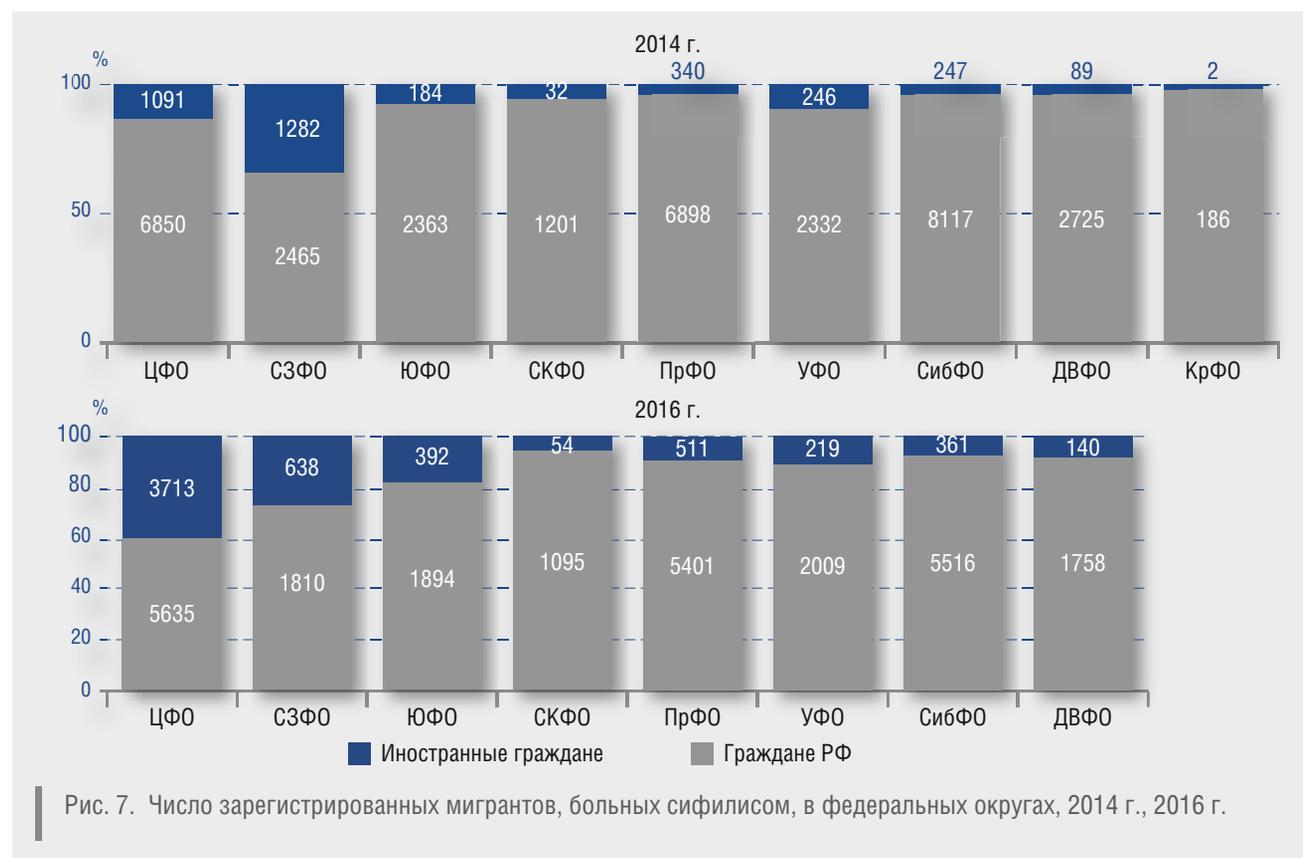


отмечалась на уровне 1,5 на 100 000 соответствующего населения. Заболеваемость среди данного контингента детей в 2016 г. по сравнению с 2011 г. снизилась почти в 4 раза (в 2011 г. — 5,8 на 100 000 соответствующего населения).

В 2016 г. заболеваемость в детской возрастной группе 0—14 лет составила 0,6 на 100 000 населения данного возраста, по сравнению с 2006 г. (4,4 на 100 000 населения) она снизилась более чем в 3 раза (рис. 8).

В 2016 г. среди детей 0—14 лет всего был зарегистрирован 151 случай вновь выявленного сифилиса, что на 33,8% ниже по сравнению с предыдущим 2015 г. (228 случаев). Из общего числа зарегистрированных случаев сифилиса среди детей данного возраста врожденный сифилис составил 47 случаев, приобретенный бытовым путем — 93 случая и половым путем — 11 случаев (рис. 9).

Актуальной проблемой остается регистрируемое число случаев (заболеваний) врожденного сифилиса. Показатель заболеваемости врожденным сифилисом в 2016 г. при исчислении его на 100 000 детского населения 0—14 лет равен 0,19. По сравнению с 2015 г. он снизился на 36,7%, а по сравнению с 2011 г., когда он составлял 0,59, показатель снизился в 3,1 раза. Из общего числа (47) зарегистрированных



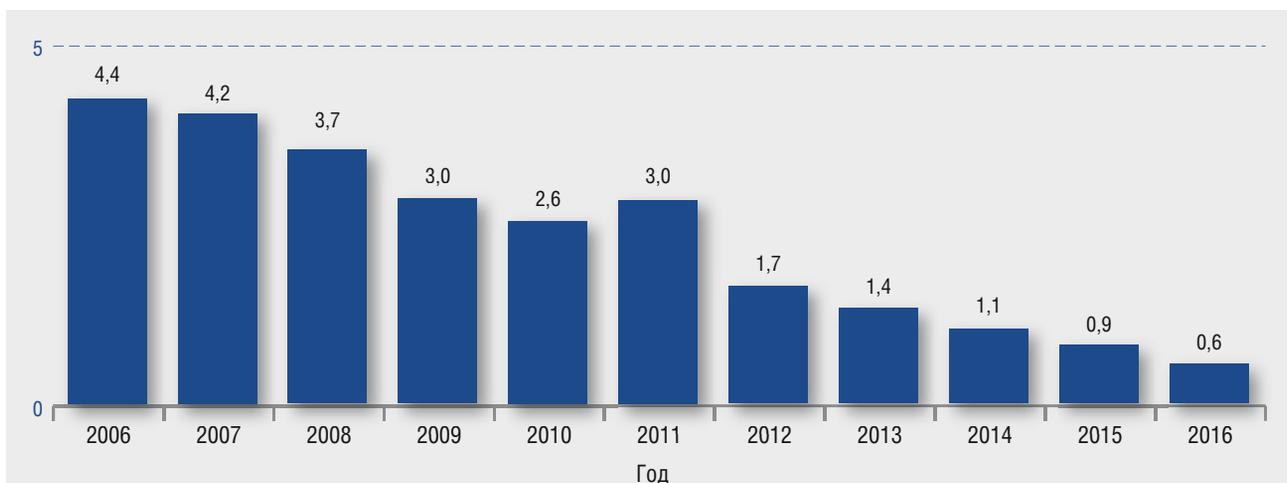


Рис. 8. Динамика заболеваемости сифилисом детей 0—14 лет в РФ с 2006 г. по 2016 г. (на 100 000 соответствующего населения)



Рис. 9. Число случаев сифилиса среди детей 0—14 лет, 2015 г./2016 г.

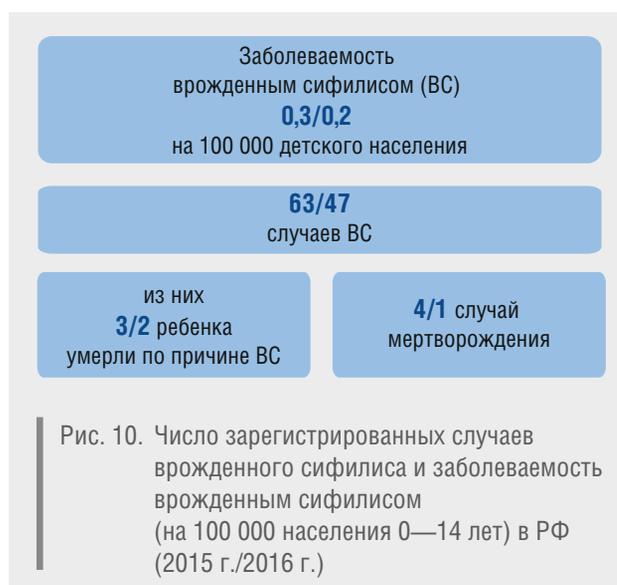


Рис. 10. Число зарегистрированных случаев врожденного сифилиса и заболеваемость врожденным сифилисом (на 100 000 населения 0—14 лет) в РФ (2015 г./2016 г.)

в 2016 г. случаев врожденного сифилиса в двух случаях дети умерли по причине врожденного сифилиса и зарегистрировано одно мертворождение с морфологически подтвержденным диагнозом (рис. 10).

В 2016 г. из общего числа зарегистрированных случаев врожденного сифилиса в 42 дети родились у матерей со вновь установленным диагнозом сифилиса, в 2 случаях у матерей, находившихся на клинико-диагностическом сероконтроле, и в одном — у матери, продолжающей вынашивать беременность с предыдущего года. К 2016 г. по отношению к 2011 г. в два раза снизилось число беременных женщин с диагнозом сифилис — с 4645 до 2177. С 294 до 121

снизилось число женщин, не наблюдавшихся до родов в женской консультации. Сократилось число женщин, не получивших лечение в родовой и послеродовой период, — со 133 до 21, отказались от лечения 25 женщин.

Наибольшее число зарегистрированных случаев врожденного сифилиса было в Центральном федеральном округе (14), Приволжском и Сибирском федеральных округах (по 9 случаев) (табл. 3).

Заболелаемость сифилисом среди детей в возрасте 15—17 лет в 2016 г. составила 7,2 на 100 000 населения этого возраста. В данной группе детей 15—17 лет регистрируется снижение заболеваемости за период 2006—2016 гг. — на 86,6%,

Таблица 3

Число случаев и заболеваемость врожденным сифилисом в федеральных округах (2015 г., 2016 г.)

Федеральный округ	Число случаев и заболеваемость врожденным сифилисом			
	2015 г.		2016 г.	
	абс.	на 100 000 детского населения (0—14 лет)	абс.	на 100 000 детского населения (0—14 лет)
Российская Федерация	63	0,3	47	0,2
Центральный	19	0,3	14	0,2
Северо-Западный	4	0,2	3	0,1
Южный	4	0,1	5	0,2
Северо-Кавказский	9	0,4	4	0,2
Приволжский	11	0,2	9	0,2
Уральский	2	0,1	1	0,04
Сибирский	11	0,3	9	0,2
Дальневосточный	3	0,3	2	0,2

или в 7,5 раза (с 53,9 до 7,2 на 100 000 соответствующего населения) (рис. 11).

Число случаев сифилиса, зарегистрированных среди детей 15—17 лет в 2016 г., составило 290, в том числе 277 — с ранними формами, 3 — с поздними и 10 — с неуточненными формами. По сравнению с 2015 г. общее число случаев сифилиса среди детей данной возрастной группы снизилось на 25,8%, с ранними формами — на 24,7%, с поздними формами — на 76,9%, с неуточненными формами число случаев осталось на прежнем уровне (рис. 12).

Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди всего населения Российской Федерации

Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации продолжает оставаться на высоком уровне. В 2016 г. ее показатель был равен 5871 на 100 000 населения (в 2011 г. — 6140 на 100 000 населения — снизился на 4%) (рис. 13).

В структуре распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки (2016 г.) наиболее высокие показатели регистрируются в детской возрастной группе 15—17 лет (соответственно 11 115 и 7610 на 100 000 детей данного возраста). Среди детей 0—14 лет — соответственно 9584 и 7208 на 100 000 детей данного возраста, в возрастной группе 18 лет и старше — соответственно 4902 и 3517 на 100 000 взрослого населения (рис. 14).

В 2016 г. распространенность в федеральных округах неравнозначна. Наиболее высокие показатели регистрируются в Северо-Западном федеральном округе — 7503 на 100 000 населения. В Южном

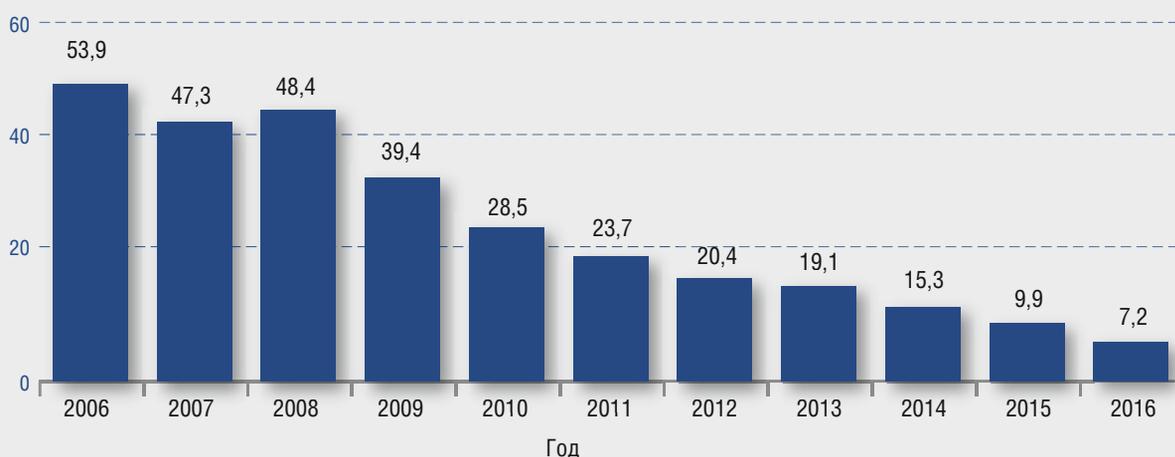


Рис. 11. Динамика заболеваемости сифилисом подростков 15—17 лет в РФ с 2006 г. по 2016 г. (на 100 000 соответствующего населения)



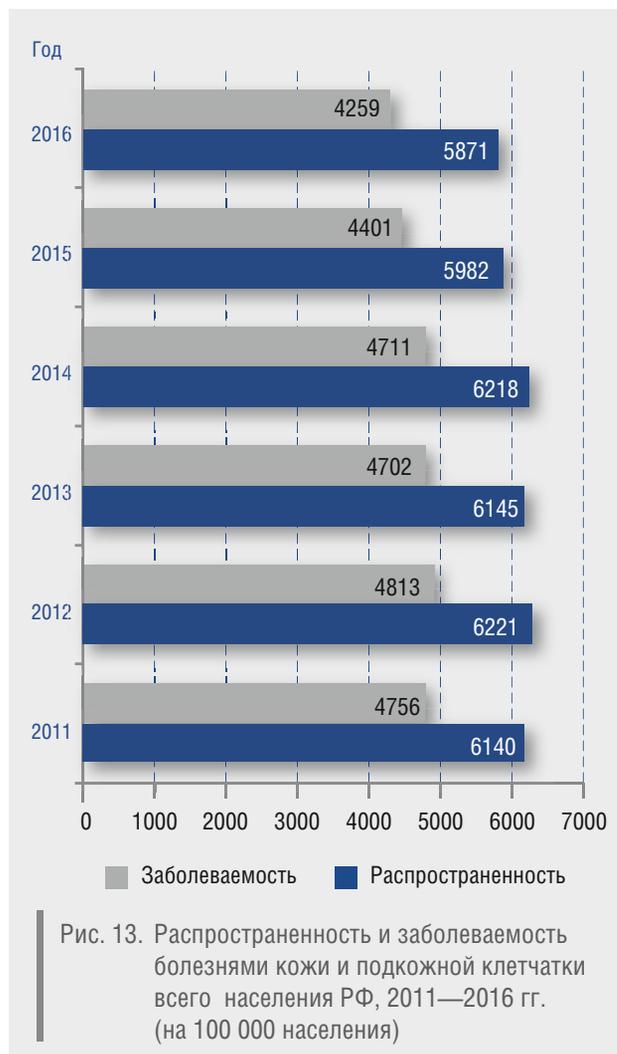
федеральном округе в 2016 г. распространенность болезнями кожи и подкожной клетчатки была зарегистрирована на уровне 5057 на 100 000 населения данного округа (рис. 15).

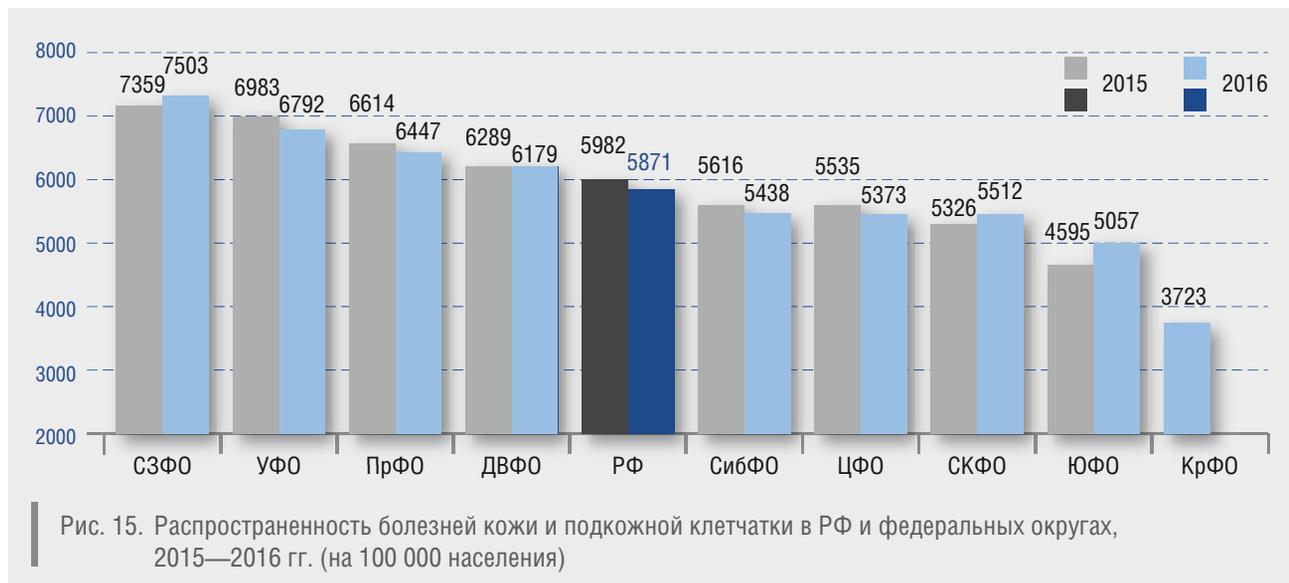
На протяжении пятилетнего периода (2011—2016 гг.) в Российской Федерации регистрируется рост распространенности псориаза среди взрослого и детского населения — на 8%: с 217,4 на 100 000 населения в 2011 г. до 234,8 — в 2016 г. В то же время констатируется снижение заболеваемости псориазом на 6,6%: с 69,6 на 100 000 населения в 2011 г. до 65,0 — в 2016 г. Охват диспансерным наблюдением больных псориазом остается на прежнем уровне — 57% (рис. 16).

Несколько иные тенденции прослеживаются при анализе распространенности и заболеваемости населения Российской Федерации атопическим дерматитом. Распространенность его среди всего населения за период 2011—2016 гг. снизилась на 4%, тогда как заболеваемость возросла на 25%. Охват диспансерным наблюдением больных также остается на одном уровне — 36% (рис. 17).

Стабильно высокими остаются показатели распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом детей в возрасте 0—14 лет, несмотря на некоторое снижение обоих показателей. Распространенность заболевания в данной возрастной группе в 2016 г. составила (на 100 000 детского населения) 1657, заболеваемость — 837, что соответственно на 10 и 22% ниже аналогичных показателей 2011 г. Охват диспансерным наблюдением детей 0—14 лет с атопическим дерматитом остается неполным, составляя лишь 35% (рис. 18).

Таким образом, анализ динамики заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки





и ИППП за период 2006—2016 гг. показал снижение заболеваемости за это время на 16%, постоянно оставаясь на высоком уровне, в то же время заболеваемость ИППП снизилась многократно — в 3 раза (рис. 19).

Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля

В 2016 г. медицинское обслуживание пациентов дерматовенерологического профиля осуществлялось в 134 кожно-венерологических диспансерах (КВД), 109 из которых имели отделения, оказываю-

щие медицинскую помощь в стационарных условиях, в 8 центрах, оказывающих специализированную медицинскую помощь, а также в клиниках вузов, НИИ, городских, районных и областных больницах (рис. 20).

Качество оказания специализированной медицинской помощи медицинскими организациями, особенно стационарной помощи, в равной степени зависит как от кадрового обеспечения, так и от материально-технической базы медицинской организации. К одним из основных показателей качества здравоохранения относятся трудовые ресурсы, такие как число



Рис. 18. Распространенность и заболеваемость атопическим дерматитом детей 0—14 лет (на 100 000 детского населения 0—14 лет) и охват диспансерным наблюдением. 2011 г. и 2016 г.

врачебных кадров, и обеспеченность населения койками. В 2016 г. осуществляли свою деятельность в медицинских организациях 8514 врачей-дерматовенерологов, из них 87% работали в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и 13% — в стационарных (рис. 21).

Обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами в 2016 г. в целом по Российской Федерации осталась на уровне предыдущего 2015 г., составив 0,58 на 10 000 населения против аналогичного показателя 2011 г. — 0,7 (рис. 22).

Снижение показателя обеспеченности населения за последние пять лет на 17,2% не повлияло на качество оказания специализированной медицинской помощи населению, так как она остается на достаточном уровне в соответствии с нормативами, указанными в Порядке оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», утвержденном приказом Министерства здравоохранения РФ № 924н от 15 ноября 2012 г.

В 2016 г. укомплектованность медицинских организаций врачами-дерматовенерологами составляла 87% от штатного расписания, в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, она была на уровне 90%, в амбулаторных условиях — несколько ниже — 87%. Коэффициент совместительства врачей в 2016 г. уменьшился до 1,2 (рис. 23).

Квалификационная категория является показателем, определяющим уровень профессионализма медицинских работников. Из общего числа физических лиц врачей-дерматовенерологов — 8514 — квалификационную категорию имели 46% врачей, в том числе высшую — 29%, первую — 12%, вторую — 5%, не имели квалификационной категории 54% врачей (рис. 24).

Оценка объемов оказания медицинской помощи пациентам в амбулаторно-поликлинических условиях медицинской организации напрямую связана с числом посещений пациентов. В 2016 г. общее число посещений врачей-дерматовенерологов составило 44 972 822 (45 млн): по поводу заболеваний всего 26 590 423, из них взрослыми — 20 826 980, детьми — 5 763 443; профилактические посещения составили 18 382 399 (рис. 25, 26).

Следует обратить особое внимание на возникшее ежегодное снижение числа визитов пациентов к врачам-дерматовенерологам. (Основные объемы



Рис. 19. Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки и ИППП в РФ, 2006—2016 гг. (на 100 000 населения)



Рис. 20. Медицинские организации дерматовенерологического профиля



Рис. 22. Обеспеченность врачами-дерматовенерологами в РФ (на 10 000 населения)

оказания медицинской помощи пациентам в настоящее время возложены на амбулаторно-поликлиническое звено медицинской организации.)

Оценочным индикатором ресурсов медицинских организаций является показатель обеспеченности населения койками. На 1 января 2016 г. общий коечный фонд дерматовенерологического профиля в Российской Федерации составил 16 807 коек. В условиях круглосуточного стационара было развернуто 10 119 коек, в условиях дневного стационара — 6688 (рис. 27).

В 2016 г. оказание медицинской помощи пациентам с болезнями кожи и подкожной клетчатки в условиях круглосуточного стационара осуществлялось на 7822 койках, из них 6618 коек были

оказаны в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях

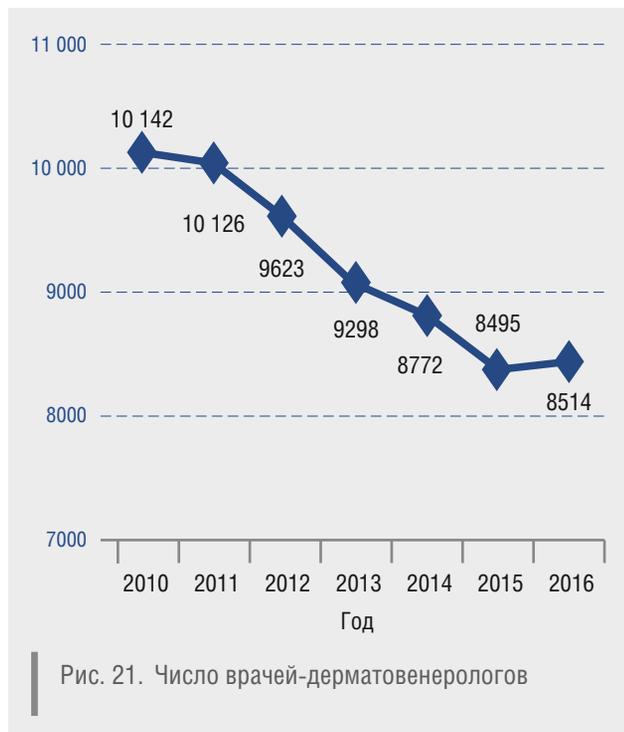


Рис. 21. Число врачей-дерматовенерологов



Рис. 23. Укомплектованность врачами-дерматовенерологами в целом по РФ



предназначены для взрослого контингента и 1204 койки для детского. Для пациентов венерологического профиля число коек составило 2297, в том числе 2212 — для взрослых и 85 — для пациентов детского возраста. Показатель обеспеченности населения койками в целом по России в 2016 г. соответствовал 0,69 на 10 000 населения. Коечный фонд круглосуточных





стационаров по сравнению с 2015 г. сократился на 657 коек (-6%) и составил всего 10 119 (рис. 28).

Среднее число дней работы койки дерматовенерологического профиля в 2016 г. составило 312 в году, сохранившись на уровне предыдущего года. Наблюдается интенсификация работы койки за последние десять лет (2006—2016 гг.) на 5,7% (рис. 29).

Работа дерматологической койки составила 316 дней. Дерматологическая койка для взрослых работала несколько ниже предыдущего 2015 г. (321 день). Отмечается увеличение работы дерматологической койки для детей — 315 дней против 297 дней в 2015 г. (рис. 30).

Венерологическая койка продолжала работать ниже нормативного показателя, составляя в 2016 г. всего 298 дней. Работа венерологической койки для взрослых составила 301 день, для детей — 217 дней (рис. 31).

Средняя длительность пребывания больного на койке дерматовенерологического профиля в целом по Российской Федерации составляет 14,5 дня, по-

казатель оборота койки равен 21,5 больного. Оборот койки за анализируемый период увеличился на 18,1%, средняя длительность пребывания больного на койке снизилась на 12,7% (табл. 4).

Резюмируя работу дерматовенерологической койки, можно констатировать снижение числа коек дерматовенерологического профиля в круглосуточных стационарах и продолжение расширения числа коек и койко-мест в дневных стационарах. Общий коечный фонд дневных стационаров дерматовенерологического профиля составил в 2016 г. 6688 коек, на которых было пролечено 1 689 785 больных, что на 2% больше по отношению к 2015 г. (рис. 32—33, табл. 4).

Резюмируя итоги работы медицинских организаций дерматовенерологического профиля, следует отметить, что к 2016 г.:

- обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами и койками дерматовенерологического профиля составила в среднем 0,6 и 0,7 соответственно на 10 000 населения;

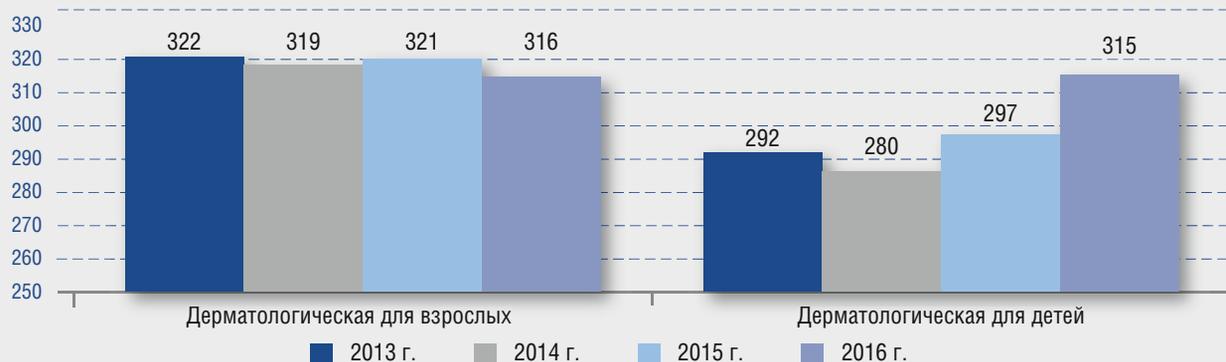


Рис. 30. Динамика работы дерматологической койки (в днях) круглосуточных стационаров в РФ, 2013—2016 гг.

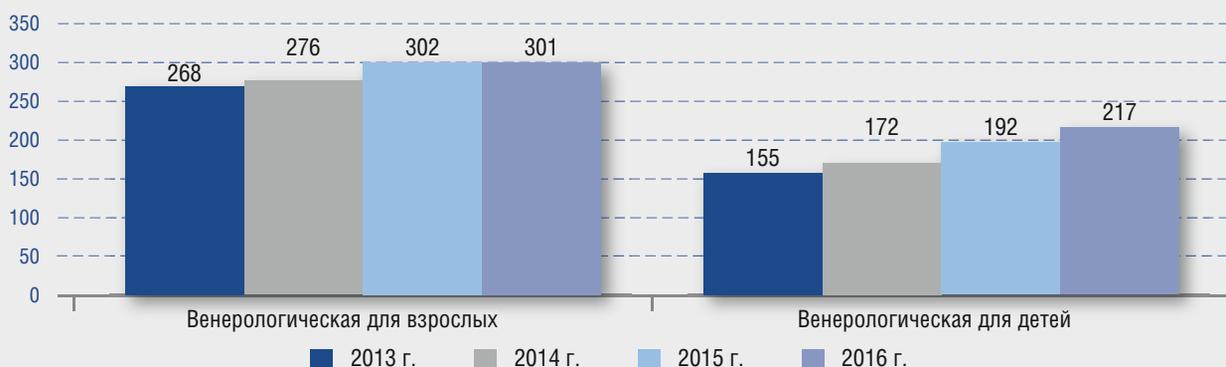
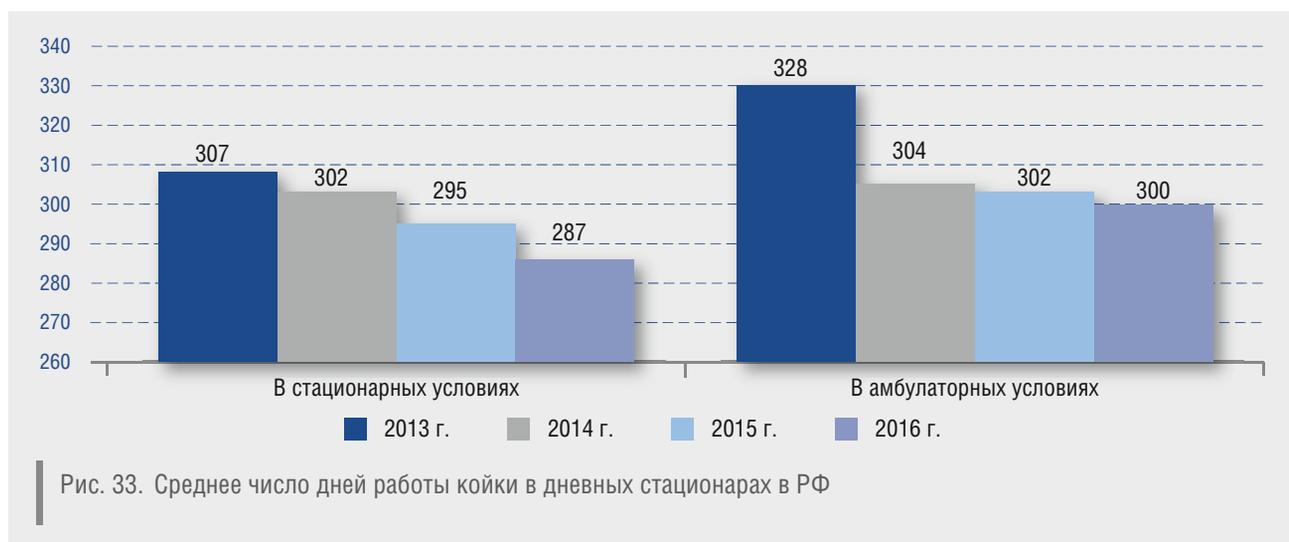


Рис. 31. Работа венерологической койки (в днях) в целом по РФ

Таблица 4

Оборот дерматовенерологической койки, средняя длительность пребывания больного на койке, 2014—2016 гг.

Профиль койки	Оборот койки, число больных			Изменение показателя, %	Средняя длительность пребывания, дни			Изменение показателя, %
	2014 г.	2015 г.	2016 г.		2014 г.	2015 г.	2016 г.	
Дерматовенерологическая	19,6	20,9	21,5	+9,7	15,7	15,0	14,5	-7,6
Дерматологическая для взрослых	20,7	21,9	22,2	+7,2	15,4	14,6	14,3	-7,1
Дерматологическая для детей	17,6	20,3	22,4	+27,3	15,9	14,6	14,1	-11,3
Венерологическая для взрослых	16,9	18,6	19,1	+13,1	16,4	16,2	15,8	-3,6
Венерологическая для детей	11,3	14,8	16,6	+46,9	15,3	12,9	13,1	-14,4



- работа дерматовенерологической койки не достигла нормативного показателя, составляя в среднем по Российской Федерации 312 дней в году;
- достигнута стойкая тенденция к снижению заболеваемости ИППП. За анализируемый период заболеваемость ИППП снизилась на 47%, заболеваемость сифилисом — на 43,6% (159 и 21,2 на 100 000 населения соответственно);
- продолжается снижение заболеваемости врожденным сифилисом;
- наблюдается стабильное улучшение эпидемиологической ситуации по заболеваемости сифилисом детей 0—17 лет, снижение за анализируемый период произошло в 4 раза, составив 1,5 на 100 000 детского населения данного возраста;
- показатели распространенности болезней кожи и подкожной клетчатки сохраняются на высоком уровне, составив в 2016 г. 5871 на 100 000 населения, среди детей: 0—14 лет — 9584, 15—17 лет — 11 115 на 100 000 соответствующего населения. ■

Литература

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2011—2016 гг. [Статистические материалы]. Москва.
2. Отчетная форма федерального государственного статистического наблюдения № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» за 2016 г.
3. Отчетная форма федерального государственного статистического наблюдения № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, и заразными кожными заболеваниями» за 2016 г.
4. Отчетная форма федерального государственного наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2016 г.
5. Отчетная форма федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» за 2016 г.
6. Отчетная форма отраслевого статистического наблюдения № 14дс «Сведения о дневных стационарах медицинских организаций» за 2016 г.
7. Отчетная форма федерального статистического наблюдения № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» за 2016 г. *Mil eos porem quae. Bea doluptur?*

об авторах: ▶

А. А. Кубанова — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А. А. Кубанов — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Л. Е. Мелехина — старший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Е. В. Богданова — к.м.н., старший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

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

Врожденный буллезный эпидермолиз: особенности регенерации эпидермиса и методы терапии

А. А. Кубанов, А. Э. Карамова, В. И. Альбанова, В. В. Чикин, Е. С. Мончаковская

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

Врожденный буллезный эпидермолиз — группа наследственных заболеваний кожи, обусловленных мутациями в генах структурных белков дермо-эпидермального соединения и характеризующихся образованием пузырей и эрозий при незначительной механической травме. У больных с тяжелыми подтипами пограничного и дистрофического буллезного эпидермолиза наблюдаются длительно существующие эрозивно-язвенные дефекты с нарушением процесса заживления. К факторам, препятствующим заживлению, относятся: недостаточное питание, анемия, боль, гиподинамия, местные факторы (наличие инфицирования, длительное воспаление, обширность поражения, отсутствие придатков кожи в зоне поражения, недостаточность или отсутствие образования коллагена VII типа). Устранение факторов, препятствующих заживлению, — основная задача терапии тяжелых подтипов буллезного эпидермолиза. Современные перспективные методы терапии находятся на этапе разработки и пока не внедрены в клиническую практику, и в настоящее время уход за кожей и оптимальное местное лечение с применением современных неадгезивных перевязочных средств остаются основными способами лечения, способствующими ускорению заживления.

Ключевые слова: **буллезный эпидермолиз, заживление, раневые повязки, неадгезивные перевязочные средства, уход за эрозиями.**

Контактная информация: albanova@rambler.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (4): 28—37.

Congenital epidermolysis bullosa: peculiarities of epidermis regeneration and methods of treatment

A. A. Kubanov, A. E. H. Karamova, V. I. Al'banova, V. V. CHikin, E. S. Monchakovskaya

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

Congenital epidermolysis bullosa is a group of hereditary skin diseases caused by mutations in the genes of structural proteins of the dermoepidermal junction of the skin, characterized by formation of blisters and erosions at the smallest mechanical trauma. In patients with severe subtypes of borderline and dystrophic epidermolysis bullosa there are long-term erosive and ulcerative defects with disruption of the healing process. Factors that impede healing include: malnutrition, anemia, pain, inactivity, local factors (presence of infection, prolonged inflammation, extensive nature of the lesion, absence of skin appendages in the affected area, deficiency or lack of formation of type VII collagen). Elimination of healing impeding factors is the main challenge in treatment of severe subtypes of bullous epidermolysis. Modern promising treatment techniques are at the stage of development and have not yet been introduced into clinical practice, and, as of today, skin care and optimal topical treatment with modern non-adhesive dressings remain the most widespread treatment methods that facilitate accelerated healing.

Key words: epidermolysis bullosa, healing, wound dressings, non-adhesive dressings, care of erosions.

Corresponding author: albanova@rambler.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 4: 28—37.

■ Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа наследственных заболеваний кожи, обусловленных мутациями в генах структурных белков дермо-эпидермального соединения. Основным клиническим признаком ВБЭ является образование пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках. Нарушение целостности кожи у больных ВБЭ происходит в ответ на незначительную механическую травму, что характерно для любого типа ВБЭ (рис. 1, 2) [1]. При подтипах заболевания с локализованным поражением заживление эрозивно-язвенных дефектов протекает примерно



Рис. 1. Простой буллезный эпидермолиз. Больной Ч., 5 лет. Полушаровидные, полностью заполненные серозным содержимым крупные пузыри на стопах



Рис. 2. Доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз. Больной Р., 26 лет. Пузыри на голени с вялой тонкой покрывкой

за 1 мес. [2, 4]. При тяжелых генерализованных подтипах пограничного и дистрофического ВБЭ эрозии и/или язвы склонны к длительному существованию на коже. Длительно не заживающие эрозивно-язвенные дефекты могут сохраняться на коже от 1 мес. до нескольких лет, являясь предрасполагающим фактором к образованию плоскоклеточного рака кожи — основной причины преждевременной смерти у больных ВБЭ.

Увеличение сроков заживления обусловлено ослаблением процесса репаративной регенерации в ответ на нарушение целостности кожного покрова [3].

Фазы репаративной регенерации

Регенерация — восстановление структурных элементов ткани взамен погибших. Репаративная (восстановительная) регенерация возникает при различных патологических процессах, ведущих к повреждению клеток и тканей [3]. Заживление (репарация) раны — сложный динамический процесс, который включает в себя три фазы: воспаление, пролиферацию и ремоделирование (или регенерацию). Фазы следуют одна за другой и перекрывают друг друга по времени. Процесс заживления занимает от 3—4 нед. до 2 лет или более [4]. Длительность заживления зависит от возраста больного, этиологии раны, размеров и глубины раневого дефекта, наличия сопутствующей патологии [5].

Первая фаза (воспаление) состоит из двух главных компонентов: сосудистой реакции (гемостаза) и миграции лейкоцитов в ответ на специфические хемотаксические факторы, генерируемые в области повреждения [4]. Сосудистый ответ характеризуется сменяющимися друг друга стадиями вазоконстрикции и вазодилатации, сопровождающейся возрастанием капиллярной проницаемости. С увеличением сосудистой проницаемости под влиянием трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и моноцитарного хемоаттрактанта белка-1, вырабатываемых поврежденными клетками и тромбоцитами, в рану поступают различные клеточные популяции, включая полиморфонуклеарные и мононуклеарные лейкоциты и макрофаги, выполняющие функции фагоцитоза. Миграция фибробластов из окружающей соединительной ткани преимущественно стимулируется тромбоцитарным фактором роста и TGF- β , продуцируемыми макрофагами и тромбоцитами [6]. Как только происходит элиминация избыточного количества инфекционных агентов и некротических тканей, популяция фибробластов становится доминирующей среди всех клеток в ране и фаза воспаления подходит к завершению [5—7].

Вторая фаза (пролиферация) характеризуется несколькими ключевыми моментами: контракцией (уменьшение размеров) раны, образованием новых сосудов (ангиогенез) и грануляционной ткани и реэпителизацией. Эти процессы происходят одновременно. Данная фаза является самой длительной (2—4 нед.). Главная роль в перечисленных процессах принад-

лежит фибробластам. В эту фазу фибробласты продуцируют коллаген и компоненты временного внеклеточного матрикса (фибронектин, протеогликаны, гликопротеиды), образуя грануляционную ткань [5]. Как только в ране образуется избыточное количество коллагенового матрикса, фибробласты перестают продуцировать коллаген, и грануляционная ткань начинает замещаться рубцовой тканью [6]. Контракция раны происходит благодаря дифференцировке фибробластов в миофибробласты под влиянием TGF- β . Миофибробласты экспрессируют гладкомышечный актин- α , обеспечивающий прочную фиксацию миофибробластов между собой и с компонентами внеклеточного матрикса [6, 8].

Ангиогенез в фазе пролиферации происходит под влиянием TGF- β , PGF, фактора роста фибробластов, вырабатываемых тромбоцитами в момент образования тромба в фазу гемостаза, сосудистого эндотелиального фактора роста и других молекул, вырабатываемых различными клеточными популяциями [7].

Процесс реэпителизации начинается сразу после травмы. Он включает в себя восстановление базальной мембраны эпидермиса, мобилизацию стволовых клеток, миграцию кератиноцитов и их пролиферацию. Образование базальной мембраны и миграция кератиноцитов происходят одновременно [9, 10].

В формировании базальной мембраны эпидермиса и миграции кератиноцитов играют роль матриксные металлопротеиназы (MMP-9), интегрины, факторы роста и структурные белки — ламинин-332 и коллаген VII типа [11, 12].

Миграция кератиноцитов инициируется с «разрыва» полудесмосом и десмосом между кератиноцитами и базальной мембраной в области краев раны [13]. Ключевую роль в дезинтеграции полудесмосом играет разрушение связи между интегрином $\alpha_6\beta_4$ и ламинин-332. Для передвижения клеток происходит формирование ламеллиподий [14]. Кератиноциты мигрируют для закрытия дефекта эпидермиса из краев раны и сохранившихся придатков кожи (потовых желез и сально-волосяных фолликулов). На скорость эпителизации влияет плотность расположения придатков кожи, так как в стенке волосяной сумки фолликулов находятся стволовые клетки, обеспечивающие восстановление эпидермиса и в процессе заживления мигрирующие в края раны [15].

В третьей фазе (ремоделирование, или регенерация) происходит разрушение избыточного количества компонентов внеклеточного матрикса (капилляров, коллагена, миофибробластов). Этот процесс обеспечивается действием MMP-1, MMP-2 — протеолитических ферментов, вырабатываемых макрофагами, клетками эпидермиса и фибробластами [16]. MMP-1 разрушает коллаген III, VII, X типов, а MMP-2 действует на коллаген IV типа. Результатом этих процессов является трансформация грануляционной ткани в рубцовую [4, 6, 16].

Особенности заживления при дистрофическом и пограничном ВБЭ

Дистрофический буллезный эпидермолиз

Дистрофический буллезный эпидермолиз обусловлен мутациями в гене коллагена VII типа [17]. Коллаген VII типа секретируется эпидермальными кератиноцитами и дермальными фибробластами. Со стороны эпидермиса доменом NC-1 он связывается с β_3 -цепью ламинина-332, а со стороны дермы формирует якорные фибриллы [18, 19].

В исследовании [20] на линиях мышей с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом (РДБЭ), нокаутных по гену *COL7A1*, и с дисфункцией гена *COL7A1* продемонстрировано замедление эпителизации ран на коже, обусловленное уменьшением ширины плотной пластинки, нарушением взаимодействия между ламинином и интегрином $\alpha_6\beta_4$, приводящим к ослаблению миграции кератиноцитов, а также замедленному созреванию миофибробластов и образованию грануляционной ткани. В данной работе также сравнивались результаты патоморфологического исследования биоптатов кожи, взятых из свежих хирургических ран, из краев хронических ран и из ран больных РДБЭ. В биоптатах хирургических ран наблюдалось равномерное линейное распределение ламинина-332 в сравнении с биоптатами больных, где ламинин-332 визуализировался в виде прерывистой линии.

Таким образом, у больных с дистрофическим типом буллезного эпидермолиза дефицит или отсутствие коллагена VII типа приводит к нарушению формирования базальной мембраны, строения и прочности дермо-эпидермального соединения и к ослаблению миграции кератиноцитов вследствие его влияния на пространственную организацию интегрин $\alpha_6\beta_4$ и ламинина-332 и их взаимодействия друг с другом [20].

Пограничный буллезный эпидермолиз

При генерализованном тяжелом, среднетяжелом, локализованном, инверсном подтипах пограничного буллезного эпидермолиза мутации в генах *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2* белка ламинина-332 приводят к его структурным дефектам или к его полному отсутствию. Ламинин-332 рассматривается как мост между базальными кератиноцитами эпидермиса и подлежащей дермой. Связываясь в области полудесмосом с интегрином $\alpha_6\beta_4$, который является специфическим рецептором ламинина-332, и с интегрином $\alpha_3\beta_1$ в области фокальных контактов, он соединяет поверхность кератиноцитов с базальной мембраной эпидермиса [21, 22]. Со стороны дермы ламинин-332 специфически связывается с коллагеном VII типа [18]. В исследовании [23] была подтверждена роль ламинина-332 в регуляции миграции кератиноцитов и восстановления базальной мембраны в процессе заживления при повреждениях кожного покрова. Результаты данной

работы продемонстрировали, что у больных с тяжелым генерализованным пограничным буллезным эпидермолизом со сниженной экспрессией ламинина-332 или полным ее отсутствием кератиноциты принимают вытянутую bipolarную форму, что сопровождается прерывистым и непостоянным характером миграции [23]. В проведенных ранее исследованиях [24] установлено, что после повреждения эпидермиса в процессе миграции «ведущие» кератиноциты могут связываться с ламинином-332, коллагеном или фибронектином [24], однако для миграции в поврежденных отдельных слоях эпидермиса ключевое значение имеет соединение ламинина-332 с интегрином $\alpha_3\beta_1$ [25—28]. Группами исследователей под руководством М. Ryan в 1999 г. и под руководством В. Nguyen в 2000 г. было доказано, что целенаправленное разрушение ламинина-332 в кератиноцитах лабораторных мышей приводит к угнетению эпидермальной адгезии и миграции кератиноцитов в процессе заживления [27, 29].

Повреждение эпидермиса активирует транскрипцию генов ламинина-332 в кератиноцитах и секрецию данного белка во временную базальную мембрану. Отложение ламинина-332 поверх «обнаженного» коллагена и фибронектина является ключевым моментом в восстановлении прочности дермо-эпидермального соединения [30]. Кроме того, ламинин-332 играет важную роль в поляризации «ведущих» клеток миграции в области краев раны [23, 31].

Коллаген XVII типа (BP180, или BPAG2) — трансмембранный белок и ключевой компонент полудесмосом, который служит поверхностным рецептором для белков внеклеточного матрикса и является лигандом ламинина-332 и интегрин α_6 . Интегрин $\alpha_6\beta_4$ так же, как и коллаген XVII типа, участвует в образовании полудесмосом [32, 33].

Мутации в генах коллагена XVII типа и интегрин $\alpha_6\beta_4$, являющихся основными компонентами полудесмосом, препятствуют образованию межклеточных контактов между кератиноцитами и миграции кератиноцитов, тем самым замедляя процесс реэпителизации [33, 34].

Ламинин-332, коллаген VII и XVII типов участвуют в образовании базальной мембраны, являются регуляторами клеточной адгезии и миграции и участвуют в поляризации клеток [35]. Таким образом, особенностью процесса репарации при ВБЭ является замедление, предположительно, первой (воспаление) и второй фаз (пролиферации) процесса заживления вследствие нарушения образования дермо-эпидермального соединения и миграции кератиноцитов.

Далее будут рассмотрены факторы, препятствующие заживлению при ВБЭ: локализация дефекта кожи в зоне рубцовой атрофии; длительное воспаление; болевой синдром; значительная площадь эрозий и язв; нарушение кровоснабжения и гипоксия тканей (анемия); инфицирование; неправильный уход за кожей.



Рис. 3. Рecessивный дистрофический буллезный эпидермолиз. Больная С., 7 лет. Медленно происходящая краевая эпителизация ран на деформированной стопе. Кожа вокруг ран в состоянии рубцовой атрофии

Локализация дефекта кожи в зоне рубцовой атрофии. Для клинической картины пограничного и дистрофического типов буллезного эпидермолиза характерно наличие очагов рубцовой атрофии, где отсутствуют сально-волосяные фолликулы, в которых содержатся популяции стволовых клеток, стимулирующих процесс заживления (рис. 3) [15].

Длительное воспаление. Для хронических кожных ран не характерна последовательная смена трех фаз заживления (гемостаза, воспаления и регенерации). В таких ранах процесс заживления «останавливается» на фазе воспаления, где происходит избыточная выработка цитокинов, усиливающих повреждение [36]. В хронических ранах содержание MMP в раневой жидкости повышено, что приводит к избыточному разрушению не только внеклеточного матрикса, но и цитокинов совместно с факторами роста, тем самым способствуя увеличению сроков заживления [37, 38].

Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия часто встречается при ВБЭ, особенно при тяжело протекающих подтипах. Ее возникновение обусловлено наличием обширных эрозий и геморрагического отделяемого на их поверхности [39]. При железодефицитной анемии скорость заживления снижается ввиду компенсаторного уменьшения кровоснабжения кожи для обеспечения поступления кислорода в жизненно важные органы [39, 40]. Доказано, что при уровне гемоглобина ниже 100 г/л заживление ран ухудшается в результате уменьшения оксигенации кожи [41, 42].

Недостаточное питание. При эрозивном поражении полости рта, глотки и пищевода ввиду болевых ощущений количество потребляемой пищи уменьшается. Поступившая пища подвергается недостаточной ферментативной обработке вследствие заражения вестибулярных складок, уменьшения подвижности языка и отсутствия или неправильного расположения зубов [43]. Следствием недостаточного питания являются уменьшение поступления калорий и недостаток энергии для заживления. Если уровень альбумина составляет менее 20–30 г/л (норма 35–54 г/л), это может способствовать возникновению длительно существующих эрозий и язв [43, 44].

Болевой синдром. Частота развития болезненных ощущений и их интенсивность часто пропорциональны тяжести заболевания. При обследовании больных РДБЭ установлено, что 50% испытывают боль ежедневно, оценивая ее интенсивность по 10-балльной шкале более чем на 5 баллов [45]. Описано несколько механизмов, посредством которых боль может замедлять заживление ран [46, 47]. Например, в ответ на болевое раздражение волокно С стимулирует выработку нейропептидов (субстанции Р и нейрокина А), которые активируют лейкоциты и другие иммуноактивные клетки, выделяющие провоспалительные цитокины, последние в свою очередь усиливают передачу болевых сигналов и реакцию на стресс [48]. В ответ на стресс в надпочечниках вырабатываются кортикостероидные гормоны (преимущественно кортизол). Избыточная продукция кортизола и катехоламинов отрицательно влияет на процесс заживления ран посредством воздействия на работу иммунной системы (подавление пролиферации и дифференцировки клеток) и усиления гипоксии тканей [49].

Инфицирование. Присутствие на поверхности эрозий и язв разрушенных нежизнеспособных тканей и экссудата облегчает размножение бактерий. Более 90% эрозивно-язвенных дефектов при РДБЭ инфицировано разными штаммами золотистого стафилококка (*S. aureus*). Высокая степень колонизации ран *S. aureus* при ВБЭ связана в большей мере с наличием длительно не заживающих эрозий, чем с типом буллезного эпидермолиза [50]. В исследовании M. Van der Kooi-Pol и соавт. (2013) продемонстрировано, что у 5 пациентов было изолировано 6 различных штаммов *S. aureus* [51], а у каждого пациента находили до 4 штаммов [52]. С возрастом у пациентов прослеживается тенденция к образованию большего количества инфицированных эрозий и язв и увеличивается вероятность колонизации антибиотикорезистентными бактериями [53]. I. Pastar и соавт. продемонстрировали, что нередко помимо *S. aureus* в ране существуют и другие бактерии, например анаэробная флора (пептострептококки, бактероиды, фузобактерии), плохо растущая на средах. Данная группа авторов также установила, что любой длительно существующий эрозивно-язвенный дефект кожи должен быть подвергнут

микробиологическому исследованию с определением чувствительности к антибиотикам [54].

Устранение факторов, препятствующих заживлению, — основная задача терапии тяжелых подтипов буллезного эпидермолиза. Правильный уход за эрозивно-язвенными дефектами улучшает заживление, минимизирует боль и повышает качество жизни больных [53, 55, 56].

Наружное лечение длительно незаживающих эрозий

В состав комплексного ухода за эрозиями при ВБЭ входит применение неадгезивных повязок: мягких силиконовых, губчатых, гидрогелевых, гидроколлоидных, липидоколлоидных, мазевых и т. д. Выбор конкретной повязки осуществляется в зависимости от типа ВБЭ, степени выраженности экссудации и наличия инфицирования.

Для ускорения процесса заживления необходимо наложить асептическую повязку сразу после нарушения целостности кожного покрова (образования пузыря, эрозии, раны). Раннее закрытие и обработка раны обеспечивают предотвращение инфицирования, устранение болезненных ощущений, исключение дополнительного травмирования, защиту раны от воздействия факторов внешней среды [55, 56].

При наличии пузыря необходимо провести аспирацию его содержимого с помощью стерильной инъекционной иглы во избежание увеличения его площади, обработать место образования пузыря или эрозии либо физиологическим раствором, либо антисептическими растворами или спреями, не содержащими спирта, — хлоргексидином, мирамистином, 3% водорода пероксидом. Затем поверх них накладывают повязку или заклеивают неадгезивным пластырем, эпителизация происходит под покрывкой пузыря. Удаление покрывки пузыря не рекомендуется с целью предотвращения инфицирования, возникновения болезненных ощущений и ускорения процесса эпителизации, который происходит быстрее во влажной среде, какой является пузырьная жидкость (рис. 4а, б) [55].

Действие повязок различается в зависимости от их составляющих компонентов. К примеру, гидроколлоидные повязки содержат карбоксиметилцеллюлозу, которая поддерживает влажную среду в ране, способствуя ускорению заживления [57]. Липидоколлоидные повязки, содержащие гидроколлоидные частицы, адсорбируют воду и взаимодействуют с компонентами вазелина, образуя липидоколлоидную границу, которая препятствует прилипанию повязки к раневой поверхности, что обеспечивает безболезненные перевязки и исключает дополнительную травматизацию. Благодаря небольшому диаметру отверстий в сетке грануляционная ткань не проникает через повязку, препятствуя возникновению боли и кровотечений. Применение данного вида повязок способствует поддержанию кислой



а



б

Рис. 4. Простой буллезный эпидермолиз: а — пузырь с серозно-геморрагическим содержимым до опорожнения; б — пузырь после опорожнения

среды рН (6,5—7,5), стимулируя пролиферацию макрофагов, необходимую для процесса заживления [58].

Повязки на основе полиуретана стимулируют процесс экссудации и очищения раневой поверхности. Глицерин, содержащийся в повязке, обладает увлажняющим свойством, что предотвращает прилипание повязки к ране. Кроме того, глицерин способствует уменьшению выраженности запаха (если раневой процесс сопровождается данным явлением), поддерживает аутолитический процесс и оказывает успокаивающее действие на поврежденный участок кожи. Раневое отделяемое стимулирует естественные факторы роста. Сурфактант, являющийся дополнительным компонентом повязки, выделяется в рану постепенно, активируется раневым отделяемым в качестве ответа на воспалительную реакцию [59].

При выраженном мокнутии поверх повязок в виде сеток размещают впитывающий слой или сразу (без сетки) накладывают раневое покрытие с впитывающим слоем (сорбирующее). На мокнущие раны не следует наносить мази. Для впитывания рекомендуется применять стерильные марлевые или вискозные гигроскопические салфетки. При пропитывании их можно менять, не снимая прилегающей к ране сетки. Специальные сорбирующие покрытия обладают более высокой по сравнению с марлей способностью впитывать экссудат либо в силу своей рыхлой структуры — ватно-марлевые и целлюлозные, либо из-за губчатого строения — полиуретановые. Во впитывающем слое некоторых покрытий содержатся лекарственные вещества с анальгезирующим (анилокаин, лидокаин), противомикробным (серебро) или антисептическим (мирамистин) действием. Поверх впитывающего слоя или без него, если нет отделяемого, накладывают вторичные повязки с целью фиксации подлежащего

материала. Обычно это марлевые или самофиксирующиеся бинты, трубчатые или сетчатые бинты. В случае локализации высыпаний в области суставов — для сохранения в них движений предпочтительнее эластичные вторичные бинты. На эрозии без явлений мокнутия во избежание стягивания кожи можно наносить мази с антисептиками [53—55].

В 2014 г. E. Gorell и соавт. сообщили о применении повязки «Геликолл», состоящей из бесклеточного матрикса очищенного бычьего коллагена I типа, в лечении больных ВБЭ. Коллаген, содержащийся в повязке, способствует встраиванию сосудистых и клеточных компонентов, участвующих в заживлении раны, в раневое ложе. Кроме того, он блокирует действие MMP, которые в норме разрушают избыточный коллаген. Однако в хронических ранах их содержание повышается, что препятствует заживлению в нормальные сроки. При исследовании раневого отделяемого после применения коллагенсодержащих повязок было выявлено снижение уровня MMP и повышение уровня связанных факторов роста [60].

При наличии инфицирования наружно применяют противомикробные и антисептические средства, входящие в состав перевязочных средств, либо в виде кремов, мазей или аэрозолей [53, 61]. Так как антисептические средства применяются при обработке не только инфицированных эрозивно-язвенных дефектов, но и пузырей, пациенты с ВБЭ вынуждены использовать данную группу препаратов на протяжении всей жизни. Однако по данным J. Mellerio и соавт. (2010), длительное применение антисептиков может отрицательно влиять на жизнеспособность ткани и таким образом замедлять заживление [61].

Из местных антибиотиков рекомендуется применять бацитрацин (преимущественно воздействующий

на грамположительную флору), полимиксин М (против грамотрицательных бактерий) и неомицин (воздействующий на грамположительные и грамотрицательные бактерии, кроме синегнойной палочки). Целесообразно назначать комбинированные препараты, например банеоцин (бацитрацин + неомицин), чтобы обеспечить максимальный спектр активности. Препарат, содержащий мупироцин и фузидовую кислоту, чаще используется для лечения поверхностного инфицирования, вызванного золотистым стафилококком. При отсутствии эффекта от наружных противомикробных препаратов присоединяют системную антибактериальную терапию. Учитывая возможность полимикробного инфицирования, целесообразно назначать антибиотики широкого спектра действия, воздействующие на грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы [53, 55].

Многообразие средств ухода за эрозивными дефектами, с одной стороны, и ограниченный опыт применения их ввиду редкости заболевания — с другой, затрудняют решение о рекомендации перевязочных средств в каждом индивидуальном случае. Кроме того, имеет значение их высокая стоимость, в связи с чем уход за кожей с применением современных неадгезивных перевязочных средств требует значительных финансовых затрат. По данным А. Kirkorian и соавт., ежедневный расход на перевязочные средства для новорожденного ребенка с РДБЭ варьирует от \$10,64 для самых недорогих повязок до \$127,54, если используются дорогостоящие перевязочные средства [62].

Стимуляция эпителизации

Возможность и скорость эпителизации зависят от размера кожного дефекта, возраста больного, наличия сопутствующей патологии и сохранения придатков кожи в области дефекта [5].

Ранозаживляющие лекарственные средства, стимулирующие эпителизацию, назначают только на неинфицированные раны без экссудации. К ним относятся мази с ретинолом, дексапантенолом, метилурацилом, гемодериватами телячьей крови, цинка гиалуронатом, лантаном, ацексамовой кислотой, а также комбинированные средства — мазь с ретинола пальмитатом в сочетании с метилурацилом, мазь с ретинола пальмитатом, эргокальциферолом и токоферола ацетатом, мазь с хлорамфениколом и метилурацилом, мазь Вишневского (содержит деготь + трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс) [63].

Физиотерапия

При поиске в библиографических базах данных найдена одна публикация клинического случая, в которой описано полное заживление язвы (7 см диаметром), существовавшей более 9 мес., у 22-летнего пациента с РДБЭ после двух процедур абляционного фракционного лазерного облучения [64].

Оценка заживления и прогноз

Оценка улучшения заживления язв при ВБЭ включает ряд клинических параметров: сроки полного закрытия раны, увеличение скорости заживления, качество полученного результата (полная эпителизация без рубца или с образованием рубца, пигментацией, нарушением функции), отдаленные последствия. Для оценки указанных параметров применяется преимущественно фотографирование, что оказалось надежным объективным методом, дополняющим клиническую оценку [65] и делающим возможной консультацию online. Важна также субъективная оценка пациентами результатов лечения — снижение болевых ощущений, зуда, жжения и т.п.

Для мониторингования процесса заживления ран и для снижения продолжительности периода заживления длительно существующих ран на 9-й ежегодной конференции Канадской Ассоциации по уходу за ранами был предложен алгоритм MEASURE [66, 67].

Е. Роре и соавт. (2012) описали применение данного алгоритма у больных ВБЭ в «Консенсусе по уходу за ранами при врожденном буллезном эпидермолизе», исключив из параметров U (деструктивные изменения). Применение данного алгоритма позволяет определить площадь поражения и проводить тщательное динамическое наблюдение за процессом заживления, объективизировать состояние раневого процесса больного и в зависимости от этого составить план по уходу за ранами. Авторами алгоритм MEASURE был адаптирован для больных ВБЭ с длительно не заживающими эрозиями:

M — измерение максимальной длины и ширины под прямым углом по отношению друг к другу;

E — характеристика экссудата (серозный, геморрагический, гнойный, смешанный); его количество (отсутствует, скудный, умеренный, обильный);

A — характеристика раневой поверхности (описание цвета раневой поверхности, наличие грануляций, описание их цвета);

SU — выраженность болевого синдрома определяется с помощью визуальной аналоговой шкалы;

R — повторное измерение площади и описание;

E — описание краев и ткани, окружающей рану. Наличие/отсутствие воспаления, мацерации, уплотнения [53].

Клиническая значимость измерения размеров эрозивно-язвенных дефектов была продемонстрирована ранее некоторыми исследованиями. Y. Kantor и D. Margolis (2000) описали сравнение процентного изменения площади венозных язв нижних конечностей. Процентное изменение площади за неделю было использовано в качестве критерия, указывающего на возможность заживления раны к 24-й неделе [68]. В исследовании D. Margolis и соавт. (2004) продемонстрировано, что маловероятно полное заживление к 12-й неделе раневых дефектов,

площадь которых не уменьшилась на 30% к 4-й неделе [69].

Согласно «Консенсусу по уходу за ранами при врожденном буллезном эпидермолизе» (2014), если за 2—4 нед. площадь раны не уменьшилась на 20—40%, то данную рану можно отнести к длительно незаживающим и следует изменить тактику лечения с применением современных методов (клеточная терапия, применение перевязочных средств, содержащих клеточный материал различного происхождения) [53].

Однако при ВБЭ полного заживления можно и не достигнуть, так как практически невозможно устранить все факторы, препятствующие заживлению.

Заключение

У пациентов с ВБЭ, особенно с дистрофическим и пограничным подтипами, на коже, как правило, присутствуют различные дефекты — от поверхностных и небольших эрозий до глубоких, длительно заживающих язв, которые приводят к образованию злокачественных новообразований, значительно снижающих продолжительность жизни больных. Так как современные методы терапии находятся на этапе разработки и пока не внедрены в клиническую практику, необходимо обеспечить правильный уход за эрозивно-язвенными поражениями кожи, что в настоящее время представляется возможным благодаря многообразию современных перевязочных средств. ■

Литература

1. Fine J. D., Eady R. A., Bauer E. A. et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 931—950.
2. Mellerio J. E., Robertson, S. J., Bernardis C., Diem A. et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa — best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 2015; 174: 56—67.
3. Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия. М: Литтерра; 2010; 880. [Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия. М: Литтерра; 2010; 880.]
4. Harding K., Williamson D. Wound healing. *Medicine* 2004; 32 (12): 4—7.
5. Flanagan M. The physiology of wound healing. *J Wound Care* 2000; 9 (6): 299—300.
6. Singer A. J., Clark R. Cutaneous Wound Healing. *N Engl J Med* 1999; 341: 738—746.
7. Young A., McNaught C. The physiology of wound healing. *Surgery* 2016; 29 (10): 475—479.
8. Micallef L., Vedrenne N., Billet F. et al. The myofibroblast, multiple origins for major roles in normal and pathological tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5 (Suppl. 1): S5.
9. De Donatis A., Ranaldi F., Cirri P. Reciprocal control of cell proliferation and migration. *Cell Commun Signal* 2010; 78: 20.
10. Bruckner-Tuderman L., Has C. Disorders of the cutaneous basement membrane zone. The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biology* 2014; 33: 29—34.
11. Hattori N., Mochizuki S., Kishi K., Nakajima T., Takaishi H., D'Armiento J., Okada Y. MMP-13 Plays a Role in Keratinocyte Migration, Angiogenesis, and Contraction in Mouse Skin Wound Healing. *The American Journal of Pathology* 2009; 175 (2): 533—546.
12. Lettner, T., Lang R., Klausegger A., Hainzl S., Bauer J. W., Wally V. (2013). MMP-9 and CXCL8/IL-8 are Potential Therapeutic Targets in Epidermolysis Bullosa Simplex PLoS ONE, 8 (7) e70123.
13. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005; 366 (9498): 1736—1743.
14. Choma D. P., Pumiglia K., DiPersio C. M. Integrin alpha3beta1 directs the stabilization of a polarized lamellipodium in epithelial cells through activation of Rac1. *J Cell Sci* 2004; 117: 3947—59.
15. Papini R. Management of burn injuries of various depths. *BMJ* 2004; 329 (7458): 158—160.
16. Mignatti P., Rifkin D. B., Welgus H. G., Parks W. C. Proteinases and tissue remodeling. In: Clark RAF, ed. *The molecular and cellular biology of wound repair*. 2nd ed. New York: Plenum Press, 1996: 427—74. 18.
17. McGrath J. A. et al. Structural variations in anchoring fibrils in dystrophic epidermolysis bullosa: correlation with type VII collagen expression. *J invest Derm* 1993; 100 (4): 366—72.
18. Chung H. J., Uitto J. Type VII collagen: the anchoring fibril protein at fault in dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28 (1): 93—105.
19. Chen M. et al. NC1 domain of type VII collagen binds to the beta3 chain of laminin 5 via a unique subdomain within the fibronectin-like repeats. *J invest Derm* 1999; 112 (2): 177—83.
20. Nyström A., Velati D., Mittapalli V. R. et al. Collagen VII plays a dual role in wound healing. *J clin Invest* 2013; 123 (8): 3498—3509.
21. Kiritsi D., Has C., Bruckner-Tuderman L. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Cell Adhesion and Migration* 2013; 7 (1): 135—141.
22. Rousselle P. et al. Laminin 5 binds the NC-1 domain of type VII collagen. *J Cell Biol* 1997; 138 (3): 719—728.
23. Hartwig, B., Borm, B., Schneider H., Arin M. J., Kirfel G., Herzog V. (). Laminin-5-deficient human keratinocytes: defective adhesion results in a saltatory and inefficient mode of migration. *Exp Cell Res* 2007; 313 (8): 1575—1587.
24. Nguyen B. P., Ren X. D., Schwartz M. A., Carter W. G. Ligation of integrin $\alpha3\beta1$ by laminin 5 at the wound edge activates Rho-dependent adhesion of leading keratinocytes on collagen. *J Biol Chem* 2001; 276: 43860—43870.
25. Lampe P. D., Nguyen B. P., Gil S., Usui M., Olerud J., Takada Y., Carter W. G. Cellular interaction of integrin $\alpha3\beta1$ with laminin 5 promotes gap junctional communication. *J Cell Biol* 1998; 143: 1735—1747.
26. Goldfinger L., Hopkinson S., deHart G. et al. The alpha3 laminin subunit, alpha6beta4 and alpha3beta1 integrin coordinately regulate wound healing in cultured epithelial cells and in the skin. *J Cell Sci* 1999; 112: 2615—26129.
27. Nguyen B., Gil S., Carter W. Deposition of laminin 5 by keratinocytes regulates integrin adhesion and signaling. *J Biol. Chem* 2000; 275: 31896—31907.
28. Santoro M., Gaudino G., Marchisio P. The MSP receptor regulates alpha6beta4 and alpha3beta1 integrins via 14-3-3 proteins in keratinocyte migration. *Dev Cell* 2003; 5: 257—271.
29. Ryan M., Lee K., Miyashita Y., Carter W. Targeted disruption of the LAMA3 gene in mice reveals abnormalities in survival and late stage differentiation of epithelial cells. *J Cell Biol* 1999; 145: 1309—1323.
30. Clark R. A. F. Wound repair. Overview and general consideration, in: R. A. F. Clark (Ed.), *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*, Plenum Press, New York 1995; 3—50.
31. Schneider H., Mühle C., Pachó F. Biological function of laminin-5 and pathogenic impact of its deficiency. *Eur J Cell Biol* 2006; 86 (11—12): 701—17.
32. Koster J., Borradori L., Sonnenberg A. Hemidesmosomes: molecular organization and their importance for cell adhesion and disease. In: *Handbook of experimental pharmacology*: Beissert T, Nelson C. F., editors. Berlin: Springer, 2004; 165.

33. Powell A. M., Oyama N., Black M. M. Collagen XVII / BP180: a collagenous transmembrane protein and component of the dermoepidermal anchoring complex. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30 (6):682—7.
34. De Pereda J. M., Lillo M. P., Sonnenberg A. Structural basis of the interaction between integrin $\alpha 6\beta 4$ and plectin at the hemidesmosomes. *EMBO J* 2009; 28(8): 1180—1190.
35. Yurchenco P. D., Amenta P. S., Patton B. L.: Basement membrane assembly, stability and activities observed through a developmental lens. *Matrix Biol* 2004; 22 (7):521—38.
36. Fivenson D. P., Faria D. T., Nickoloff B. J. et al. Chemokine and inflammatory cytokine changes during chronic wound healing. *Wound Repair Regen* 1997; 5:310—322.
37. Toy L. W. Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *J Wound Care* 2005; 14: 20—22.
38. Loots M. A. et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J invest Derm* 1998; 111: 850—857.
39. Giardina P. J., Lin A. N. Hematologic Problems in Epidermolysis Bullosa // Epidermolysis Bullosa. New York, NY: Springer New York, 1992; 191—197.
40. Carter D. M., Lin A. N. Wound healing and epidermolysis bullosa. *Arch Derm* 1988; 124: 732—733.
41. Keast D. H., Fraser C. Treatment of chronic skin ulcers in individuals with anemia of chronic disease using recombinant human erythropoietin (EPO): a review of four cases. *Ostomy Wound Manage* 2004; 50 (10):64—70.17.
42. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. E., Martinez A. E., Sibbald C., Sibbald R. G. Epidermolysis bullosa and chronic wounds: a model for wound bed preparation of fragile skin. *Advances in Skin & Wound Care* 2013; 26 (4): 177—88.
43. Posthauer M. E. The role of nutrition in wound care. *Adv Skin Wound Care* 2012; 25: 62—3.
44. Bolitho C., Xaymardan M., Lynch G. W., Zoellner H. Vascularity during wound maturation correlates with fragmentation of serum albumin but not ceruloplasmin, transferrin, or haptoglobin. *Wound Repair Regen* 2010; 18: 211—22.
45. Fine J. D., Johnson L. B., Weiner M., Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Derm* 2004; 29: 122—127.
46. Woo K. Y. Exploring the effects of pain and stress on wound healing. *Adv. Skin Wound Care* 2012; 25: 38—44.
47. Woo K. Y. Meeting the challenges of wound-associated pain: anticipatory pain, anxiety, stress, and wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2008;54 (9): 10—2.
48. Glaser R., Kiecolt-Glaser J. K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005;5: 243—51.
49. Kiecolt-Glaser J., Marucha P., Malarkey W., Mercado A., Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995; 346(8984):1194—6.
50. Van der Kooi-Pol M. M., Duipmans J. C., Jonkman M. F., van Dijk J. M. Host-pathogen interactions in epidermolysis bullosa patients colonized with *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol* 2014; 304 (2):195—203.
51. Van der Kooi-Pol M. M., Sadabad M. S., Duipmans J. C. et al. Topography of distinct *Staphylococcus aureus* types in chronic wounds of patients with epidermolysis bullosa. *PLoS One* 2013; 8 (6): e67272.
52. Van der Kooi-Pol M. M., Veenstra-Kyuchukova Y. K., Duipmans J. C. et al. High genetic diversity of *Staphylococcus aureus* strains colonizing patients with epidermolysis bullosa. *Exp Derm* 2012; 21: 463—466.
53. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Derm* 2012; 67 (5): 904—917.
54. Pastar I., Nusbaum A. G., Gil J. et al. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS One* 2013; 8: e56846.
55. Denyer J., Pillay E. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. International Consensus. DEBRA, 2012.
56. El Hachem M., Zambruno G., Bourdon-Lanoy E., Ciasulli A., Buisson C. et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Diseases* 2014; 9: 76.
57. Rezvanian M., Ahmad N., Mohd Amin MC., Ng S. F. Optimization, characterization, and in vitro assessment of alginate-pectin ionic cross-linked hydrogel film for wound dressing applications. *Int J Biol Macromol* 2017; 97: 131—140.
58. Benbow M. Urgotul: alternative to conventional non-adherence dressings. *Brit J Nurs* 2002; 11 (2): 135—138.
59. Polymeric membrane dressings for radiotherapy-induced skin damage. *Brit J Nurs* 2014; 23 (10): S24, S26—31.
60. Gorell E. S., Leung T. H., Khuu P., Lane A. T. Purified type I collagen wound matrix improves chronic wound healing in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Derm* 2015; 32 (2): 220—225.
61. Mellerio J. E. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Derm Clin* 2010; 28 (2): 267—269.
62. Kirkorian A. Y., Weitz N. A., Tlougan B., Morel K. D. Evaluation of wound care options in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a costly necessity. *Pediatr Derm* 2014; 31 (1): 33—37.
63. Hunt T. Vitamin A and wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15(4): 817—821.
64. Minicucci E. et al. Low-level laser therapy for the treatment of epidermolysis bullosa: A case report. *J Cosm Laser Ther* 2010; 12: 203—205.
65. Rennekampff H., Fimmers R., Metelmann H. et al. Reliability of photographic analysis of wound epithelialization assessed in human skin graft donor sites and epidermolysis bullosa wounds. *Trials* 2015; 16: 235.
66. Keast D. H., Bowering K., Burrows C., D'Souza L., Evans A, MacKean G. New techniques in assessing non-healing ulcers—measuring up. Ninth Annual Conference, Canadian Association of Wound Care; 2003 Nov 6—9; Toronto, ON.
67. Keast D. H., Bowering C. K., Evans A. W., Mackean G. L., Burrows C., D'Souza L. MEASURE: a proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair Regen* 2004; 12 (3 Suppl): S1—17.
68. Kantor J., Margolis D. J. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Derm* 2000; 142: 960—4.
69. Margolis D. J., Allen-Taylor L., Hoffstad O., Berlin J. A. The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 163—8.

об авторах:

А. А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 А. Э. Карамова — к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 В. И. Альбанова — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 В. В. Чикин — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 Е. С. Мончаковская — аспирант ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

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

Эффективность крема, содержащего верапамила гидрохлорид, в терапии рубцов в эксперименте

В. А. Охлопков, С. В. Скальский, Т. Ф. Соколова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Приводятся данные по оценке эффективности оригинального антирубцового крема на основе верапамила для лечения гипертрофических и келоидных рубцов в эксперименте. Кожные рубцы крысам моделировали путем иссечения полнослойного лоскута кожи площадью $5 \times 4 \text{ см}^2$ в центре спины. После заживления раны и формирования рубца в течение 2 мес. проводилось ежедневное двукратное втирание в область рубцевания крема, содержащего в качестве базового компонента верапамил. Контроль эффективности лечения проводили через 10, 30 и 60 сут. Изучены следующие показатели: площадь рубца, его тип, консистенция, цвет, чувствительность, по данным биомикроскопии — микроциркуляция рубца. Предложенный новый метод лечения гипертрофических и келоидных рубцов с использованием оригинального верапамилсодержащего крема позволил в эксперименте получить стойкий клинический результат, заключающийся в уменьшении площади рубца на 25%, формировании физиологического рубца, улучшении консистенции и изменении цвета рубца до характерного для окружающей кожи, его размягчении и уплощении, исчезновении болевых ощущений. За счет накожного нанесения способ являлся безболезненным, безопасным и не оказывал влияния на окружающие ткани. По данным биомикроскопии, ремоделирование патологического рубца приближало показатели к уровню здоровой кожи у 93% крыс. Наиболее значимый в динамике болезни клинический эффект применения оригинального антирубцового крема на основе верапамила наблюдался у экспериментальных животных через 60 дней после лечения.

Ключевые слова: **верапамилсодержащий крем, келоидные и гипертрофические рубцы.**

Контактная информация: sergscalskiy@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (4): 38—43.

Effectiveness of cream containing verapamil hydrochloride, in the therapy of rubts in experiment

V. A. Okhlopkov, S. V. Skalsky, T. F. Sokolova

Omsk State Medical University
Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russia

The data in respect to efficacy of verapamil-containing scar cream for treatment of hypertrophic and keloid scars are presented in the article. Skin scars were simulated in rats by excision of a full-thickness skin flap size 5x4 cm² in the center of the back. Upon wound healing and scar formation a daily twofold fomentation of verapamil-containing cream was carried out. Treatment efficacy was checked after 10, 30 and 60 days. The following indices were studied: an area of the scar, its type, consistence, color, sensitivity, and scar microcirculation according to biomicroscopy. The proposed novel method for treatment of hypertrophic and keloid scars with verapamil-containing cream allowed to obtain a sustained clinical result demonstrating a reducing area of the scar by 25%, a physiological scar formation, improving the consistence and scar colour changing to the normal skin colour, its softening and flattening, and pain disappearance. Due to the dermal application, the method was painless, safety and did not affect on the surrounding tissues. According to biomicroscopy a scar remodeling approximated the indices to the level of healthy skin in 93% of rats. The most significant clinical effect the cream with verapamil was observed in experimental animals in 60 days after treatment.

Key words: verapamil-containing cream, keloid and hypertrophic scars.

■ Появление келоидных и гипертрофических рубцов на месте глубоких дефектов кожи, сопровождавшихся разрушением дермы (изъязвления, раны, ожоги, трещины, воспалительные процессы), после травм, хирургических операций, ожогов, акне является одной из сложных проблем современной медицины, интересующих специалистов многих профилей — дерматологов, косметологов, пластических хирургов [1, 2]. Несмотря на современные достижения и многообразие предложенных методик, традиционно используемые методы лечения (хирургическое иссечение, гормонотерапия, рентгенотерапия, ферментотерапия, СВЧ-криодеструкция) недостаточно эффективны, а поиски новых методов, особенно фармакологической коррекции, которые приостановили бы прогрессирование келоида и его рецидива, не прекращаются [3, 4]. В последние годы появились немногочисленные исследования, в которых рекомендуется использовать верапамил в лечении рубцов. Показано, что местное и внутрисуставное применение верапамила в эксперименте уменьшало образование послеоперационных эпидуральных и внутрисуставных спаек путем ингибирования пролиферации фибробластов [5—7]. Нами выявлено, что верапамил оказывает нормализующее действие на чрезмерный рост соединительной ткани в процессе спайкообразования [8]. На наш взгляд, представляет интерес оценить возможность использования верапамила для фармакотерапии келоидных рубцов.

Цель исследования: экспериментальная оценка эффективности антирубцового крема на основе верапамила для профилактики гипертрофических и келоидных рубцов кожи.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены на 72 белых беспородных крысах-самцах массой 220—240 г, которым в соответствии с данными моделировали кожные рубцы, морфологически и патофизиологически близкие к гипертрофическим и келоидным рубцам человека [9]. Воспроизведение рубца проведено путем иссечения полнослойного лоскута кожи площадью $5 \times 4 \text{ см}^2$ в центре спины и последующего заживления раны. После формирования рубца (на 55-е сутки от начала эксперимента) проводили лечение с использованием оригинального антирубцового крема с верапамилом. Нами впервые была сконструирована мягкая лекарственная форма для наружного применения — крем комбинированного состава, содержащий в качестве базового компонента верапамил, дающий выраженный фармакологический эффект в отношении избыточной продукции заместительной соединительной ткани, введенный в состав ланолин-вазелиновой основы. В качестве консервирующего, противовоспалительного, антимикробного и противоотечного средства, а также для повышения

проникающей способности крема в его состав был введен димексид (патент 2290919 РФ). Для определения количества верапамила гидрохлорида в креме использовали метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления. Разделения выполнены на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence со спектрофотометрическим детектором ($\lambda = 254 \text{ нм}$). Соотношение компонентов крема: 0,25% раствор верапамила гидрохлорида — 25—35%, димексид — 4—6%, вазелин — 11—19%, ланолин — 40—60%.

Для исследования эффективности антирубцового крема на основе верапамила, согласно листу рандомизации, были сформированы две экспериментальные группы: 1-я — основная ($n = 36$), получавшая верапамил в составе антирубцового крема, 2-я — группа сравнения ($n = 36$) с нанесением водно-вазелин-ланолиновой основы, содержащей димексид, без верапамила. Контрольные группы составили 12 интактных крыс (контроль 1) и 15 крыс без травматического воздействия, которым антирубцовый крем наносился на здоровый участок кожи в центре спины в аналогичных с основной группой режимах воздействия лекарственного средства и сроках забора материала для исследований (контроль 2). Проводилось ежедневное двукратное втирание используемого крема или его основы в зону формирующегося рубца. Контроль эффективности профилактики проводили через 10, 30 и 60 сут с момента заживления раны. Все исследования выполняли в соответствии с современными принципами биоэтики, в том числе «Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных» (Страсбург, 1986) и «Всемирной декларацией прав животных», принятой Международной лигой прав животных 23 сентября 1977 г. в Лондоне и объявленной 15 октября 1978 г. в штабе ЮНЕСКО в Париже. Для характеристики рубцовых повреждений кожи и оценки клинической эффективности антирубцового крема с верапамилом была применена следующая шкала, в соответствии с которой фиксировались изменения состояния рубцов в баллах: размеры рубца (площадь в см^2): менее 1 см^2 — 1 балл, $1\text{—}5 \text{ см}^2$ — 2 балла, $5\text{—}10 \text{ см}^2$ — 3 балла, $10\text{—}15 \text{ см}^2$ — 4 балла, более 15 см^2 — 5 баллов; тип рубца: нормотрофический (не выходит за пределы раны, плоский, мягкий, эластичный, белесоватого цвета) — 0 баллов, гипертрофические и келоидные рубцы — 3 балла. Гипертрофические и келоидные рубцы были объединены в одну группу в связи с тем, что внешне их дифференцировать достаточно сложно, так как для обоих видов характерно избыточное образование фиброзной ткани с нависанием или выходом за края раны, у тех и других тонкий эпидермис, отсутствуют кожный рисунок и придатки кожи; цвет рубца: окраска здоровой кожи — 0, легкая эритема — 1, выраженная эритема — 2; консистенция рубца: нормальная — 0, легкое

уплотнение — 1, выраженная индурация — 2; чувствительность рубца: отсутствие боли — 0, боль — 4; данные сравнительной биомикроскопии: более 20 ед. — 0,15 балла; 20 ед. — 1 балл, 10—15 ед. — 2,5 балла, 10 ед. — 3 балла, до 5 ед. — 4 балла. Сумма показателей шкалы до 5 баллов расценивалась как хороший результат, от 5 до 10 баллов — как удовлетворительный, более 10 баллов — неудовлетворительный. Сравнительную биомикроскопию с оценкой состояния микроциркуляции в зоне гипертрофических/келоидных рубцов проводили с помощью устройства для биомикроскопии кожи, принцип работы которого заключается в биомикроскопии кожи в области рубца экспериментальных крыс и соответствующих ему точек тела контрольных животных в отраженном свете с фокусированием полученного изображения на преобразователе световых сигналов в электрические [10]. Устройство для определения индекса капиллярной асимметрии изготовлено на базе тубуса с объективом, окуляра и источника света капилляроскопа М-70А. Преобразователь световых сигналов размещен перед окуляром. Световой поток от источника света направляется на исследуемый объект. Отражаясь от него, луч проходит через объектив, окуляр и затем попадает в преобразователь световых сигналов в электрические. Сравниваются показатели, полученные с участков кожи, покрытых рубцовой тканью, и с симметричных участков здоровой кожи. Расчет индекса капиллярной асимметрии производится в относительных единицах по формуле: $K = (B : C) \times 100$, где K — индекс капиллярной асимметрии; B — показатели в симметричных точках тела; C — показатели в области рубца. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 6.0, согласно критериям параметрической статистики, с подсчетом средней арифметической — M и ее ошибки — m . Оценка статистической значимости различий между сравниваемыми показателями проводилась с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при степени безошибочного прогноза, равной 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В результате проведенных экспериментальных исследований было выявлено, что нанесение антирубцового крема на неповрежденную кожу крыс (контроль 2) после щадящего удаления волосяного покрова не вызывало признаков ее изменения. В течение всего периода наблюдения (10, 30, 60-е сутки) на месте контакта верапамил-содержащего крема с кожей признаки воспаления и/или аллергических реакций: покраснение, отечность, папулы, микровезикулы и т.д. отсутствовали, цвет кожи оставался розовым, без признаков шелушения, кожа имела гладкую поверхность, хорошо смещалась относительно

но подлежащих тканей, легко образуя складку, при пальпации была безболезненной. Состояние кожных покровов интактных крыс (контроль 1) и крыс группы контроль 2, на здоровую кожу которых длительно наносился исследуемый крем с верапамилом, не различалось.

При моделировании кожных рубцов животные как основной, так и группы сравнения на момент начала исследования антирубцового крема с верапамилом демонстрировали признаки полной эпителизации гранулирующей поверхности раны и формирования патологических рубцов с плотной, грубой текстурой как самого рубца, так и фиброзных сращений рубцового регенерата и окружающей его кожи с подлежащими мягкими тканями.

Экспериментальное лечение крыс с рубцами основной группы верапамилсодержащим кремом в течение 10 дней не сопровождалось уменьшением площади рубцов. Однако характерными оказались изменения их цвета и консистенции. В группе сравнения эти изменения не были заметны. Так, у 65% крыс основной группы, леченных антирубцовым кремом с верапамилом, окраска рубцов из ярко-красной, цианотичной трансформировалась в розовую, а местами даже в светло-розовую. Рубцы стали более гладкими, с тенденцией к выравниванию до уровня здоровой кожи, более чем в половине случаев при пальпации исчезла болезненность. Рубцы крыс группы сравнения (нанесение водно-вазелин-ланолиновой основы крема, содержащей димексид, без верапамила) стали светлее, а их консистенция, возвышение над здоровой кожей, болезненность при пальпации имели тенденцию к нормализации не более чем у 15% подопытных животных.

Через 30 дней лечения в основной группе крыс отмечено уменьшение площади рубцов в среднем на 12%. В группе сравнения этот показатель остался неизменным. У 82% крыс основной группы цвет рубцов стал светло-розовым. В группе сравнения такое изменение отмечено в 18% случаев. В основной группе высота рубцов заметно уменьшилась, в 65% случаев они сравнялись с уровнем кожи и имели гладкую поверхность, сравнительно легко образуя складку. В группе сравнения у 20% крыс также наблюдалось размягчение рубцовой ткани, но рубцы в складку не брались и оставались малоподвижными относительно подлежащих тканей.

Через 60 дней у крыс, получавших лечение верапамилом, площадь рубцов уменьшилась на 25%. В группе сравнения их площадь уменьшилась лишь на 7% от исходной. В основной группе более чем у 87% животных рубцы стали тонкими, светлыми, не возвышались над уровнем кожи, при пальпации рубцы были безболезненными. У крыс группы сравнения в 75% случаев наблюдались признаки патологических рубцов (цвет рубцов розовый, местами



красный, рубцы плохо смещались относительно подлежащих тканей).

При оценке ближайших и отдаленных результатов лечения в баллах в основной группе уже через 30 дней систематического применения верапамила средняя сумма составила 4,5 балла и результат лечения расценен как хороший, а в группе сравнения — 11,5 балла — результат неудовлетворительный. В сроки обследования 60 дней средняя сумма баллов в основной группе составила 2,5 — хороший результат, тогда как в группе сравнения данная сумма продолжала составлять 11 баллов — неудовлетворительный результат.

Проведение биомикроскопии кожи у крыс с патологическими рубцами, получавших (основная группа) и не получавших (группа сравнения) верапамилсодержащий крем, показало, что интенсивность поглощения светового потока поверхностью формирующегося рубца, зависящая прежде всего от интенсивности микроциркуляции, заметно регрессирует, возвращаясь к показателям здоровой кожи крыс. В динамике эти изменения носят плавный нарастающий характер (см. рисунок). Через 10 дней воздействия верапамила

на рубцовую ткань условные показатели светопоглощения поверхностью рубца в основной группе составили 8,0 у 64% крыс, через 30 дней — 14,5 у 81% крыс, через 60 дней — 18,5 у 93% крыс. В группе сравнения условные показатели светопоглощения поверхностью рубца составили 8,0 у 18% крыс, через 30 дней — 14,5 у 21% крыс, через 60 дней — 18,5 у 41% крыс.

Как показали наши исследования, у 64% крыс основной группы при проведении биомикроскопии рубцовой ткани через 10 дней от начала применения антирубцового крема показатели составили 8 усл. ед. В группе сравнения такие изменения коснулись лишь 18% животных. Через 30 дней при проведении биомикроскопии кожи у 81% крыс основной группы показатели возросли до 14,5 усл. ед. В группе сравнения рост показателей биомикроскопии до 14,5 усл. ед. отмечен у 21% животных. Через 60 дней биомикроскопические показатели области рубцов оценивались в 18,5 усл. ед. у 93% экспериментальных крыс основной группы и лишь у 41% — в группе сравнения. При сравнении данных биомикроскопии кожи становится очевидным, что местное применение верапамила у крыс основной группы ремоделировало патологический кожный рубец начиная с 10-х суток его применения после эпителизации раны и постепенно приближало показатели к аналогичному уровню здоровой кожи (30 и 60 дней).

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии у традиционно применяемого в кардиологии блокатора медленных кальциевых каналов верапамила новых свойств по регуляции процессов рубцовообразования. Предложенная лекарственная форма в виде оригинального крема, содержащего 0,25% раствор верапамила гидрохлорида в водно-жировой основе, при местном щадящем способе доставки верапамила в толщу рубца оказывает выраженное антирубцовое действие, которое регистрировалось в сроки от 10 до 60 дней после эпителизации раны. Накожное применение верапамила проявляется формированием нормотрофического рубца, уменьшением площади рубцовой поверхности, улучшением консистенции и изменением цвета рубца, его значительным лизисом, размягчением и уплотнением, исчезновением болевых ощущений. По данным биомикроскопии, местное применение верапамила ремоделирует патологический кожный рубец у 93% крыс и к 60-м суткам лечения приближает показатели к уровню здоровой кожи. За счет накожного нанесения способ является безболезненным, безопасным и не оказывает влияния на окружающие ткани, что подтверждается устойчивым клиническим результатом, наблюдаемым у экспериментальных животных через 60 дней от начала применения крема. ■

Литература

1. Zhukova O. V., Potekaev N. N., Stenko A. G., Burdina A. A. Pathogenesis and histomorphologic features of skin scars. *Clin Dermatol Venerol* 2009; 3: 4—9. [Жукова О. В., Потеекаев Н. Н., Стенько А. Г., Бурдина А. А. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи. *Клин дерматол и венерол* 2009; 3: 4—9.]
2. Karapetyan G. E., Pakhomova R. A., Kochetova L. V. et al. Treatment of hypertrophic and keloid scars. *Fundamental Studies* 2013; 3: 70—73. [Карапетян Г. Э., Пахомова Р. А., Кочетова Л. В. и др. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов. *Фундаментальные исследования* 2013; 3: 70—73.]
3. Voronkov A. V., Stepanova E. F., Zhidkova Yu. Yu., Gamzeleva O. Yu. State-of-the-art approaches to pharmacological correction of pathological scars. *Fundamental Studies* 2014; 3—2: 301—08. [Воронков А. В., Степанова Э. Ф., Жидкова Ю. Ю., Гамзелева О. Ю. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов. *Фундаментальные исследования* 2014; 3 (2): 301—308.]
4. Kennet A. Scar correction. M.: Read Elsvier; 2009. [Кеннет А. Коррекция рубцов. М.: Рид Элсивер; 2009.]
5. Li Y., Ma X, Yu P. et al. Intra-articular adhesion reduction after knee surgery in rabbits by calcium channel blockers. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2466—2471.
6. Wang R, Mao Y, Zhang Z et al. Role of verapamil in preventing and treating hypertrophic scars and keloids. *Int Wound J* 2015; doi: 10.1111/iwj.12455
7. Wang Z., Wang Y., Xie P. et al. Calcium channel blockers in reduction of epidural fibrosis and dural adhesions in laminectomy rats. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014; 24 (1): 293—298.
8. Skalsky S. V., Sokolova T. F., Sychev D. A. Effect of calcium channel-blocking agents on peritoneal cells while modeling adhesions in the abdominal cavity. *J. Biomedicine* 2016; 3: 11—17. [Скальский С. В., Соколова Т. Ф., Сычев Д. А. Воздействие блокаторов медленных кальциевых каналов на перитонеальные клетки при моделировании спаечного процесса в брюшной полости. *Ж. Биомедицина* 2016; 3: 11—17.]
9. Logvinov S. V., Ariy E. G. Simulation of excessive pathological skin scar. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery* 2002; 3: 36—40. [Логвинов С. В., Арий Е. Г. Способ экспериментального моделирования избыточного патологического кожного рубца. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии* 2002; 3: 36—40.]
10. Chernetsov A. A. Unit for determining of capillary asymmetry index. *Milit. Medical J*. 1988; 9: 61—62. [Чернецов А. А. Устройство для определения индекса капиллярной асимметрии. *Воен мед журн* 1988; 9: 61—62.]

об авторах:

В. А. Охлопков — д.м.н., профессор, и. о. ректора, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

С. В. Скальский — к.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Т. Ф. Соколова — д.м.н., ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Конфликт интересов

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

Опыт удаления доброкачественных новообразований кожи в шейно-лицевой области методом плазменной абляции

И. Ф. Ритиня^{1,2}, С. А. Рубинс¹, А. Я. Рубинс¹

¹ Латвийский университет
бульвар Райниса, д. 19, г. Рига, LV-1586, Латвия

² Институт красоты «Liorá»
ул. Таллинас, д. 18, г. Рига, LV-1001, Латвия

Выбор метода удаления доброкачественных образований кожи (ДОК) в шейно-лицевой области всегда актуален. Удаление ДОК производят по медицинским и эстетическим показаниям. Предпочтителен метод с менее болезненными процедурами, коротким периодом заживления, без заметных отдаленных следов (шрамов, дисхромии) и с прогностически меньшим количеством повторных процедур.

Цель исследования. Оценка эффективности, безопасности и удобства плазменной абляции ДОК аппаратом Plexr® (GMV, Италия); сравнение скорости репаративных процессов после удаления ДОК шейно-лицевой области аппаратом Plexr® с другими аппаратными методами (по данным обзоров литературы).

Материал и методы. Нами была выделена группа пациентов, желающих удалить папилломы, ксантелазмы, дермальные невусы, дерматофибромы на лице и теле. Новообразования оценивались визуально и посредством дерматоскопа DermLite 3DN. Пациенты с атипичными кожными образованиями исключались из исследования и направлялись на консультацию к врачу-онкологу. Каждый пациент, получив полную информацию о ходе процедуры и послеоперационном уходе, письменно заверил свое информированное согласие. Плазменная абляция ДОК осуществлялась аппаратом Plexr®. Повторный осмотр пациентов производился после отделения корочки с обработанного участка кожи.

Результаты исследования. Нами проведено 373 процедуры по удалению ДОК, в том числе 212 (57%) — в шейно-лицевой области, включая 47 (13%) случаев удаления акрохордонов, папиллом, ксантелазм, сирином, милиумов области верхнего и нижнего века. В 98% случаев констатировано полноценное заживление. Повторная коррекция потребовалась только одному пациенту ввиду недостаточно глубокой деструкции тканей при удалении множественных сирином зоны нижнего века.

Заключение. Полученные результаты позволяют считать метод плазменной абляции тканей ДОК аппаратом Plexr® эффективным, безопасным, атравматичным, экономичным, с коротким периодом заживления тканей (7—10 дней). Удаление ДОК аппаратом Plexr® — хорошая альтернатива конвенциональным хирургическим и лазерным методам, которая может быть внедрена в медицинскую практику.

Ключевые слова: дермальный невус, ксантелазма, папиллома, плазменная абляция, сиринома.

Контактная информация: arubins@apollo.lv. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (4): 44—52.

Experience of removing benign neoplasms of skin in cervicofacial area using the method of plasma ablation

I. F. Ritina^{1,2}, S. A. Rubins¹, A. Y. Rubins¹

¹ Department of Dermatovenerology University of Latvia
19 Raina Blvd, Riga, LV-1586, Latvia

² Beauty institute “Liora”
18 Tallinas str., Riga, LV-1001, Latvia

Choosing appropriate methods for removal of benign skin lesions (BSL) in the cervicofacial area has always been an important and challenging issue. Removal of the BSL is indicated and performed for medical and aesthetic reasons. A method with less painful procedures, a short healing period, without noticeable long-lasting traces (such as scars, dyschromia) and, predictably, fewer repeat procedures is preferred.

Objectives. Evaluation of the effectiveness, safety and convenience of BSL plasma ablation using Plexr[®] (GMV, Italy); Comparison of the reparative processes speed after the BSL removal in the cervicofacial area applying the Plexr[®] device with other instrumental methods (based on literature reviews).

Materials and Methods. We identified a group of patients wishing to remove papilloma, xanthelasma, dermal nevi, dermatofibroma on their face and body. Neoplasms (skin lesions) were assessed visually and by means of the DermLite 3DN dermatoscope. Patients with atypical skin lesions were excluded from the study and referred to a medical oncologist for consultation. Each patient, having been fully briefed on the nature and course of the medical procedure, as well as required aftercare, submitted their written informed consent. Plasma ablation of BSL was performed using Plexr[®] device. Re-examination of patients was carried out after the scab from the treated area of the skin had fallen off.

Results. We have performed 373 BSL removal procedures, including 212 (57%) — in the cervicofacial area, among which there have been 47 (13%) cases of acrochordoni, papilloma, xanthelasma, syringoma and upper and lower eyelid milia removals. Complete healing has been recorded in 98% of all cases, with repeated corrective procedure being required only for one patient due to insufficiently deep tissues destruction in the course of multiple syringoma removal in the lower eyelid area.

Conclusion. The results obtained allow to consider the method of BSL tissues plasma ablation applying Plexr[®] device effective, safe, non-traumatic, inexpensive, with a short period of tissue healing (7—10 days). BSL removal with the help of Plexr[®] — is a good alternative to conventional surgical and laser methods, which can be introduced into medical practice.

Key words: **dermal nevus, xanthelasma, papilloma, syringoma, plasma ablation.**

Введение

Доброкачественные образования кожи (ДОК) в области лица, например папилломы, дерматофибромы, ксантелазмы, синингомы, милиумы и дермальные невусы не угрожают здоровью человека, но доставляют эстетический дискомфорт. В некоторых случаях папилломы в области шеи подвержены травматизации, что причиняет неудобство. Нередко пациенты обеспокоены возможной малигнизацией образований. Папилломы на веках могут затруднять зрительное восприятие. При обращении к специалистам с целью удалить эти образования пациенты предпочитают процедуры менее болезненные, с коротким периодом заживления, без видимых невооруженным глазом следов (шрамов, дисхромии) и с прогностически меньшим количеством повторных процедур. Специалистам приходится непрерывно искать новые безопасные и эффективные методы лечения ДОК, комфортные как для пациентов, так и для врачей. Особенно это актуально при проведении манипуляций на труднодоступных участках кожи, в периорбитальной зоне, на свободных краях верхнего и нижнего века, на спинке и кончике носа.

Для удаления ДОК дерматологи часто прибегают к криодеструкции и электрокоагуляции ввиду их экономичности и удобства применения. Лазерная хирургия популярна и эффективна, но она остается недоступной для широкого круга специалистов в связи с дороговизной лазерных установок. Метод плазменной абляции аппаратом Plexr[®], получивший широкое распространение в странах Европы, был назван автором описываемой методики профессором Г. Фиппи (Giorgio Fippi), президентом Итальянской ассоциации косметической медицины и неаблятивной хирургии (S.I.M.E.C.N.A.), сублимацией (физический термин сублимация обозначает переход вещества из твердого состояния в газообразное, минуя жидкое). В контексте данной статьи мы заменяем этот термин словосочетанием плазменная абляция, принятым в России для обозначения процессов плазменной деструкции тканей с помощью аппаратов «Плазмаскин» ЭКХ-12-01/ЭКХ-25-01. К сожалению, в доступных авторам медицинских источниках не удалось найти ссылки на клинические исследования по практике удаления ДОК данными аппаратами. Аппарат Plexr[®] (GMV, Италия) (рис. 1 и 2) относится к группе радиохирургических инструментов, применяемых также в неабляционной хирургии [1]. Действие аппарата базируется на трех фундаментальных эффектах:

1) при активизации манипулы аппарата (см. рис. 2) возникает разница потенциалов [2] в зазоре 0,5—1,5 мм между наконечником манипулы Plexr[®] и кожей;

2) ионизируется присутствующий в зазоре между кожей и наконечником манипулы аппарата атмосферный газ, происходит образование плазмы (плазма — четвертое, после твердого, жидкого и газообразно-



Рис. 1. Аппарат Plexr[®]



Рис. 2. Одна из трех манипул аппарата Plexr[®]

го, агрегатное состояние вещества) и возникает эффект, подобный электрической дуге;

3) поток плазмы производит деструкцию тканей — плазменную абляцию (рис. 3) [2].

Во время манипуляции происходит целенаправленное воздействие только на поверхностные ткани ДОК,



Рис. 3. Деструкция дермального папилломатозного невуса аппаратом PLEXR®

характеризующиеся плохой проводимостью, причем подлежащим тканям энергия не передается [2], и они подвергаются незначительной травматизации [3]. Это позволяет произвести контролируруемую послойную плазменную абляцию тканей ДОК с меньшим риском таких отдаленных побочных явлений, как развитие дисхромии и появление рубцов. Именно по этой причине лечение ДОК с помощью прибора PLEXR® является эффективным и как метод представляет собой хорошую альтернативу лазерным технологиям.

Цель настоящего исследования

Проведение оценки метода плазменной абляции ДОК аппаратом PLEXR® (GMV, Италия) как эффективного, безопасного и удобного в использовании; сравнение скорости репаративных процессов после удаления ДОК в шейно-лицевой области аппаратом PLEXR® с репаративными процессами после применения других аппаратных методов (по данным [1, 2]).

Материал и методы

Нами проведено неконтролируемое исследование, одобренное комитетом по этике Института кардиологии и регенеративной медицины клинико-физиологических исследований, медикаментов и фармацевтической продукции при Латвийском университете (документ № 1-03/27 от 30.09.2016).

Из потока посетителей амбулаторного отделения института красоты «Liorá» была выделена группа пациентов, желающих удалить папилломы, ксантелаз-

мы, дермальные невусы и дерматофибромы в области лица и тела. Каждое образование было оценено визуально, а также с использованием дерматоскопа DermLite 3DN. Пациенты с атипичными кожными образованиями были исключены из исследования и направлены на консультацию к врачу-онкологу. Каждый пациент был полностью информирован о ходе процедуры и необходимом после нее уходе, а также заверил своей подписью информированное письменное согласие на проведение процедуры. Обезболивание производилось кремом Emla в течение 30 минут под окклюзией или с помощью микроинъекций Sol. Lidocaini hydrochloridi 2%. Процедура деструкции ДОК осуществлялась аппаратом PLEXR® (см. рис. 1, 2) по методике бесконтактного точечного прерванного воздействия в сочетании с непрерывной спрей-технологией [1] (рис. 3).

У аппарата PLEXR® имеются три рабочие манипулы, каждая из которых соответствует одному (низкому, среднему или высокому) уровню мощности [1] (см. рис. 3). Уровни мощности манипул не регулируются, а для каждой манипулы определен протокол процедур. Манипула с белой меткой соответствует низкому уровню производимой энергии и предусмотрена для деструкции ксантелазм, ДОК диаметром до 2—3 см, мелких плоских бородавок и лечения угревой сыпи при активном акне [4]. Манипула с зеленой меткой соответствует среднему уровню производимой энергии и предусмотрена для деструкции ксантелазм, покрытых плотной тканью, среднего размера ДОК, коррекции шрамов постакне. Манипула с красной меткой (высокая мощность) рекомендована для деструкции фибром, себорейного кератоза, крупных дермальных невусов и др.

В течение 3—4 дней после процедуры пациенты 2 раза в день обрабатывали раневую поверхность раствором антисептика Octenisept®; им надлежало дожидаться самостоятельного отслоения корочки, избегать воздействия прямых солнечных лучей, не посещать солярий в течение месяца, не заклеивать корочку пластырем, не наносить на нее никаких кремообразных средств. Повторный осмотр пациентов производился через 7—10 дней после отделения корочки с подвергнутого манипуляции участка кожи.

Результаты исследования и обсуждения

Всего нами было проведено 373 процедуры удаления ДОК (табл. 1), в том числе 212 (57%) — в области лица и шеи, из которых 47 (13%) были манипуляциями по удалению акрохордонов, папиллом, ксантелазм, сириномом и милий зоны верхнего и нижнего века (табл. 2).

Ряд авторов, отмечая в своих публикациях, что удаление ДОК на лице и особенно в области век и носа требует выполнения процедуры с предельной тщательностью, указывают на риск рецидивов,

Таблица 1 Виды ДОК, удаленных аппаратом Plexr®

Всего	Папилломы	Множественные милии	Ксантелазмы	Дерматофибромы	Себорейный кератоз	Множественные периорбитальные синингоммы	Cista sebaceus	Бородавки	Дермальные невусы
<i>n</i> = 373	156	8	24	36	23	13	8	56	49
100%	42%	2%	6%	10%	6%	4%	2%	15%	13%

Таблица 2 Локализация ДОК, удаленных аппаратом Plexr®

Всего пациентов	Лицо, за исключением век	Веки	Шея	Декольте	Тело
<i>n</i> = 373	94	47	71	38	123
100%	25%	13%	19%	10%	33%

образования рубцов и нарушения пигментации. В исследуемой группе в 98% случаев было констатировано полноценное заживление без необходимости повторной коррекции. Этот факт обусловлен тем, что специалист имеет возможность прицельно точно произвести абляцию планируемого объема в пределах прилежащих здоровых тканей без их повреждения [1—3]. Повторная коррекция потребовалась только одному пациенту при удалении множественных синингом в области нижнего века в связи с недостаточной глубиной деструкции тканей во время первой манипуляции.

Процесс удаления папиллом и ксантелазм в области век различными методами сложен из-за анатомического строения век и близости глазного яблока. J. Labandeira с соавт. [5] делится опытом лечения ксантелазм с использованием жидкого азота, отмечая простоту такой технологии и ее малую себестоимость, однако применяется этот метод редко по причине выраженного отека век. Популярно и удаление ксантелазм CO₂-лазером, однако D. Satiriadis и A. Patsatsi в “European Handbook of Dermatological Treatments” [6] отмечают нарушение пигментации в 5—10% случаев, а также высокий процент рецидивов (40%). Рецидивы связаны с технической сложностью полного удаления тканей образования. С. Raulin с соавт. [7], удалившие 23 пациентам 52 периорбитальные ксантелазмы CO₂-лазером, выполняли каждую процедуру 4—7 ходами. Однако через 10 мес. авторы констатировали рецидив у 3 пациентов (13%), а в нескольких случаях ими наблюдалось нарушение пигментации.

При использовании аппарата Plexr® появилась возможность безопасно удалять ткани ксантелазм, не опасаясь термической деструкции подлежащих

и окружающих здоровых тканей [2, 3]. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности применения аппарата Plexr® для плазменной абляции 24 ксантелазм, с учетом того, что дисхромия, выраженные шрамы и рецидивы не были констатированы по истечении 1,5 года (рис. 4). Следует отметить, однако, что процесс заживления тканей век после процедур плазменной абляции ксантелазм является более длительным по сравнению с аналогичными процессами заживления после плазменной абляции синингом и папиллом в тех же зонах.

S. Korkmaz, F. Ekiç, S. Sül [8] удаляли ДОК зоны век 75 пациентам по эстетическим показаниям, используя аргонный лазер. Все пациенты были удовлетворены полученным эстетическим результатом. Раны эпителизировались в течение 3—4 нед., при этом у 3 пациентов была констатирована гиперпигментация.

D. Sebaratnam с соавторами [9] отмечают эффективность удаления ксантелазм и синингом зоны век лазерами, в то же время обращают внимание на частые рецидивы, связанные с расположением указанных образований в глубоких структурах кожи. A. Hirotaka с соавт. [10] также отмечают частые рецидивы синингом периорбитальной зоны после их удаления CO₂-лазером. Авторы объясняют это явление тем, что врач, выполняя процедуру в периорбитальной зоне, старается удалить образование с минимальной травматизацией окружающих тканей и выполняет деструкцию тканей не в полном объеме. В рамках нашего исследования было сделано по одной процедуре абляции аппаратом Plexr® множественных периорбитальных синингом у 13 пациентов, и только в одном случае через месяц был констатирован рецидив, потребовавший выполнения повторной манипуляции. Нарушений пигментации и образования дефектов кожи не наблюдалось. S. Cho с соавт. [11] с интервалом в один месяц выполнили CO₂-лазером по 2 процедуры абляции множественных периорбитальных синингом 35 пациентам и в 14,3% случаев констатировали гиперпигментацию.

Удалять доброкачественные образования в области носа так же сложно, как и на веках. Анатомическое строение носа, его богатое кровоснабжение и наличие хряща осложняют выполнение любой процедуры удаления доброкачественных образований [12].



Рис. 4. Ксантелазма нижнего века: *а* — предоперационное фото; *б* — сразу после процедуры плазменной абляции ксантелазмы нижнего века; *в* — через 5 дней после процедуры плазменной абляции ксантелазмы; *г* — вид через 3 года и 5 месяцев после процедуры плазменной абляции ксантелазмы нижнего века

В процессе деструкции тканей важно одновременно коагулировать сосуды [13], не повреждая хрящевые структуры. S. Greenbaum и соавт. [14] отмечают, что выполняя процедуры в области носа, надо избегать высоких температур, так как помимо некроза кожи они вызывают и хондронекроз. В той же статье авторы информируют о гипопигментированных атрофических рубцах после процедур на кончике и крыльях носа [14]. Опыт применения аппарата Plexr® для удаления дермальных невусов на спинке, кончике и крыльях носа продемонстрировал возможность использования метода плазменной абляции в этой области без выра-

женных атрофических рубцов и нарушения пигментации после процедуры (рис. 5).

В ходе исследования аппаратом Plexr® было удалено 264 папилломатозных, мягких и гиперкератозных новообразований кожи, в том числе 16 веррукозных невусов, а также 24 ксантелазмы в области век. По прошествии года после однократной процедуры выраженные рубцы и рецидивы не были констатированы ни в одном случае. Многие авторы указывают на прямую зависимость количества необходимых повторных процедур от толщины тканей новообразований. U. Hohenleutner с соавт. [15] рекомендует удалять



Рис. 5. *а* — вид сразу после плазменной абляции дермальных невусов; *б* — вид через 9 месяцев после процедуры плазменной абляции дермальных невусов

папилломатозные и мягкие ДОК аргоновыми лазерами, а гиперкератозные образования лучше, по их мнению, подвергать деструкции CO_2 лазерами. Тем не менее риск формирования рубцов довольно высок независимо от выбранного метода. S. Paradela с соавт. [16] сообщает о 25 пациентах с эпидермальными веррукозными невусами, которым было произведено по 4 процедуры удаления невусов CO_2 лазером. У 33% этих пациентов были констатированы рецидивы.

J. Park с соавт. [17] использовали Er:YAG лазер для лечения 20 пациентов с эпидермальными веррукозными невусами. Авторы отметили успешность всех процедур, однако через год у 15% пациентов были отмечены нарушения пигментации, а у 5 (25%) пациентов развился рецидив.

В ходе нашего исследования с помощью аппарата Plexi® было удалено 23 себорейных кератомы однократной плазменной абляцией. Во всех случаях

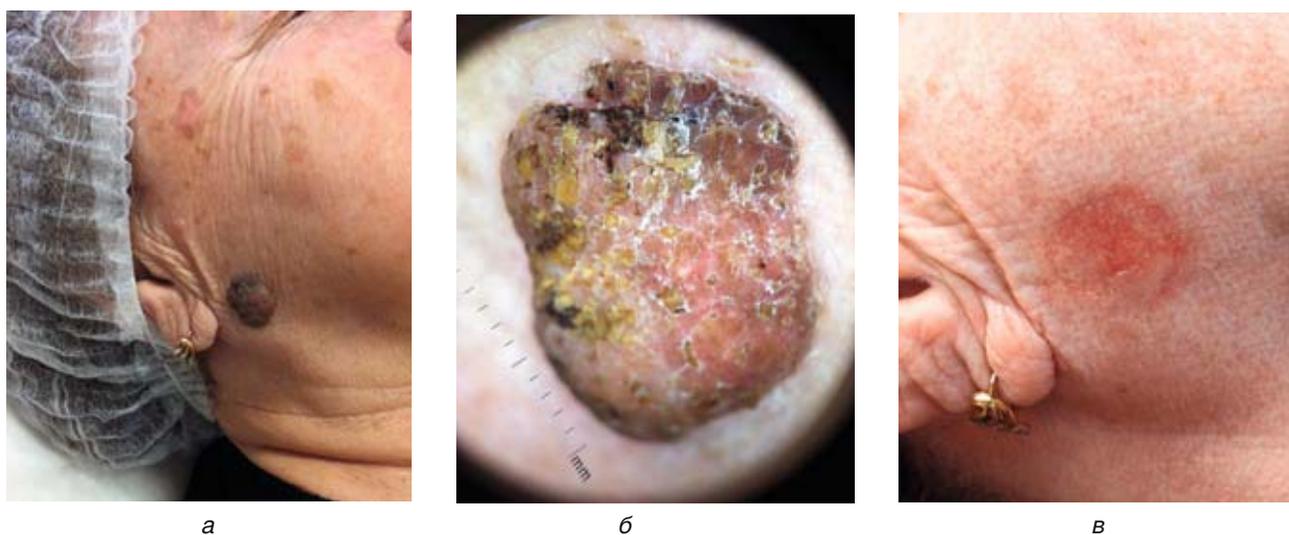


Рис. 6. *а* — очаг себорейного кератоза лица до процедуры удаления; *б* — дерматоскопия себорейного кератоза; *в* — на восьмой день после процедуры плазменной абляции

заживление происходило в течение 7—9 дней (рис. 6) без последующих рецидивов. G. Culbertson [18] выполнил деструкцию 1567 себорейных кератом у 326 пациентов с применением диодного лазера 532 nm. При этом 93% образований удалось удалить в процессе однократной процедуры, и только в 7% случаев манипуляцию пришлось повторить.

Абляция тканей ДОК с помощью CO₂ и YAG лазеров гарантирует лучший косметический результат в сравнении с хирургической эксцизией образований, но следует отметить и вероятность рецидивов [19], атрофических рубцов [20] и локальное нарушение пигментации.

Заключение

В результате исследования было получено практическое подтверждение декларированных производителем утверждений:

1. Метод плазменной абляции аппаратом Plexr® позволяет прицельно, слой за слоем удалить ткани ДОК, обеспечивая высокую точность и контроль процесса деструкции, в результате чего удается снизить количество рецидивов, что выгодно отличает данный метод от лазерной абляции и электрохирургической техники.

2. Наблюдение за ходом заживления с достаточной долей вероятности дает основание предположить, что процесс плазменной абляции ДОК происходит без повреждения подлежащих тканей, которые не подвергаются агрессивному термическому воздействию, и, соответственно, некроз глубоких тканей отсутствует [2]. Об этом свидетельствует значительно более быстрый (7—9 дней) процесс заживления раны после плазменной абляции по сравнению с аналогичным процессом после лазерных и электрохирургических процедур.

3. Побочные явления после процедуры плазменной абляции ДОК, такие как рубцы и нарушение пигментации, при соблюдении правил ухода за раневой поверхностью развиваются значительно реже, чем при использовании других методов удаления новообразований кожи.

Процедура плазменной абляции ДОК аппаратом Plexr® относительно проста в исполнении, эффективна, атравматична для окружающих тканей, безопасна как для пациента, так и для медицинского персонала. Еще одним преимуществом метода является его относительно низкая себестоимость. Авторы полагают, что метод плазменной абляции может успешно применяться в практике дерматолога и специалиста эстетической медицины. ■

Литература

1. User Manual. GMV S. R. L., Via del Buero 31, 0040, Rocca Priora RM Italy: 2011; 19, 47—58.
2. Tsiomas G. S., Dimitris V., Nikolaos G. Clinical and Histological Presentation after Plexr application, Needle Shaping (Vibrance) and O.F.F. Pinnacle Medicine&Medical Sciences 2015; Vol. 2 (3), ISSN:2360-9516: 522—530.
3. Scarano A., Carinci F., Sinjari B., Artese L., Fippi G., Brunelli G., Monguzzi R. Skin lesions induced from the radiosurgical unit and voltaic arc dermoabrasion: a rabbit model. European Journal of Inflammation 2011; Vol. 9, no. 3: 89—94.
4. Geleki S., Tsioumas S., Vranou A. Plexr in Acne Treatment. Pinnacle Medicine&Medical Sciences 2015; ISSN: 2360-9516, Vol. 2 (1), Article ID pmms_171, 482—486.
5. Labandeira J., Vázquez-Osorio I., Figueroa-Silva O., Pereira M. J., Toribio J. Tolerability and effectiveness of liquid nitrogen spray cryotherapy with very short freeze time in the treatment of xantelasma palpebrarum. Dermatologic Therapy 2015 Nov-Dec; 28 (6): 346—50.
6. Sotiriadis D., Patsatsi A. Xanthomas. In: Katsambas, A. D., Lotti T. M. European Handbook of Dermatological Treatments, Third Edition, Springer; 2016. p. 1063—1069.
7. Raulin C., Schoenermark M. P., Werner S., Greve B. Xanthelasma palpebrarum: Treatment with the ultrapulsed CO₂ laser. Lasers in Surgery and Medicine 1999; 24: 122—127.
8. Korkmaz S., Ekici F., Sül S. Argon laser-assisted treatment of benign eyelid lesions. Lasers in Medical Science 2015 Feb; 30 (2): 527—531.
9. Sebaratnam D. F., Lim A. C., Lowe P. M., Goodman G. J., Bekher P., Richards S. Lasers and laser-like devices: Part two; Australian Journal of Dermatology 2014; 55: 1—14.
10. Akita H., Takasu E., Washimi Y., Sugaya N., Nakazawa Y., Matunaga K. Case Report, Siringoma of the face with fractional photothermolysis. Journal of Cosmetic and Laser Therapy 2009; 11: 216—219.
11. Cho S. B., Kim H. J., Noh S., Lee S. J., Kim Y. K., Lec J. H. Treatment of siringoma using an ablative 10600 nm carbon dioxide fractional laser. A prospective analysis of 35 patients. Dermatologic Surgery 2011; 37: 433—438.
12. Hatem A. T., Yousef A. F., Rashad H. Dual-sided electrosurgery handpiece for simultaneous tissue cutting and coagulation: first report on a conceptual design validated by an animal experiment. Medical Devices 2015; 8: 351—357.
13. Aferzon M., Millman B. Excision of rhinophyma with high-frequency electrosurgery. American Society of Dermatologic Surgery 2002; 28: 735—738.
14. Greenbaum S. S., Krull E. A., Watnick K. Comparison of CO₂ laser and electrosurgery in the treatment of rhinophyma. Journal of the American Academy of Dermatology 1988; 18: 363.
15. Hohenleutner U., Landthaler M. Laser therapy of verrucous epidermal nevi. Clinical and Experimental Dermatology 1993; 18: 124—127.
16. Paradelo S., Del Pozo J., Fernandez-Jorge B., Lozano J., Martinez-Gonzalez C., Fonseca E. Epidermal nevi treatment by carbon dioxide laser vaporization a series of 25 patients. Journal of Dermatological Treatment 2007; 18: 169—174.
17. Park J. H., Hwang E. S., Kim S. N., Kye Y. C. Er: YAG laser treatment of verrucous epidermal nevi. Dermatologic Surgery 2004; 30: 378—381.
18. Culbertson G. R. 532 nm diode laser treatment of seborrheic keratoses with color enhancement. Dermatologic Surgery 2008; 34: 525—528.
19. Hammes S. Benign Tumors and Organoid Nevi. In Raulin C., Karsai S. Laser and IPL Tehnology in Dermatology and Aesthetic Medicine Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011. 43—57.
20. Hruza G. J., Fitzpatrick's J. Skin resurfacing with lasers. Clinical Dermatology 1995, 38—41.

21. Ehlman M., Bar-Iosef U., Paun S. D., Vashkevich M., Levit K. Radiochastotnaya terapiya v ehsteticheskoy medicine. Obzor. Plasticheskaya hirurgiya i kosmetologiya, 2011 (4): 705—721. [Элман М., Бар-Иосеф У., Паун С. Д., Вашкевич М., Левит К. Радиочастотная терапия в эстетической медицине. Обзор. Пластическая хирургия и косметология, 2011 (4): 705—721.]
22. Ponomarenko G. N., Spokojnyj L. B., Klyuchareva S. V. Vysokointensivnye lazernye tekhnologii v dermatologii; Sankt-Peterburg 2012. [Пономаренко Г. Н., Спокойный Л. Б., Ключарева С. В. Высокоинтенсивные лазерные технологии в дерматологии; Санкт-Петербург 2012.]
23. Massarweh N. N., Cosgriff N., Slakey D. P. Electrosurgery: history, principles, and current and future uses. Journal of the American College of Surgeons 2006; 202: 520—530 [PubMed].
24. Niamtu J. 3rd Radiowave surgery versus CO₂ laser for upper blepharoplasty incision: with modality produces the most aesthetic incision? Dermatologic Surgery 2008; 34: 912921. [PubMed].
25. Smith T. L., Smith J. M. Radiofrequency electrosurgery. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2000; 11: 66—70.
26. Yates B., Que S. K., D`Souza L., Suchecki J., Finch J. J. Laser treatment of periocular skin conditions. Clinical Dermatology 2015; Mar-Apr 33 (2): 197—206.

об авторах: ▶

И. Ф. Ритиня — врач кафедры дерматовенерологии Медицинского факультета Латвийского университета, директор института красоты «Liorá», Рига

С. А. Рубинс — д.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии Медицинского факультета Латвийского университета, Рига

А. Я. Рубинс — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии Медицинского факультета Латвийского университета, Рига

Конфликт интересов

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

Венозная эктазия красной каймы губ: терапия лазером на парах меди

С. В. Ключарева¹, И. В. Пономарев², Ю. Н. Андрусенко³

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² ФГБУН Физический институт им. П. Н. Лебедева РАН

119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинский пр., д. 53

³ Клиника «Институт Здоровья»

61003, г. Харьков, площадь Конституции, д. 26, Украина

Представлен опыт применения лазерного аппарата на парах меди «Яхрома-Мед» для лечения венозных эктазий красной каймы губ (ВЭ), желтая длина волны генерации которого 578 нм попадает в полосу высокого поглощения оксигемоглобина. Лечение проведено у 58 пациентов с ВЭ, возвышающимися над кожей не более чем на 1 мм, со 100% клиническим результатом. При размере ВЭ до 1 см — эффективность лечения составила 87% после первой процедуры и полное разрешение у оставшихся 13% пациентов после второй процедуры. При размере свыше 1 см — эффективность 71 и 29% после второй. Получен 100% клинический результат. Терапевтический эффект сохранился в течение года у всех 58 пациентов.

Установлено, что на процессы нарушения микроциркуляции и в дальнейшем развития ВЭ влияют различные экзогенные факторы: около половины (48,3%) — умышленно подвергались чрезмерной инсоляции, более четверти — проживали в регионах с неблагоприятными климатическими факторами (ветер, холод, пониженная влажность и т. п.) (27,6%) или были любителями приема процедур гипертермического воздействия (баня, сауна и др.) (25,9%). Ожог (термический, химический) в анамнезе выявлен практически у каждой пятой женщины (20,7%). Злоупотребляли острой, пряной и горячей пищей 17,2% пациентов.

Ключевые слова: лазер на парах меди, венозные озера, венозная эктазия, сосудистый лазер.

Venous ectasia of the vermilion border: copper vapor laser treatment

S. V. Klyuchareva¹, I. V. Ponomarev², Yu. N. Andrusenko³

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russia

² P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences
Leninskiy prospekt, 53, Moscow, 119991, Russia

³ Clinic "Health Institute"
Constitution Square, 26, Kharkov, 61003, Ukraine

We present the experience of application of "Yakhroma-Med" copper vapor laser system for the treatment of venous ectasia (VE) of the vermilion border. The yellow wavelength of the generated laser radiation reaches 578 nm falls at the peak of hemoglobin absorption. The treatment was conducted in 58 patients with VE rising above the skin for no more than 1 mm. 100% clinical result. With a hemangioma size of up to 1 cm, treatment efficiency was 87% after the first procedure and complete resolution in 13% of the patients after the second procedure. At a size of more than 1 cm, the efficiency was 71% after the first procedure and 29% after the second. A 100% clinical result was obtained. The therapeutic effect persisted throughout the year in all 58 patients.

It has been established that microcirculation disorders processes and further development of VE are affected by a variety of exogenous factors: about a half (48.3%) of the patients were deliberately subjected to excessive sunlight exposure, more than a quarter lived in regions with adverse climatic factors (wind, cold, abnormally low humidity, etc.) (27.6%), or regularly received hyperthermic procedures (steam bath, sauna, etc.) (25.9%). A burn (thermal, chemical) is found in the medical history of one in every five women (20.7%). 17.2% of the patients indulged in excessive consumption of condimental, spicy and hot food.

Key words: copper vapor laser, venous lakes, venous ectasia, pulsed-dye laser.

Corresponding author: genasveta@rambler.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 4: 53—61.

■ Флебэктазия красной каймы губ, описанная в 1956 г. Bean и Walsh, является приобретенной формой сосудистой дилатации [1, 2].

Различают несколько типов сосудистых дисплазий: венульные, венозные, лимфатические, артериовенозные, смешанные. В частности, «винные пятна», ранее относимые к капиллярным гемангиомам, представляют собой типичный вариант венульной дисплазии.

Гистологически ВЭ состоит из полостей, ограниченных эндотелиальным слоем сосудов и разделенных перегородками. Формирование происходит в результате переполнения кровью неполноценных капилляров, перерастяжения и разрыва их стенок с образованием полостей (каверн) и кровоизлияний (гематом). Кроме того, кровь, находящаяся в этих полостях, из-за замедленного тока и повышения коагуляционных свойств образует мелкие сгустки, тромбы. Гематомы и тромботические массы прорастают соединительнотканскими волокнами, в результате чего формируются соединительнотканские перегородки. Травмирование опухоли может приводить к значительным кровотечениям.

Цвет этого новообразования варьирует от застойно-красного до синюшно-фиолетового. Иногда (особенно уплощенные очаги) бывают цвета нормальной кожи: чем глубже заложена опухоль, тем светлее ее окраска. Считается, что регрессия венозных эктазий не превышает 7—8% случаев наблюдений. Эти статистические данные также не касаются опухолей внутренних органов. Кроме того, наш собственный опыт лечения венозных эктазий не дает оснований к оптимизму.

В течение 6 лет мы не наблюдали ни одного случая спонтанного регресса венозных эктазий, напротив, при отсутствии адекватной терапии эти новообразования кожи проявляют склонность к росту как по периферии, так и вглубь.

Лечение: среди инвазивных методов лечения ВЭ в настоящее время широко применяются хирургический метод, криотерапия, электрокоагуляция, инъекции склерозирующих веществ, лазеротерапия, всевозможные комбинации вышеперечисленных воздействий.

Хирургический метод до сих пор широко распространен. Применяется при гемангиомах кожи, подкожной клетчатки и мышц туловища и конечностей. Хирургическое удаление опухоли целесообразно в раннем детском возрасте, пока она еще не разрослась. Этим обеспечивается хороший косметический результат и предотвращаются возможные вторичные осложнения — инфицирование, тромбозы, кровотечения, инвазия. Понятно, что показанием к хирургическому лечению являются венозные эктазии и артериальные гемангиомы, расположенные в подкожной клетчатке и в мышцах. Рецидивы заболевания до-

вольно часты и свидетельствуют о нерадикальности проведенного вмешательства. Они могут быть также устранены хирургически либо излечены другими методами в зависимости от размера и локализации новообразования. Следует иметь в виду, что залогом успеха в лечении гемангиом, независимо от применяемого метода, является радикальность выполняемой процедуры. В связи с чем в настоящее время некогда популярный и малотравматичный способ лечения, заключавшийся в обкалывании и чрескожном лигировании краев опухоли с расчетом на деваскуляризацию и облитерацию кавернозных полостей, практически не применяется.

Одним из наиболее простых и доступных методов лечения венозных эктазий, применяющихся до настоящего времени, является *электрокоагуляция* (диатермокоагуляция) [3]. Принципом действия этого метода является необратимая тепловая денатурация белковых структур, наступающая при прохождении через ткани переменного электрического тока частотой 100—1500 кГц. Вследствие этого воздействия наблюдается локальное склерозирование тканей венозных эктазий. К сожалению, метод имеет ряд существенных недостатков, ограничивающих показания к его применению при лечении сосудистых новообразований: ожог и склерозирование с последующим рубцеванием участка кожи в зоне контакта с электродом, невозможность контролирования интенсивности и глубины воздействия, болезненность процедуры и т. д. Поэтому во избежание весьма вероятных и тяжелых осложнений (прежде всего косметического характера) метод электрокоагуляции можно рассматривать только как метод выбора при лечении мелких капиллярных (точечных) гемангиом и телеангиэктазий, расположенных на закрытых участках кожи.

Распространенным методом лечения венозных эктазий является *криотерапия*. Метод основан на получении асептического воспаления в ткани гемангиомы с последующим ее склерозированием. Если раньше в качестве хладагента использовалась углекислота t° около -80°C , прикладываемая в виде снега к очагам поражения, то на сегодняшний день криодеструкция осуществляется аппаратом, где в качестве хладагента применяется жидкий азот при $t^{\circ} = -196^{\circ}\text{C}$ [4]. Оптимальное время криовоздействия — 20—30 с для гемангиом, располагающихся на коже, и 7—15 с для венозных эктазий, локализующихся на слизистых оболочках. При локализации венозных эктазий в местах, наиболее подверженных травмированию (перинеальная область, ягодицы, слизистая полость рта, губы), криовоздействие не должно применяться.

Для лечения небольших венозных эктазий на лице с успехом применяется *склеротерапия*. Метод введения склерозирующих веществ базируется на принципе асептического воспаления и тромбоза сосудов, окружающих опухоль, с последующим склерозом,

атрофией и запустеванием сосудов самой опухоли. Склерозирующее вещество желательно ввести в один из сосудов, подходящих к опухоли. Для обнаружения такого сосуда целесообразно использовать ангиографию. Если это невозможно, то склерозирующий агент вводят в ткани, окружающие опухоль, и под нее. В зависимости от реакции тканей склерозант может быть введен повторно, через 1—4 нед. (отек на месте введения, как правило, самостоятельно исчезает к 5—6-му дню). Из склерозирующих веществ наиболее часто используется 70% и 96% этиловый спирт, хининуретан и горячий физиологический раствор (при t° около 100°C) в дозе от 0,5 до 5,0 мл, в зависимости от размера новообразования. Перспективно использование и современных склерозантов (этоксисклерол, фибровейн). Недостатками метода являются продолжительность лечения (в 70—80% случаев необходимо несколько процедур), болезненность, необходимость использования дополнительных диагностических средств (ангиография), вероятность осложнений (некрозы) и высокие требования к хирургической подготовке персонала.

В последние годы значительный прогресс в решении проблемы лечения сосудистых новообразований достигнут благодаря использованию *лазеротерапии*. Для лечения небольших венозных эктазий используются следующие лазерные аппараты: углекислотный (CO_2) [5], аргоновый (длина волны 488 нм) [6], криптоновый (568 нм), импульсный на красителях (585 нм), с аргоновой накачкой (585—690 нм), полупроводниковый (800 нм), Nd:YAG (1060 нм). Действительно, работа с этими лазерными аппаратами требует большой осторожности и опыта [7].

В 1981 г. Anderson и Parrish предложили концепцию селективного фототермолиза [8] о возможности избирательного воздействия лазерного света на хромофоры кожи. За прошедшие годы эта концепция была многократно подтверждена и в настоящее время является теоретическим обоснованием лечения сосудистых дефектов кожи.

Для селективного воздействия на сосудистые дефекты кожи оптимален желтый спектр (например, длина волны 578 нм лазера на парах меди, которая совпадает с локальным максимумом поглощения света гемоглобином).

В статье [9] лазер на красителе с желтой длиной волны 595 нм использован для лечения венозных эктазий на кайме губ. Лечение проведено у 8 пациентов. Авторы получили эффективность лечения 60% после 5 сеансов.

К селективным лазерам для лечения сосудистой патологии кожи относится лазерный медицинский аппарат на парах меди «Яхрома-Мед», желтая длина волны которого 578 нм попадает в полосу высокого поглощения оксигемоглобина, что позволяет производить селективную коагуляцию сосудов увеличенного

диаметра, а зеленая длина волны 511 нм эффективно работает на пигментные новообразования [10—13].

Цель исследования: оценка безопасности и эффективности лечения кавернозных гемангиом лазерным аппаратом на парах меди с длиной волны 578 нм при помощи ретроспективного фотографического анализа.

Материал и методы

В своей работе мы использовали аппарат лазерный на парах меди «Яхрома-Мед» (Физического института им. П. Н. Лебедева). Данный лазер излучает одновременно две длины волны — 511 и 578 нм, с помощью фильтров можно выделить любую из них.

Лечение на лазерном аппарате «Яхрома-Мед» проводилось на длине волны 578 нм. Использовались длительность экспозиции до 0,3 с и средняя мощность до 0,8 Вт. Диаметр пятна фокусировки на коже пациента составлял 1 мм. Области воздействия лазерного излучения располагались на сосудистом новообразовании плотно, без пропусков. Для позиционирования лазерных импульсов на коже использовалась специальная сканирующая насадка, которая позволяет обработать сосудистое пятно в автоматическом режиме с расстоянием между центрами областей лазерного воздействия 1 мм. Встроенный микроконтроллер при помощи микрозеркала в режиме реального времени перемещал сфокусированный пучок лазера по коже, обеспечивая необходимые интервалы между областями воздействия и заполняя выбранный шаблон обработки.

Доза воздействия на очаг ВЭ выбиралась в зависимости от цвета — на более темные сосудистые образования мощность увеличивалась до 0,65 Вт, так как темный цвет говорит о большем скоплении сосудов в ВЭ. При светло-красном цвете мощность, как правило, выбиралась от 0,55 до 0,6 Вт, при темно-вишневом цвете от 0,6 до 0,65 Вт. После процедуры отмечается изменение цвета ВЭ до светло-серого (сосуды скоагулированы). На следующий день после процедуры формируется тонкая корочка, она сохраняется 3—5 дней, после ее отпадения цвет и структура красной каймы губ восстанавливаются. Вторая процедура проводилась, если образование уменьшилось в объеме, но не прошло до конца: если сохранялся цвет, но размер венозной эктазии значительно уменьшился, как правило, на 70%.

Процедура выполнялась под местной анестезией Sol. Lidokaini 2% — 2,0 мл подкожно. После каждого сеанса лечения обработанная область охлаждалась пакетами со льдом в течение 10 мин. Все пациенты были проинструктированы о важности не травмировать обработанные места. Если появлялись корочки, пациентам рекомендовали применять мазь с антибиотиками три раза в день, пока корочки не сойдут. Пациенты были проинформированы о необходимо-

сти соответствующей защиты от солнца и использования солнцезащитного крема широкого спектра фактор 30 по своему выбору (во время курса лечения и в течение по меньшей мере 4 недель после последнего сеанса лечения). Корочки в случае появления держались до 7 дней после процедуры.

Результаты и обсуждение

На кафедре дерматовенерологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова накоплен большой опыт использования лазерного аппарата «Яхрома-Мед» [10—13]. В рамках данного исследования в течение года было обследовано и пролечено 58 больных с венозными эктазиями ограниченной локализации в области красной каймы губ.

Клинически ВЭ выглядела следующим образом: четко отграниченное на поверхности красной каймы губ (верхней или нижней) возвышение любого оттенка красной палитры (от светло-розового до фиолетового). На оттенок влияет количество сосудов, из которых состоит опухоль. Отмечались инфильтрация опухоли в глубину и формирование узла разной величины от 0,5 мм до 2,0 см в диаметре (рис. 3). При надавливании образование имело плотную консистенцию. Мягкая структура указывает на предрасположенность к увеличению размеров в недалеком будущем.

До лечения у всех больных, по данным лазерной доплеровской флоуриметрии (ЛДФ), в очагах поражения были выявлены нарушения микроциркуляции (МЦ) в 100% случаев — спастически-застойного типа, проявляющиеся повышением тонуса артериол, наличием выраженных застойных явлений в венолярном звене микроциркуляторного русла и стазом на уровне капилляров.

Средний возраст мужчин составил 50,4 года, женщин — 46,7 года. Согласно табл. 1 в возрасте от 30 до 50 лет было 15 (25,8%) пациентов, от 51 года до 65 лет — 18 (31,1%), от 66 до 75 лет — 13 (22,4%), старше 75 лет — 12 (20,7%).

Нами были изучены косвенные причины развития венозных эктазий у пациентов.

Данные табл. 2 наглядно свидетельствуют, что на процессы нарушения микроциркуляции и в дальнейшем развития ВЭ могут влиять различные экзогенные факторы. В большинстве случаев эти факторы действуют комплексно. Сочетание трех и более факторов установлено у 97,3% пациентов, в том числе трех — почти в половине случаев (46,1%), четырех — более чем в трети (36,1%), пяти — у каждого шестого (15,5%).

Около 2/3 (58,6%) пациентов злоупотребляли курением, около половины — умышленно подвергались чрезмерной инсоляции, более четверти — проживали в регионах с неблагоприятными климатиче-

Таблица 1 Сводные данные по пациентам

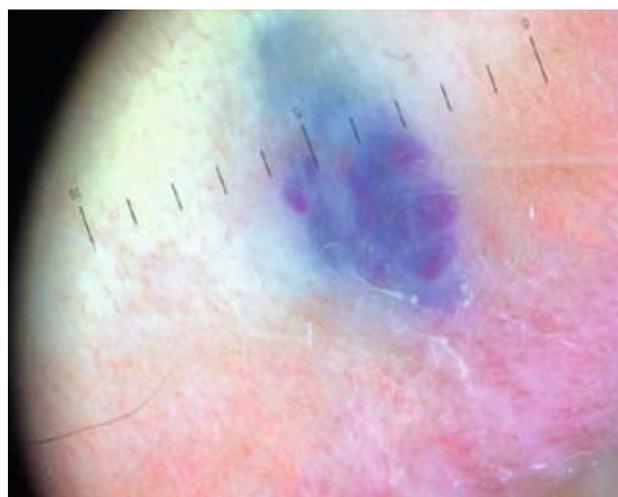
Характеристика	Количество пациентов	
	абс.	%
Пол:		
женщины	53	91
мужчины	5	9
Возраст:		
30—50 лет	15	26
51—65 лет	18	31
66—75 лет	13	22
> 75 лет	12	21
Тип кожи по Фицпатрику		I—II
Размер венозных гемангиом:		
< 1 см	28	48
1—1,5 см	14	24
1,5—2 см	10	18
> 2 см	6	10
Цвет ВЭ:		
светло-красный, красный	7	12
темно-вишневый, темно-красный	51	88

Таблица 2 Структура встречаемости различных экзогенных факторов у больных ВЭ ($n = 58$)

Триггерный фактор	Количество пациентов	
	абс.	%
Табакокурение	34	58,6
Чрезмерная инсоляция	28	48,3
Неблагоприятные климатические факторы (ветер, холод, пониженная влажность и т.п.)	16	27,6
Гипертермическое воздействие (баня, сауна и др.)	15	25,9
Ожог (термический, химический)	12	20,7
Злоупотребление алкоголем, острой, пряной и горячей пищей	10	17,2
Применение лекарственных препаратов с фотосенсибилизирующим эффектом	8	13,8



а



б

Рис. 1. Дерматоскопия ВЭ; локализация — нижняя губа: а — до лечения; б — после лечения

скими факторами (ветер, холод, пониженная влажность и т.п.) (27,6%) или были любителями приема процедур гипертермического воздействия (баня, сауна и др.) (25,9%). Ожог (термический, химический) в анамнезе выявлен практически у каждой пятой женщины (20,7%). Злоупотребляли острой, пряной и горячей пищей 17,2% пациентов. Применение лекарственных препаратов с фотосенсибилизирующим эффектом установлено у 13,8%.

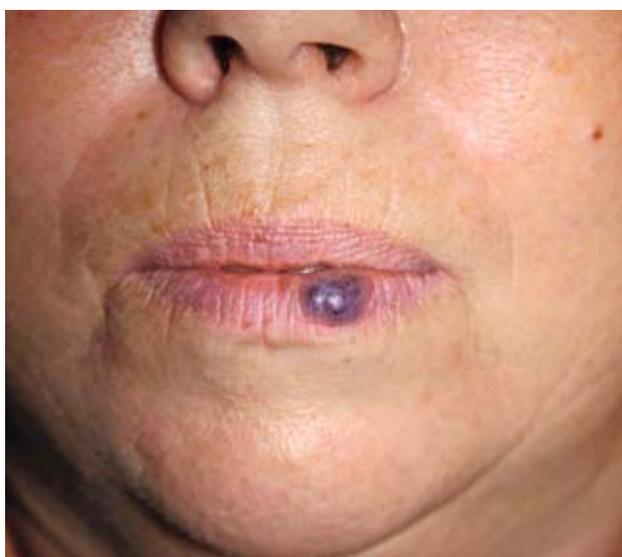
Дерматоскопия (рис. 1) применена с целью: 1) дифференциальной диагностики с меланомой кожи, для которой характерно неравномерное скопление пигмента, наличие глыбок, бело-голубой вуали; 2) количественной оценки степени гиперпигментации

и плотности коллагена, а также для определения наличия или отсутствия сосудистых изменений в коже. До процедуры у всех больных была установлена дерматоскопическая картина ВЭ: строение гомогенное/лакунарное (красные, голубые полости), атипичных сосудов нет.

Пациентам из группы наблюдения при размере венозных эктазий до 1 см — эффективность лечения составила 87% после первой процедуры и полное разрешение у оставшихся пациентов после второй процедуры. При размере свыше 1 см — эффективность 71% и полное разрешение у оставшихся пациентов после второй процедуры со 100% клиническим результатом. На фото пациентов показан конечный

Таблица 3 Лечение и результаты

Характеристика	Результат, число пациентов, абс. (%)
Причина лечения:	
кровотечения	4 (7)
косметическая	54 (93)
Лечение до обработки лазером:	
проводилось	5
не проводилось	53
Число сеансов: Эффективность лазеротерапии при размере венозных эктазий до 1 см	
1	87%
2	100%
Число сеансов: Эффективность лазеротерапии при размере венозных эктазий свыше 1 см	
1	71%
2	100%
Анестезия:	
применялась: Sol. Lidokaini 2% — 2,0 мл подкожно	31%
не применялась	69%
Побочные эффекты:	
гипо- или гиперпигментация	Нет
рубцевание	Нет
другие	Корочки в течение 1 нед. после процедуры

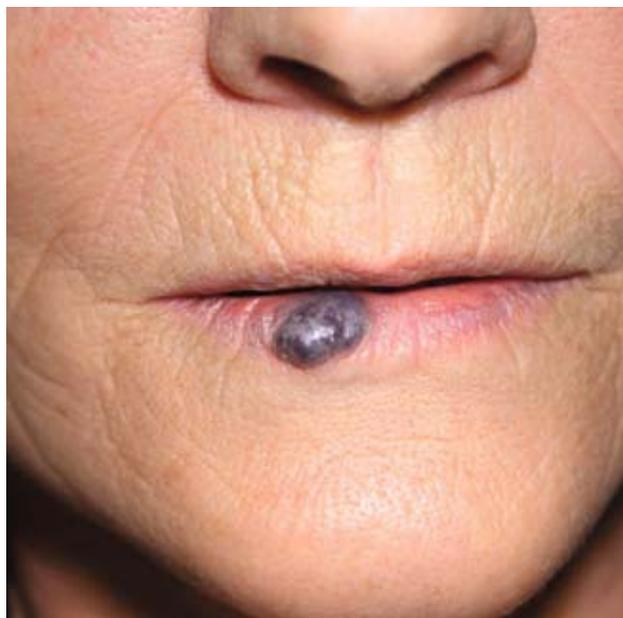


а



б

Рис. 2. Пациентка 1948 г. рождения. Размер венозной эктазии на нижней губе 1,0 см (мощность 0,8 Вт, экспозиция 0,3 с):
а — до лечения; б — после лечения



а



б

Рис. 3. Пациентка 1950 г. рождения. Размер венозной эктазии на нижней губе 1,5 см (1 сеанс, мощность 0,8 Вт, экспозиция 0,3 с):
а — до лечения; б — после лечения

результат процедуры на пациентках из группы наблюдения (рис. 2, 3).

После процедуры через 4 недели было отмечено восстановление нормальной структуры красной каймы губ.

При изучении отдаленных результатов лечения терапевтический эффект сохранялся в течение года у всех 58 пациентов (100%), получивших курс лазеротерапии.

Анализируя возможные побочные явления и осложнения, в результате лечения пациентов с ВЭ лазеротерапией следует отметить, что не было зарегистрировано ни одного случая образования рубцов.

Единственным побочным эффектом лазеротерапии были ожоги 1—2-й степени. Все осложнения носили временный характер и разрешались в сроки от 1 до 2 недель с восстановлением нормальной структуры кожи красной каймы губ.

Выводы

Полученные данные при помощи ретроспективного исследования подтверждают, что применение лазерного аппарата на парах меди «Яхрома-Мед» с длиной волны 578 нм является безопасным и эффективным при терапии венозных эктазий в области красной каймы губ. ■

Литература

1. Bean W.B., Walsh J.R. Venous lakes // *AMA archives of dermatology*. 1956. T. 74. № 5. С. 459—463.
2. Aicalay J., Sandbank M. The ultrastructure of cutaneous venous lakes // *International journal of dermatology*. 1987. T. 26. № 10. С. 645—646.
3. Ah-Weng A., Natarajan S., Velangi S., Langtry J.A. Venous lakes of the vermillion lip treated by infrared coagulation. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004; 42: 251—3.
4. Suhonen R., Kuflik E.G. Venous lakes treated by liquid nitrogen cryosurgery. *Br J Dermatol* 1997; 137: 1018—19.
5. del Pozo J., Pena C., Garcia Silva J., Goday J.J., Fonseca E. Venous lakes: a report of 32 cases treated by carbon dioxide laser vaporization. *Dermatol Surg* 2003; 29: 308—10.
6. Neumann R.A., Knobler R.M. Venous lakes (Bean-Walsh) of the lips—treatment experience with the argon laser and 18 months follow-up. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 115—18.
7. Astner S., Anderson R.R. Treating vascular lesions. *Dermatol Ther* 2005; 18: 267—81.
8. Anderson R.R., Parrish J.A. Microvasculature can be selectively damaged using dye lasers: a basic theory and experimental evidence in human skin. *Lasers Surg Med* 1981; 1: 263.
9. Cheung T. and Lanigan S. W. Evaluation of the treatment of venous lakes with the 595-nm pulsed dye laser: a case series *S Clinical and Experimental Dermatology*, 32. 148—150.
10. Kubanova A.A., Danishchuk I.V. Selektivnaya destrukciya teleangiektazij lazerom na parah medi, *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2000, 2. 26—27. [Кубанова А.А., Данищук И.В. Селективная деструкция телеангиэктазий лазером на парах меди, *Вест дерм и венер* 2000; (2). 26—27.]
11. Klyuchareva S.V., Ponomarev I.V. Opyt primeneniya lazera na parah medi v lechenii kstantomatoza kozhi. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2007, 4. 52—54. [Ключарева С.В. Пономарев И.В. Опыт применения лазера на парах меди в лечении кстантоматоза кожи. *Вест дерм и венер* 2007; (4). 52—54.]
12. Klyuchareva S.V., Nikonova S.M., Ponomarev I.V. Lechenie lazerami dobrokachestvennyh pigmentnyh novoobrazovaniy kozhi. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*. 2006. № 3. С. 22—31. [Ключарева С.В., Никонова С.М., Пономарев И.В. Лечение лазерами доброкачественных пигментных новообразований кожи. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2006. № 3. 22—31.]
13. Klyuchareva S.V., Danilov S.I., Ponomarev I.V. Lechenie ul'ehritemy lazerom na parah medi «Yahroma-med» *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2007. № 3. С. 47—48. [Ключарева С.В., Данилов С.И., Пономарев И.В. Лечение ульэритемы лазером на парах меди «Яхрома-мед». *Вестник дерм и венер* 2007; (3). 47—48.]

об авторах:

С. В. Ключарева — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

И. В. Пономарев — к.ф.-м.н., руководитель проекта, Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва

Ю. Н. Андрусенко — дерматоонколог, клиника «Институт Здоровья», Харьков, Украина

Конфликт интересов

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

Диффузная нормолипидемическая плоская ксантома, ассоциированная с гипохромной анемией. Описание случая

В. Д. Елькин, Т. Г. Седова, Е. В. Плотникова, И. Д. Кузнецов, М. Ю. Новоселова

Кафедра дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России
614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Диффузная плоская ксантома (ДПК) принадлежит к гистиоцитозам II класса из дермальных дендритных клеток (Histiocyte Society). Главенствующую роль в формировании этого редкого заболевания играет аккумуляция в коже фагоцитирующих иммунные комплексы макрофагов. Клиническая картина ДПК очень специфична и характеризуется появлением периорбитальных ксантелазм и плоских ксантом на коже туловища и конечностей. Заболевание часто ассоциируется с гематологическими и лимфопролиферативными заболеваниями. Диагноз подтверждается гистологическим исследованием.

Ключевые слова: **диффузная плоская ксантома, клиника, диагностика, лечение, течение, прогноз.**

Контактная информация: sedovca-1978@yandex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (4): 62—65.

Diffusion normolipidemic flat xanthoma, associated with hypochromic anemia. Description of the cases

V. D. Elkin, T. G. Sedova, E. V. Plotnikova, I. D. Kuznetsov, M. U. Novoselova

“Perm state medical university by academician E. A. Wagner” of Ministry of Health of Russian Federation
Petropavlovskaya str., 26, Perm, 614990, Russia

The diffuse plane xanthoma (DPX) belongs to the class II of histiocytosis arising from the dermal dendritic cells (Histiocyte Society). The dominate role in the formation of the disease in the skin plays an accumulation of phagocytic immune complexes of macrophages. The clinical picture of the DPX is very specific and characterized by the appearance of periorbital xanthelasma and planar xanthomas on the skin of the trunk and extremities. The disease is often associated with hematological and lymphoproliferative diseases. The diagnosis is confirmed by histological examination.

Key words: **diffuse plane xanthoma, clinical picture, diagnosis, treatment, course, prognosis.**

Corresponding author: sedovca-1978@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 4: 62—65.

■ Диффузная плоская ксантома (ДПК) была впервые описана в 1962 г. J. Altman и R. Winkelmann. ДПК относится к гистиоцитозам IIa класса из дермальных дендритных клеток [1, 2]. Это редко встречающееся заболевание, поражающее лиц обоих полов преимущественно в возрасте 40—60 лет [1—3].

ДПК часто ассоциируется с гематологическими и злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями [4]. Патология крови и кожи может развиваться одновременно, или изменения крови могут опережать кожную симптоматику. Особенно часто прослеживается взаимосвязь с моноклональной гаммапатией, гипокремиемией, макроглобулинемией Вальденстрема, хроническими миело- и лимфолейкозами [5—14]. Ключевым звеном патогенеза является аккумуляция фагоцитирующих иммунных комплексов макрофагов в коже [15].

В настоящее время предлагается выделять два типа ДПК:

1-й тип — ассоциированный с семейной гипер-beta-липопротеинемией или с билиарным циррозом;

2-й тип — ассоциированный с нормальным липидным спектром, с субтипами:

а) идиопатический; б) ассоциированный с лимфо-пролиферативными заболеваниями и в) ассоциированный с аномалиями структуры или контента липо-протеинов [1, 2].

Клиническая картина ДПК уникальна и часто начинается с появления периорбитальных ксантелазм, к которым через разные временные интервалы присоединяются плоские ксантомы [1, 2]. В большинстве случаев субъективные ощущения отсутствуют [15, 16]. Эволюция ксантом приводит к формированию характерных элевирующих бляшек желто-оранжевого цвета мягкой консистенции неправильной формы с четкими границами различных размеров [1, 2]. Преимущественная локализация эффоресценций — лицо, шея, верхние отделы туловища, проксимальные отделы конечностей, сгибы [17]. Дополнительная дерматологическая симптоматика может включать появление петехий, пурпурных высыпаний, признаков васкулита [2, 9].

Часто появление ДПК сопровождается гипертензивным синдромом, а также синдромом раздраженного кишечника [16].

Лабораторные показатели могут быть очень вариабельными и зависят от сопутствующей висцеральной патологии [1, 2, 8, 9, 16].

Гистологически в биоптатах кожи обнаруживаются пенные (ксантомные) клетки, вариабельное количество клеток Тунга с примесью воспалительных клеток (преимущественно лимфоцитов) в верхних отделах дермы. Макрофаги могут скапливаться вокруг сальных желез, волосяных фолликулов и периваскулярно по всей дерме. В сосочковом слое находят депозиты нейтральных жиров. Эпидермис интактный. При иммунофенотипировании гистиоциты экспрессируют CD68 [15, 16].

Лечение ДПК представляет значительные трудности, а результаты его зависят от эффективности терапии ассоциированной патологии. При ограниченных поражениях кожи в косметических целях можно использовать хирургическое иссечение, дермабразию, лазеротерапию (Erbium: YAG, CO₂), обнадеживающие результаты получены при использовании кладрибина [5, 9, 14, 16, 17].

Приводим собственное клиническое наблюдение

Больная Б. 73 лет направлена на консультацию по поводу распространенных высыпаний охряно-желтого цвета.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение ряда лет она неоднократно госпитализировалась в терапевтический стационар по поводу хронической гипохромной анемии неясного генеза. На протяжении последнего года отметила появление множественных пятен желтого цвета в области груди, спины, шеи, в окружности глаз.

Анамнез жизни: уроженка Кировской области, пенсионерка. Профессиональный анамнез: профессиональная вредность I степени (работа в горячем цехе в течение 10 лет).

Перенесенные заболевания: вирусный гепатит В; хронический панкреатит; гипертоническая болезнь II стадии, II степени тяжести, умеренный риск. Менопауза с 55 лет.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, температура тела в норме. Артериальное давление 170/100 мм рт. ст., пульс 87 в минуту, тоны сердца приглушены. При осмотре и физикальном обследовании пациентки тяжелой соматической патологии не выявлено. Аллергологический анамнез и наследственность не отягощены.

Кожный статус: патологический кожный процесс носит распространенный характер. На коже лица вокруг глаз располагаются бляшки линейной формы, возвышающиеся над уровнем кожи, ярко-желтой окраски с преимущественным поражением верхнего века (рис. 1).



Рис. 1. Периорбитальные ксантелазмы. Больная Б.



Рис. 2. Плоские ксантомы кожи шеи, груди и верхних конечностей. Та же больная



Рис. 3. Плоские ксантомы кожи спины и задней поверхности верхних конечностей. Та же больная



Рис. 4. Поражение слизистой мягкого нёба. Та же больная

Подобные бляшки крупных размеров мягкой консистенции с четкими фестончатыми границами отмечаются на коже верхних отделов груди и плеч, а также в области молочных желез и лопаточных областей (рис. 2, 3). Кроме кожных покровов бляшки желтовато-оранжевого цвета поражают и слизистую мягкого нёба (рис. 4).

Результаты дополнительных методов обследования

Патоморфологическое исследование биоптата кожи: эпидермис не изменен, в сосочковом слое дермы обнаруживается умеренное количество клеток Тутона с примесью лимфоцитов, пенистые (ксантомные) клетки. Периваскулярно, вокруг сальных желез и волосяных фолликулов — скопления макрофагов.

Заключение фиброгастроскопии — очаговый атрофический гастрит. Протокол эхокардиографии — ультразвуковые признаки атеросклероза аорты, гипертрофия миокарда левого желудочка, фиброзные изменения створок аортального и митрального клапанов с клапанной регургитацией. ЭКГ — выраженная гипертрофия левого желудочка.

Лабораторные данные: общий анализ крови — гипохромная анемия (эр. — $2,82 \cdot 10^{12}/л$, Hb — 84 г/л), общий анализ мочи — без патологии. В биохимическом анализе крови — резкое снижение уровня сывороточного железа — 1,40 мкмоль/л (норма — 6,60—26,00 мкмоль/л), липидный спектр не изменен. Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови и мочи на наличие парапротеина дало отрицательный результат.

Диагноз: ДПК, 2-й тип, ассоциированный с нормальным липидным спектром в сочетании с гипохромной анемией, был поставлен больной на основании типичной клинической картины, результатов патоморфологического исследования и лабораторных данных.

Пациентке было проведено лечение в условиях терапевтического стационара: Na—K—Mg — смесь, ирумед, бидоп, сорбифер, глицин. Рекомендовано диспансерное наблюдение терапевта, кардиолога и дерматолога; постоянная медикаментозная терапия гипотензивными препаратами под контролем артериального давления, препараты железа, статины с контролем липидного спектра и трансфераз.

Заключение

Интерес данной публикации заключается в редкости описываемой патологии, значительной распространенности очагов поражения, сочетанном вовлечении в процесс кожи и слизистых оболочек полости рта, а также ассоциации ДПК с заболеванием крови — хронической гипохромной анемией, которая на несколько лет предшествовала появлению кожной симптоматики. ■■

Литература

1. Akhyani M., Daneshpazhooh M., Seirafi H., Nara-ghi Z. S. Diffuse plane xanthoma in an otherwise healthy woman. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26 (5): 405—407.
2. Altman J., Winkelmann R. K. Diffuse normolipemic plane xanthoma. Generalized xanthelasma. *Arch Dermatol* 1962; 85 (5): 633—640.
3. Cambiaghi S., Boneschi V., Maffei L., Gelmetti C. Diffuse normolipemic plane xanthoma in a child with common variable immunodeficiency. *Pediatr Dermatol* 2011; 28 (1): 62—66.
4. Winkelmann R. K., McEvoy M. T. Diffuse-plane normolipemic xanthoma with aortic-valve xanthoma. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16 (1): 38—40.
5. Buezo G. F., Porras J. I., Fraga J. et al. Coexistence of diffuse plane normolipemic xanthoma and amyloidosis in a patient with monoclonal gammopathy. *Br J Dermatol* 1996; 135 (3): 460—462.
6. Carlesimo M., Rossi A., La Pietra M. et al. Diffuse plane xanthoma and monoclonal gammopathies. *Eur J Dermatol* 2009; 19 (6): 640—641.
7. Fichera G., Anastasio E., Capasso F. et al. Diffuse plane normolipemic xanthomatosis associated with Takayasu's disease and hyperhomocysteinemia: a case report. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70 (4): 230—233.
8. Ginarte M., Peteiro C., Toribio J. Generalized plane xanthoma and idiopathic Bence-Jones proteinuria. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22 (4): 192—194.
9. Kourou K., Suga Y., Muramatsu S. et al. A case of diffuse plane normolipemic xanthomatosis associated with pancytopenia and monoclonal gammopathy. *J Dermatol* 2006; 33 (1): 64—67.
10. Rosmaninho A., Fernandes I., Guimas A. et al. Diffuse plane xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *An Bras Dermatol* 2011; 86 (4): S50—S52.
11. Da Silva D. M., Chacha J. J., Wiziack N. C. et al. Diffuse plane idiopathic normolipemic xanthoma with hypersplenism. *An Bras Dermatol* 2010; 85 (1): 73—76.
12. Smith C. H., Barker J. N., Hay R. J. Diffuse plane xanthomatosis and acquired palmoplantar keratoderma in association with myeloma. *Br J Dermatol* 2006; 132 (2): 286—289.
13. Stockman A., Delanghe J., Geerts M. L., Naeyaert J. M. Diffuse plane normolipemic xanthomatosis in a patient with chronic lymphatic leukaemia and monoclonal gammopathy. *Dermatology* 2002; 204 (4): 351—354.
14. Taylor J. S., Lewis L. A., Battle J. D. et al. Plane xanthoma and multiple myeloma with lipoprotein—paraprotein complexing. *Arch Dermatol* 1978; 114 (3): 425—431.
15. Marcoval J., Moreno A., Bordas X. et al. Diffuse plane xanthoma: clinicopathologic study of 8 cases. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (3): 439—442.
16. Malbrán A., Parra L. S., Casas J. G. et al. Case report: diffuse plane xanthoma with low C4 and systemic inflammatory symptoms. *Dermatol Online J* 2009; 15 (4): 5.
17. Lorenz S., Hohenleutner S., Hohenleutner U., Landthaler M. Treatment of diffuse plane xanthoma of the face with the Erbium: YAG laser. *Arch Dermatol* 2001; 137 (1): 1413—1415.

об авторах: ▶

В. Д. Елькин — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

Т. Г. Седова — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

Е. В. Плотнокова — ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

И. Д. Кузнецов — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

М. Ю. Новоселова — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

Конфликт интересов

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

Сочетанная патология: клинические наблюдения

М. М. Тлиш, Е. Б. Поповская, Н. Л. Сычева, Н. В. Сорокина, Ф. А. Псавок

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4

Проанализированы данные литературы о полиморбидности иммунозависимых дерматозов. Они подтверждают возможность сочетания иммунозависимых заболеваний, обусловленных наличием иммунных и метаболических нарушений, которые характерны для большинства хронических дерматозов и могут свидетельствовать о возможном сочетании нескольких нозологий.

Представлены два клинических случая полиморбидности. В первом случае демонстрируется сочетание у одной пациентки красного плоского лишая, атрофодермии идиопатической Пазини — Пьерини и разноцветного лишая, во втором — сочетание 4 видов дерматологической патологии: роговой экземы, вульгарного псориаза, склеродермии и розацеа. Больным проведено комплексное клиническое обследование, а также гистоморфологическое исследование биоптатов кожи.

Представленные клинические случаи демонстрируют возможность сочетания нескольких заболеваний кожи у одного пациента, объединенных общими этиологическими и патогенетическими механизмами.

Ключевые слова: **полиморбидность, красный плоский лишай, разноцветный лишай, атрофодермия идиопатическая Пазини — Пьерини, роговая экзема, вульгарный псориаз, склеродермия, розацеа.**

Контактная информация: el_popovskay@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (4): 66—73.

Associated pathology: clinical observation

M. M. Tlish, E. B. Popovskaya, N. L. Sycheva, N. V. Sorokina, F. A. Psavok

RAMS at Kuban state medical university of Ministry of health of Russia
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

The article analyzes the literature on polymorbidity of immune dermatoses. They confirm the possibility of combining with each other immune diseases, due to the presence of immune and metabolic abnormalities that are characteristic for the majority of chronic dermatoses and may indicate the possibility of combining several nosology.

We present 2 clinical cases polymorbidity. In the first case — a combination demonstrated in one patient planus, idiopathic atrophoderma Pasini — Pierini and multi-colored lichen. In the second case detected combination of 4 kinds of dermatological diseases — horny eczema, psoriasis vulgaris, scleroderma, and rosacea. Patients underwent complex clinical examination and histomorphological examination of skin biopsies.

The presented clinical cases demonstrate the possibility of a combination of several skin diseases in one patient with common etiopathogenic mechanisms.

Key words: **polymorbidity, lichen planus, pityriasis versicolor, idiopathic atrophoderma Pasini — Pierini, horn eczema, vulgar psoriasis, scleroderma, rosacea.**

Corresponding author: el_popovskay@mail.ru Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 4: 66—73.

■ Полиморбидность — состояние, связанное с наличием у пациента нескольких заболеваний и обусловленное множеством патологических процессов, квалифицирующихся как нозологические формы, синдромы, симптомы и клинико-диагностические признаки [1—3].

В основе термина «полиморбидность» лежат две составляющие: “poly” и “morbidity”. В переводе с греческого языка “poly” — «много, множество», а “morbidity” имеет латинское происхождение и означает «заболеваемость» [4]. В практике врача явление полиморбидности отмечается у подавляющего числа пациентов. Сложно встретить больного с одной патологией, часто у него присутствуют одновременно два и более заболевания [5, 6].

В дерматологии полиморбидность довольно распространена и актуальна, но вместе с тем недостаточно изучена. В общепринятой терминологии такого понятия не существует. В литературе все чаще встречаются термины «коморбидность», «мультиморбидность», «мультикаузальный диагноз». Также используют синонимы «мультифакториальные заболевания», «полипатия», «плюрипатология» [1—3, 7, 8]. В настоящее время полиморбидность определена как наличие множественных заболеваний, возможно, не связанных между собой. С возрастом число сочетанной патологии существенно растет — от 10% у пациентов в возрасте до 19 лет и до 80% у лиц 80 лет и старше. По данным исследования M. Fortin, явление полиморбидности распространено среди пожилых людей — до 98%, у больных среднего возраста — до 93%, у молодых людей встречается до 69% [1, 3, 7]. Развитие полиморбидности приводит к появлению группы заболеваний, объединенных в одних случаях общим патогенетическим механизмом, в других — причинно-следственной трансформацией [8].

Полиморбидность — неоднородное состояние. Выделяют три формы взаимовлияния заболеваний: синтропия (взаимное притяжение) — сочетание двух и более патологических состояний с общими этиологическими и патогенетическими механизмами; дистропия (взаимное отталкивание) — невозможность сочетания болезней; нейтропия (нейтральное состояние, хронологическая коморбидность) — случайное сочетание болезней. Взаимное действие сочетанной патологии, возраста и лекарственного патоморфоза существенно изменяет клинику, течение основного патологического процесса, характер и степень тяжести осложнений, а также ухудшает качество жизни пациента, ограничивает или затрудняет диагностику и лечение нозологий [1, 2, 7]. Это приводит к назначению одновременно большого количества лекарственных препаратов (зачастую до 10—15) и может повлечь за собой снижение эффективности лечения, увеличивая тем самым число побочных эффектов.

В практике дерматолога все чаще стало встречаться несколько заболеваний кожи у одного пациента. Описаны случаи сочетания синдрома Литтла — Ла-

юза, бляшечной склеродермии, инверсных акне и болезни Шамберга, красной волчанки и красного плоского лишая, ихтиоза и красной волчанки, атопического дерматита и витилиго, распространенного вульгарного псориаза, пустулезного псориаза Барбера и вульгарного ихтиоза, склеродермии и псориаза и др. [3, 7, 9, 10].

Полиморбидность у современного пациента, переплетение жалоб, стертость клинической картины делают процесс диагностики поисковым, творческим, при котором оптимальное решение не всегда находится в сфере стандартных путей [7].

Приводим описание двух клинических случаев, демонстрирующих примеры полиморбидности.

Клинический случай 1

В стационарном отделении ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» (ККВД) МЗ КК под нашим наблюдением с апреля 2014 г. находилась **пациентка Т.** 24 лет. При сборе анамнеза выяснилось, что впервые высыпания появились в 2011 г. на коже живота. Обратилась к дерматологу в поликлинику по месту жительства, где был поставлен диагноз: очаговая склеродермия. После лечения препаратами, которые пациентка затруднилась назвать, отмечалось улучшение состояния кожных покровов. Последнее обострение ни с чем не связывает, наступило в марте 2014 г., когда появились новые высыпания на коже шеи, плечевого сустава, груди. В это же время отмечала появление зудящих папулезных высыпаний на коже лучезапястных и голеностопных суставов. Дерматологом по месту жительства была направлена в ГБУЗ ККВД МЗ КК.

При осмотре кожный патологический процесс имел распространенный симметричный характер. В области боковых поверхностей живота и спины, преимущественно вдоль позвоночника, визуализировались множественные пятна диаметром от 2 до 20 см от желтовато-коричневого до фиолетово-коричневого цвета неправильной округлой формы с фестончатыми краями, четкими границами, мягкой консистенции и с участками незначительной атрофии в центре (рис. 1а, б). Пото- и салоотделение в очагах снижено. На коже верхних и нижних конечностей на сгибательных поверхностях лучезапястных суставов, предплечий и в области тыльной поверхности стоп наблюдались милиарные папулы красновато-розового цвета с сиреневым оттенком полигональной формы с небольшим пупкообразным вдавлением в центре. На поверхности папул визуализировались опаловидные белые точки и полоски. На слизистой оболочке полости рта в области щек наблюдались милиарные белесоватые папулы с нечеткими границами, расположенные сгруппировано в виде кружева (рис. 1в, г). На коже туловища в области груди и боковой поверхности шеи слева с переходом на кожу левого плеча локализовались пятна округлой формы с четкими границами, сливающиеся



а



б



в



г



д



е

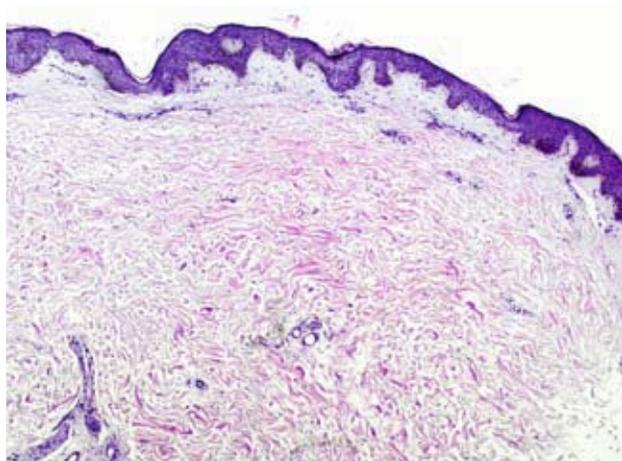
Рис. 1. Клинические проявления при поступлении в стационар. Больная Т.: *а, б* — атрофодермия идиопатическая Пазини — Пьерини; *в, г* — красный плоский лишай; *д, е* — разноцветный лишай

в очаги с фестончатыми краями от бледно-кремовой окраски на коже шеи и плеча до бурой на коже груди и незаметным отрубевидным шелушением на поверхности, усиливающимся при поскабливании. При смазывании очагов поражения и соседних участков здоровой кожи 5% настойкой йода высыпания окрашивались интенсивнее, чем окружающая их здоровая кожа (рис. 1д, е). Субъективно пациентку беспокоил периодический зуд.

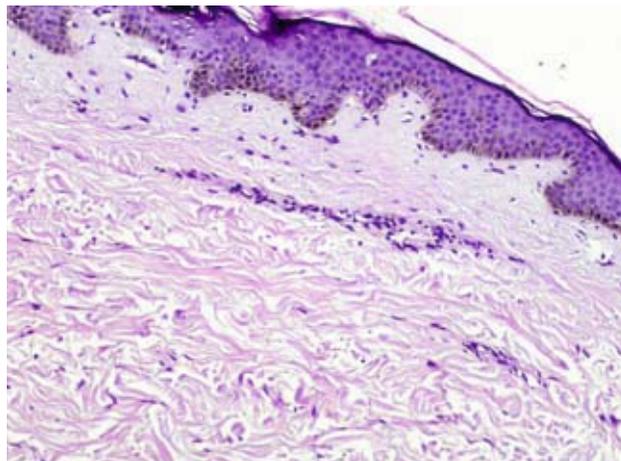
Лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови — в пределах нормы. При микроскопическом исследовании на патогенные грибы чешуек с кожи груди были обнаружены элементы гриба.

Для уточнения диагноза была проведена диагностическая биопсия кожи.

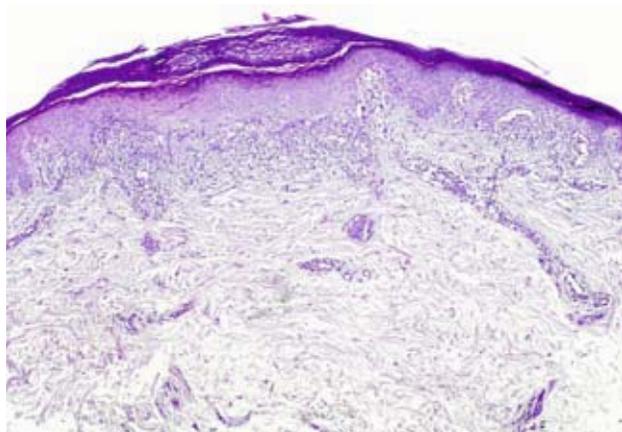
Биоптат с кожи живота (рис. 2а, б). Поверхность кожи волнистая. Эпидермис с тенденцией к атрофии.



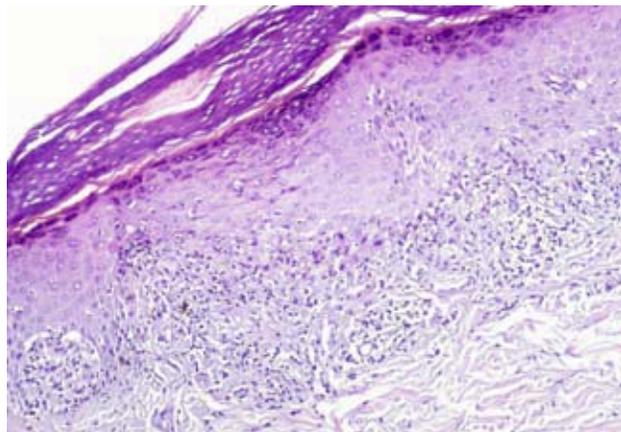
а



б



в



г

Рис. 2. Морфологические проявления дерматозов. Больная Т. (окраска гематоксилином и эозином): а — атрофодермия идиопатическая Пазини — Пьерини. Эпидермис с тенденцией к атрофии. В дерме участки отека и гомогенизации коллагеновых волокон. $\times 40$; б — атрофодермия идиопатическая Пазини — Пьерини. Эпидермис с тенденцией к атрофии. Повышено содержание меланина в базальных клетках эпидермиса. Под эпидермисом участки гомогенизации и базофилии коллагеновых волокон. Сосуды спазмированы. Скучные периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты. $\times 100$; в — красный плоский лишай. Сетчатый гиперкератоз. Умеренно выраженный акантоз. Гранулез. Под эпидермисом — лихеноидный лимфогистиоцитарный инфильтрат. $\times 40$; г — красный плоский лишай. Сетчатый гиперкератоз. Умеренно выраженный акантоз. Гранулез. Вакуольная дистрофия базального слоя. Под эпидермисом — диффузный полосовидный лимфогистиоцитарный инфильтрат с меланофагами, размывающий дермо-эпидермальную границу. В верхней трети дермы сосуды пролиферируют. $\times 100$

Повышено содержание меланина в базальных клетках эпидермиса. Под эпидермисом участки гомогенизации и базофилии коллагеновых волокон. Сосуды спазмированы, просветы некоторых расширены. Скудные периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью единичных нейтрофилов. В сетчатом слое коллагеновые волокна тонкие, фрагментированные, местами гомогенизированные. Потовые железы располагаются внутри дермы.

Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных может соответствовать атрофодермии идиопатической Пазини — Пьерини.

Биоптат с кожи тыльной поверхности правой стопы (рис. 2в, г). Сетчатый гиперкератоз. Умеренно выраженный акантоз. Гипергранулез. Вакуольная дистрофия базального слоя. Под эпидермисом — диффузный полосовидный лимфогистиоцитарный инфильтрат с меланофагами, размывающий дермо-эпидермальную границу. В верхней трети дермы сосуды пролиферируют, стенки их утолщены, экстравазаты.

Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных может соответствовать красному плоскому лишая.

На основании клинической картины, данных микроскопического и гистологического исследований поставлен окончательный диагноз: красный плоский лишай; атрофодермия идиопатическая Пазини — Пьерини; разноцветный отрубевидный лишай.

Клинический случай 2

Больная Э. 54 лет обратилась на кафедру дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета в апреле 2015 г. с жалобами на высыпания на коже лица, кистей, локтевых суставов и живота.

Первые бляшечные элементы в области разгибательной поверхности локтей, сопровождающиеся легким периодическим зудом, появились в 1986 г. после перенесенного стресса. В 1998 г. на фоне психоэмоционального напряжения в области живота заметила высыпания, которые никак не беспокоили. После применения нетрадиционных методов лечения, которые затруднилась назвать, отмечала длительную ремиссию. В феврале 2015 г. появились новые высыпания под молочными железами, на коже кистей и лица. Дерматологом по месту жительства пациентке был поставлен диагноз склеродермии.

На момент осмотра кожный патологический процесс имел распространенный симметричный характер. На коже лица в области щек и подбородка наблюдалась эритема розового цвета с нечеткими границами с наличием единичных милиарных розово-красных папул и пустул диаметром 3 мм (рис. 3а). На коже верхних конечностей на боковых поверхностях паль-

цев кистей с переходом на тыльную и ладонную поверхность наблюдались зудящие папулы и везикулы, расположенные на плотном основании, не вскрывающиеся, с наличием чешуек на поверхности (рис. 3б). В области разгибательной поверхности локтей визуализировались розово-красные лентикулярные и нумулярные папулы, покрытые серебристо-белыми чешуйками (рис. 3в). На коже туловища в области боковой поверхности живота и под молочными железами слева располагались множественные пятна розово-коричневого цвета неправильной формы от 10 до 20 см в диаметре с фестончатыми краями, четкими границами, мягкой консистенции и участками незначительной атрофии в центре (рис. 3г). Пото- и салоотделение в очагах снижено.

Лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови — в пределах нормы.

Для уточнения диагноза было проведено гистологическое исследование.

Биоптат с кожи правой щеки (рис. 4а). Устья волосяных фолликулов расширены, заполнены роговыми массами и клеточным детритом. Эпидермис нормальной толщины. Экзоцитоз. Дерма отечна. Поверхностные сосуды расширены, капилляры пролиферируют. В верхних отделах дермы умеренно выраженные густые перифолликулярные и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с нейтрофилами, фибробластами и тучными клетками. Под эпидермисом коллагеновые волокна отечные, базофильные.

Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных соответствует розовым угрям.

Биоптат с кожи ладонной поверхности левой кисти (рис. 4б). Выраженный гиперкератоз. Участки паракератоза. Умеренно выраженный акантоз. Участки вакуольной дистрофии и спонгиоза шиповатых клеток, вплоть до образования многочисленных пузырьков в верхних отделах эпидермиса. Экзоцитоз. Сосуды расширены. В верхних отделах дермы отек, умеренно выраженные диффузные и периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов.

Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных соответствует роговой экземе.

Биоптат с кожи левой локтевой области (рис. 4в). Гиперкератоз. Участки паракератоза. Множественные микроабсцессы Мунро в роговом слое. Умеренно выраженный акантоз с псориазиформным типом гиперплазии эпидермиса и истончением супрапапиллярных отделов. Гиперактивность базального слоя эпидермиса. Экзоцитоз. Сосочки дермы отечны, капилляры извиты и расширены. В верхних отделах дермы диффузные и периваскулярные умеренно выраженные гистиолимфоцитарные инфильтраты с нейтрофилами.



а



б



в



г

Рис. 3. Клинические проявления, выявленные при первичной консультации. Больная Э.:
а — розацеа; б — роговая экзема; в — псориаз; г — склеродермия

Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных соответствует псориазу.

Биоптат с кожи левой боковой поверхности туловища (рис. 4г). Эпидермис с тенденцией к атрофии. Вакуольная дистрофия клеток базального слоя эпидермиса. Местами повышено содержание меланина в базальном слое. Количество сосудов уменьшено, просветы облитерированы. В верхних отделах дермы утолщенный базофильный гомогенизированный коллаген. Потовые железы сохранены.

Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных соответствует склеродермии.

На основании клинических и патоморфологических данных пациентке были поставлены следующие диагнозы: розацеа, роговая экзема, вульгарный псориаз, склеродермия.

Полиморбидность оказывает большое влияние на клинические проявления дерматозов, их диагностику, прогноз и лечение. Описанные клинические случаи представляют значительный интерес, так как

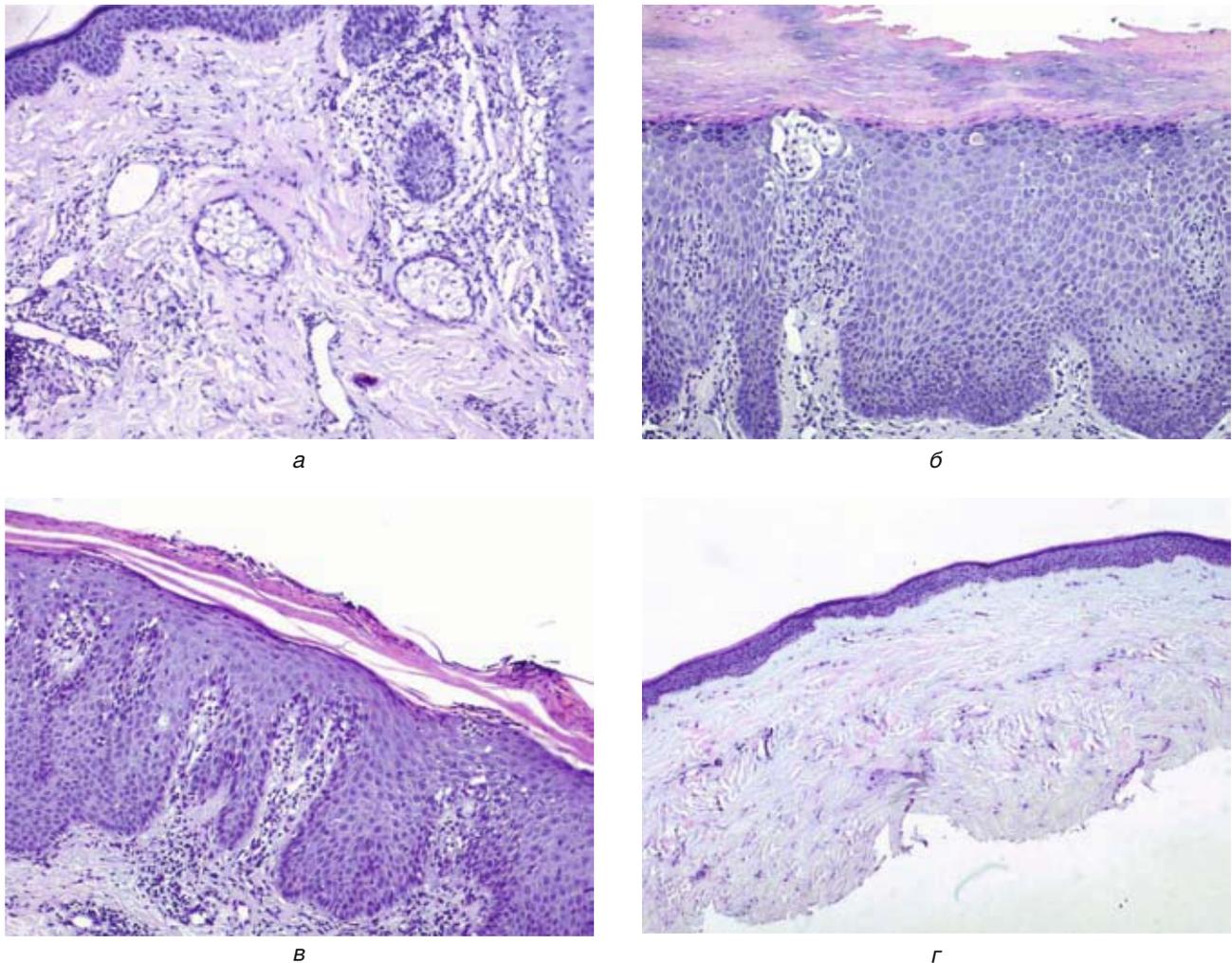


Рис. 4. Морфологические проявления дерматозов. Больная Э. (окраска гематоксилином и эозином): а — розацеа. Эпидермис нормальной толщины. Поверхностные сосуды расширены, капилляры пролиферируют. В верхних отделах дермы — умеренно выраженные перифолликулярные и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. $\times 100$; б — роговая экзема. Выраженный гиперкератоз. Умеренно выраженный акантоз. Участки вакуольной дистрофии и спонгиоза клеток шиповатого слоя. Внутри-эпидермальный пузырек. Экзоцитоз. Сосуды расширены. $\times 100$; в — вульгарный псориаз. Гиперкератоз с участками паракератоза. Микроабсцессы Мунро в роговом слое. Умеренно выраженный акантоз с псориазиформным типом гиперплазии эпидермиса. Сосочки дермы отечны, капилляры извиты и расширены. В верхних отделах дермы периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты. $\times 100$; г — склеродермия. Эпидермис атрофичен. В дерме утолщенный базофильный местами гомогенизированный коллаген. Количество сосудов уменьшено, просветы облитерированы. $\times 40$

затрагивают достаточно распространенные в практике врача-дерматовенеролога нозологии. У первой пациентки было выявлено одновременное сочетание трех дерматозов: красного плоского лишая, атрофо-

дермии идиопатической Пазини — Пьерини и разноцветного отрубевидного лишая, у второй — четырех заболеваний кожи — роговой экземы, вульгарного псориаза, склеродермии и розацеа. ■

Литература

1. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005 May—Jun; 3 (3): 223—228.
2. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F., Roos S., Knottnerus J.A. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of cooccurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998 May; 51 (5): 367—375.
3. Tlish M.M., Sycheva N.L., Popovskaya E.B., Shevchenko A.G. The case of combined pathology in dermatological practice. *Klini dermatol venerol* 2014; (1): 37—40. Russian [Тлиш М.М., Сычева Н.Л., Поповская Е.Б., Шевченко А.Г. Случай сочетанной патологии в дерматологической практике. *Клин дерматол венерол* 2014; (1): 37—40.]
4. Nurgazizova A.K. The origin, development and modern interpretation of the concepts of «comorbidity» and «polymorbidity». *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2014; 95 (2): 292—296. [Нургазизова А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность». *Казанский медицинский журнал* 2014; 95 (2): 292—296.]
5. Zajrat'yanc O.V., Kakturskij L.V. Formulation and comparison of clinical and pathologic diagnoses. *Spravochnik*. M.: MIA 2008; p. 13—30. [Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов. *Справочник*. М.: МИА 2008; 13—30.]
6. Morbid anatomy. Kurs lekcij. Uchebnoe posobie. Serova V.V., Palceva M.A. M.: Medicina 1998. [Патологическая анатомия. Курс лекций. Учебное пособие. Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. М.: Медицина 1998.]
7. Tlish M.M., Kathanova O.A., Naatyzh ZHYU, Popovskaya EB, Sycheva NL. Psoriasis patient ichthyosis. *Ross zhurn kozhn ven bol* 2015; (2): 34—39. [Тлиш М.М., Катханова О.А., Наатыж Ж.Ю., Поповская Е.Б., Сычева Н.Л. Псориаз у больного ихтиозом. *Рос журн кожн и вен бол* 2015; (2): 34—39.]
8. Lazebnik L.B. Polymorbidity and aging. *Novosti medicine i farmacii* 2007; (1): 205. [Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение. *Новости мед и фармац* 2007; (1): 205.]
9. Kathanova O.A., Kathanov A.M., Ryzhih O.V., Tlish M.M. The combination of linear verrucous epidermal nevus inflammatory (ilven) with psoriasis. *Klin dermatol venerol* 2008; (3): 28—31. [Катханова О.А., Катханов А.М., Рыжих О.В., Тлиш М.М. Сочетание линейного эпидермального веррукозного воспалительного невуса (ilven) с псориазом. *Клин дерматол венерол* 2008; (3): 28—31.]
10. Gyu'aliev D.M. Combination scleroderma and psoriasis. *Klin dermatol venerol* 2015; 14 (4): 20—22. [Гюльалиев Д.М. Сочетание склеродермии и псориаза. *Клин дерматол венерол* 2015; 14 (4): 20—22.]

об авторах: ▶

М. М. Тлиш — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар
 Е. Б. Поповская — ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар
 Н. Л. Сычева — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар
 Н. В. Сорокина — ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар
 Ф. А. Псавок — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

Конфликт интересов

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

Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть I)

Л. С. Намазова-Баранова¹, Н. Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Э. Т. Амбарчян¹, А. И. Материкин¹

¹ ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России
119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП
121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д. 19, стр. 1А

³ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Приводится обзор современных методов системной терапии псориаза в детском возрасте, показаниями для которой являются среднетяжелые и тяжелые формы псориаза с индексом PASI > 10, кожный патологический процесс, не контролируемый наружными препаратами, поражения кожи функциональных локализаций (поражение половых органов, ладоней и подошв, кожи лица), эритродермический псориаз, пустулезный псориаз, псориатический артрит. Представлены современные сведения о методиках узкополосной фототерапии (УФВ 311 нм), используемых в лечении псориаза в детском возрасте. Приводятся данные об эффективности, безопасности, необходимом мониторинге клинико-лабораторных показателей, особенностях вакцинации во время лечения детей ацитретином, метотрексатом, циклоспорином.

Ключевые слова: **псориаз, дети, фототерапия, метотрексат, ацитретин, циклоспорин, вакцинация.**

Контактная информация: m_nn2001@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (4): 74—81.

System therapy of psoriasis in children (part I)

L. S. Namazova-Baranova¹, N. N. Murashkin^{1, 2, 3}, E. T. Ambarchyan¹, A. I. Materikin¹

¹ FSAI "SCCH" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Lomonosovsky prospekt, 2, bldg 1, Moscow, 119991, Russia

² FGBU DPO "Central State Medical Academy"
Marshal Timoshenko str., 19, bldg 1A, Moscow, 121359, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

We include a review of modern methods of systemic therapy of psoriasis in children, indications for which are moderate and severe forms of psoriasis with PASI > 10, skin pathological process that is uncontrollable with topical drugs, skin lesions with functional localization (lesions of genitals, palms and soles, facial skin), erythrodermic psoriasis, pustular psoriasis, psoriatic arthritis. We provide information on the techniques of narrow-band phototherapy (UVB 311 nm) that are used in the treatment of psoriasis in children. We provide data on efficacy, safety, necessary monitoring of clinical and laboratory indicators, peculiarities of vaccination during treatment of children with acitretin, methotrexate, cyclosporine.

Key words: **psoriasis, children, phototherapy, methotrexate, acitretin, cyclosporine, vaccination..**

Corresponding author: m_nn2001@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 4: 74—81.

■ Как известно, псориаз — многофакторное папуло-сквамозное заболевание, характеризующееся повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, дисфункцией кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, обусловленной активацией Т-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов [1].

Являясь хроническим воспалительным заболеванием кожи, которым, согласно разным исследованиям, страдает 1—3% населения, псориаз не только значительно снижает качество жизни ребенка, но и накладывает бремя медико-социальной дезадаптации на всю семью в целом [2]. По данным 2015 г., распространенность псориаза в детском возрасте на территории Российской Федерации составила 69,4 на 100 000 детского населения. Из них в 1,5% случаев диагностируется псориазический артрит. Особую озабоченность специалистов вызывает рост заболеваемости псориазом среди подростков в возрасте 15—17 лет, в данной возрастной группе частота встречаемости диагностируемого псориаза в РФ составляет 120 на 100 000 подростков. Следует также отметить, что с учетом возрастных психологических особенностей именно в подростковом возрасте на фоне псориазического поражения кожи наблюдаются грубые расстройства гармоничного развития личности, накладывающие отпечаток на дальнейшую жизнь во взрослом возрасте. Данный уровень заболеваемости сохраняется в течение последних 3 лет и не имеет тенденции к снижению. Еще одной проблемой диагностики псориаза в РФ является несвоевременная постановка диагноза в детском возрасте. Анализ 350 историй болезни пациентов отделения дерматологии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России показал, что с момента первых высыпаний до верного распознавания болезни и диагностирования псориаза у детей в среднем проходит 3,5 года. Зарубежные авторы также провели несколько исследований распространенности, которые показали, что примерно у 30% пациентов дебют псориаза возник в детском возрасте, при этом у многих заболевание впервые верно диагностировано лишь во взрослом возрасте [3].

Повышенное внимание к данной патологии также объясняется тенденцией роста частоты встречаемости в практике детских дерматологов тяжелых, инвалидизирующих форм заболевания, таких как псориазическая эритродермия, ладонно-подошвенный псориаз, пустулезный псориаз или распространенный бляшечный псориаз с вовлечением кожи лица, ладоней, подошв, гениталий [4].

Терапия псориаза у детей является важной современной проблемой дерматологии и педиатрии. В 30% случаев у детей, страдающих псориазом, наружной терапии для контроля кожного патологического процесса недостаточно. До сегодняшнего дня

тактика и алгоритм ведения детей с тяжелыми формами псориаза вызывают большие споры. В настоящее время нет общепринятых международных подходов к лечению псориаза у детей. Для педиатрической группы пациентов системная терапия псориаза на настоящем этапе включает метотрексат, ацитретин и циклоспорин, а также биологические препараты. Из существующих методов физиотерапевтического лечения предпочтение отдается узкополосной средневолновой фототерапии 311 нм, что обосновано высоким уровнем безопасности и эффективности, а также тем, что методика разрешена с первого дня жизни [1, 5, 6].

Представленный обзор основан на анализе данных литературы, посвящен системному лечению среднетяжелых и тяжелых форм псориаза и особенностям применения различных методик в детском возрасте.

Общие факторы при системной терапии псориаза у детей, которые необходимо учитывать [7]:

- возраст пациентов;
- тип псориаза (каплевидный, бляшечный, пустулезный, эритродермический);
- клиническая тяжесть заболевания;
- локализация псориаза, в том числе зоны функциональной локализации: лицо, ладони, подошвы, гениталии;
- влияние на качество жизни;
- наличие сопутствующих заболеваний и коморбидных состояний;
- предпочтение и приверженность терапии пациента;
- предшествующее лечение.

При выборе терапии следует быть особенно внимательным в следующих ситуациях:

- в случае нестабильного течения болезни;
- при наличии псориазического артрита.

Фототерапия

Дети, страдающие псориазом, как правило, хорошо отвечают на физиотерапевтическое лечение с применением узкополосной средневолновой фототерапии 311 нм. Метод оказывает патогенетическое воздействие на кожный патологический процесс и не имеет возрастных ограничений [1, 5, 6].

Ультрафиолетовое (УФ) излучение оказывает противовоспалительное, иммуносупрессивное и антипролиферативное действие. Принцип воздействия основан на ингибировании синтеза ДНК и пролиферации кератиноцитов, индукции апоптоза Т-лимфоцитов и блокировании выработки провоспалительных цитокинов [8]. Поглощение УФ-излучения нуклеотидами ведет к образованию фотопродуктов ДНК, таких как пиримидиновые димеры, что приводит к подавлению синтеза ДНК. Таким образом, дермальные изменения экспрессии цитокинов и клеточного цикла в процессе лечения приводят к наблюдаемому терапевтическому эффекту при псориазе [9].

Узкополосная средневолновая фототерапия 311 нм является самым безопасным и эффективным методом фототерапии в детском возрасте [10]. В 2011 г. М. Pavlovsky и соавт. провели ретроспективное исследование по применению узкополосной фототерапии в лечении псориаза у детей от 2 до 18 лет в течение 100 дней. В результате у 51% детей наблюдалось полное разрешение кожного патологического процесса, у 41% — разрешение более чем на 75% [11]. Многие авторы подчеркивают положительный терапевтический эффект после 25—34 процедур, характеризующийся полным регрессом высыпаний или умеренным разрешением. Некоторые авторы определили среднюю продолжительность ремиссии, которая составляет 8 мес. [12—16].

Перед проведением узкополосной фототерапии детям необходимо провести фототестирование в области незагорелых участков кожи с помощью биодозиметра. После определения минимальной эритемной дозы устанавливается начальная доза общей УФВ 311 нм терапии, которая должна составлять 50—70% от нее. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного облучение начинают с дозы 0,1—0,2 Дж/см². Процедуры проводят 3—5 раз в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу повышают каждую процедуру или через процедуру (на 5—20%, или на 0,05—0,01 Дж/см²), при появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной [17]. Хорошо известны ранние побочные эффекты УФВ-фототерапии. Они включают сухость кожи, зуд и эритему. Достоверных данных об отдаленных побочных эффектах, таких как фотостарение и канцерогенез, у детей нет [18,19]. Кумулятивная доза УФВ может быть снижена при комбинации с низкими дозами метотрексата или применением системных ретиноидов [20—22].

В случае псориазического поражения ограниченного участка кожного покрова, как при псориазе волосистой части головы или ограниченном вульгарном псориазе гладкой кожи, используется метод локальной УФВ 311 нм терапии. В ряде случаев (замедленное разрешение высыпаний на нижних конечностях) локальная узкополосная терапия назначается при проведении общей УФВ 311 нм терапии, процедуры присоединяются после 5—7 сеансов общей УФВ-терапии. Начальная доза при локализации процесса на волосистой части головы зависит от фототипа кожи и назначается в соответствии с классификацией Фицпатрика. Возможно проведение одновременного облучения нескольких полей. Применение локальной УФВ 311 нм терапии предпочтительно в режиме 4—5 раз в неделю. Продолжительность курса, как правило, составляет 3—4 нед. [1].

ПУВА-терапия с наружным применением фотосенсибилизаторов возможна с 12-летнего возраста. Фотосенсибилизирующие препараты для на-

ружного применения наносят на очаги поражения за 15—60 мин до облучения. Начальная доза УФА составляет 20—30% от минимальной фототоксичной дозы. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного начальная доза составляет 0,2—0,4 Дж/см². Процедуры проводят 2—4 раза в неделю. При отсутствии эритемной реакции, при каждой второй-третьей последующей процедуре разовую дозу облучения увеличивают на 0,1—0,3 Дж/см², но не более чем на 30%. При появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной [17]. ПУВА-индуцированная эритема проявляется через 24—36 ч, достигает максимума через 48—72 ч. Возможно длительное сохранение эритемы — неделя и более [23]. Максимальные значения разовой дозы УФА — 5—8 Дж/см². На курс назначают 20—30 процедур.

Системная терапия псориаза

Тяжелые и резистентные к наружной терапии формы псориаза требуют лечения системными препаратами. Данные о безопасности этих препаратов основаны на наблюдении за взрослыми пациентами с псориазом, находящимися на системной терапии, а также за детьми, получающими терапию по поводу ихтиоза (ацитретин), ювенильного ревматоидного артрита (метотрексат) и перенесшими трансплантацию органов (циклоспорин) [24]. Системная терапия в сочетании с наружной терапией и/или фототерапией может увеличить эффективность лечения и снизить риск побочных эффектов [25, 26]. Французскими детскими дерматологами проведено многоцентровое ретроспективное исследование, основанное на данных за 15-летний период (2000—2014 гг.) с охватом 154 детей, страдающих псориазом от умеренной до тяжелой формы. Авторы пришли к выводам, что ацитретин является препаратом выбора при бляшечном, ладонно-подошвенном и пустулезном псориазе, метотрексат — при бляшечной и каплевидной формах болезни, а циклоспорин — при эритродермической и ладонно-подошвенной. Ацитретин был наиболее часто используемым препаратом (54,4%) и наиболее часто применялся в качестве препарата первой линии (76,6%) [7, 27]. Авторы также отметили высокий профиль безопасности системного лечения. По данным М. Van Geel и соавт., системные ретиноиды должны быть использованы при пустулезном и эритродермическом псориазе, а в остальных случаях препаратом выбора является метотрексат. Циклоспорин использовался в исключительных случаях в связи с отсутствием данных о безопасности и был рекомендован как препарат третьей линии [28]. Особо следует выделить тот факт, что по заключению большого количества исследователей, у детей следует избегать проведения системной терапии глюкокортикостероидами, так как часто отмечаются

Таблица Препараты системной терапии псориаза (по М. Napolitano и соавт. с изменениями)

Препарат	Дозировка в детском возрасте	Побочные эффекты	Контроль
Циклоспорин	1,5—5 мг/кг в сутки	Нефротоксичность, гипертензия, тошнота, диарея, миалгии, головная боль, электролитные нарушения (гипокалиемия и гипомагниемия), гиперлипидемия, гипертрихоз и гиперплазия десен	Анализ крови, содержание креатинина, мочевины, холестерина, триглицеридов, электролитов
Метотрексат	0,2—0,7 мг/кг в сутки или 10—15 мг на 1 м ² площади кожи	Тошнота, рвота, усталость, гематологические нарушения, гепатотоксичность, легочная токсичность	Анализ крови, оценка функции печени
Ацитретин	≤ 0,5—1 мг/кг в сутки	Хейлит, сухость кожи, носовые кровотечения, повышение уровня сывороточных липидов и печеночных ферментов, скелетные аномалии, тератогенный эффект	Липидный профиль, оценка функции печени, рентгенограмма позвоночника
Эtretинат	Препарат не зарегистрирован в РФ	То же	То же
Эфиры фумаровой кислоты	Препарат не зарегистрирован в РФ	Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще всего диарея), чувство прилива крови, головная боль, лимфопения, острая почечная недостаточность	Общий и биохимический анализ крови, анализ мочи 1 раз в месяц первые 6 мес., затем 1 раз в 2 мес.

вспышки пустулезного псориаза на фоне терапии. Антибактериальная терапия не зарекомендовала себя как метод лечения псориаза, и использование ее у детей было связано с обострением псориаза на фоне стрептококковой инфекции [29].

В практике зарубежных дерматологов используются и другие методы системного лечения, не зарегистрированные на территории Российской Федерации, — этретинат и эфиры фумаровой кислоты (табл.).

Показаниями для системной терапии средней и тяжелой форм псориаза у детей являются [1]:

- индекс PASI >10 или BSA >10;
- распространенные формы псориаза, BSA > 5—10%;
- кожный патологический процесс не контролируется наружными препаратами;
- поражения кожи зон функциональных локализаций (поражение половых органов, ладоней и подошв, кожи лица);
- эритродермический псориаз;
- пустулезный псориаз;
- псориаз с поражением суставов.

Ацитретин

Ацитретин представляет собой препарат второго поколения ароматических ретиноидов. Используется у детей при вспышках генерализованного пустулезного псориаза, ладонно-подошвенной формы псориаза, а также при эритродермическом псориазе. Препарат применяется перорально, в дозе ≤ 0,5—1 мг/кг в сутки и может использоваться в сочетании с узкополосной фототерапией 311 нм [7]. Самыми распространенными побочными эффектами являются

хейлит, сухость кожи, зуд, носовые кровотечения, обратимые повышения уровня липидов в сыворотке крови и печеночных трансаминаз. При этом вышеперечисленные негативные проявления не всегда означают, что терапию необходимо отменить. Возможно проведение вспомогательной терапии или снижение дозировки под контролем клинической картины и лабораторных данных у пациента [30]. Тератогенность и изменения костей являются наиболее серьезными побочными эффектами терапии системными ретиноидами в детском возрасте [31]. Влияние на костную систему может возникнуть только при длительном применении высоких доз ацитретина, существуют данные о преждевременном закрытии эпифизарных соединений и гиперостозе [32, 33]. Таким образом, при длительной терапии ретиноидами у детей должны применяться рентгенологический контроль костной системы и оценка костного возраста. Однако в целом использование ацитретина хорошо переносится детьми, а побочные эффекты минимальны [34]. Нельзя забывать, что при назначении терапии с применением ацитретина девочкам подросткового возраста необходимо исключить беременность во время приема, а также в течение 2 лет по окончании лечения в связи с доказанным тератогенным эффектом препарата.

Циклоспорин

Циклоспорин представляет собой иммунодепрессант, блокирующий активацию Т-лимфоцитов за счет нарушения синтеза интерлейкина (IL)-2 на уровне транскрипции. Циклоспорин ингибирует также синтез IL-1, IL-3 и интерферона-γ. FDA одобрило его

использование в терапии у взрослых с тяжелыми формами псориаза, а также у детей при трансплантации с 6-месячного возраста [35]. Однако этот препарат также используется в терапии тяжелых форм псориаза или при неэффективности и отсутствии стабилизации патологического процесса на фоне применяемого ранее системного лечения другими препаратами, в результате чего возможны неблагоприятные исходы заболевания [36—38]. Циклоспорин обычно назначают в иницирующей дозе от 3 до 5 мг/кг в сутки (3 мг/кг в сутки в форме микроэмульсии), терапия продолжается 3—4 мес. под контролем титрования препарата. Клинический эффект на фоне применения циклоспорина может быть достигнут через 4—8 нед., по мнению некоторых авторов, он является идеальным препаратом для контроля псориаза с нестабильным течением в подростковом возрасте [39]. Следует помнить, что циклоспорин имеет различия фармакокинетики у детей и взрослых: у детей пероральная абсорбция может быть ниже, клиренс более быстрым, период полувыведения в 2,5 раза меньше, чем у взрослых.

Таким образом, детям с псориазом могут потребоваться более высокие дозы циклоспорина (или дозы следует вводить три раза в день) [40]. Длительность лечения не должна превышать 12 мес., дозировка препарата под контролем снижается после 3—4 мес. применения до полной отмены. Тщательный контроль функции почек является обязательным правилом применения циклоспорина. Потенциальными осложнениями являются риск почечной и печеночной токсичности, гипертонии. Необходим контроль артериального давления, его следует определять до начала и во время терапии [29]. Другие побочные явления: тошнота, диарея, миалгии, головная боль, электролитные нарушения (гипокалиемия и гипомагниемия), гиперлипидемия, гипертрихоз и гиперплазия слизистой оболочки десен. Вызывает озабоченность и риск развития у детей злокачественных новообразований, в частности рака кожи и лимфопролиферативных заболеваний; однако данный риск представляется незначительным, если циклоспорин используется в дозах до 5 мг/кг в сутки и отсутствует комбинация с другими иммуносупрессивными методами лечения.

Некоторые авторы отмечают, что при применении циклоспорина и ацитретина возможно добиться более выраженного клинического эффекта, есть возможность более быстрого снижения дозировки препаратов, однако сочетания циклоспорина и узкополосной фототерапии следует избегать, поскольку существует риск в долгосрочной перспективе возникновения рака кожи [41]. Недавнее итальянское мультицентровое ретроспективное исследование, основанное на анализе наблюдения 38 детей с псориазом, получавших циклоспорин, продемонстрировало

следующее. При средней суточной дозировке препарата 3,2 мг/кг уменьшение индекса PASI на 75% наблюдалось на 16-й неделе у 15 (39,4%) пациентов. С другой стороны, 8 (21,1%) из 38 пациентов прекратили лечение из-за лабораторных отклонений или нежелательных явлений. Таким образом, авторы пришли к выводу, что циклоспорин при тщательном контроле лабораторных данных может представлять собой терапевтическую альтернативу используемым в настоящее время другим системным иммунодепрессантам [42].

Метотрексат

Метотрексат является антиметаболитом группы структурных аналогов фолиевой кислоты, оказывает супрессивное воздействие на иммунную систему и воспалительные процессы. Впервые метотрексат начали применять в мире для лечения тяжелых форм псориаза еще в 1950-х годах, и он до сих пор является одним из препаратов выбора [43]. Показанием для назначения метотрексата в педиатрической практике является псориаз, не отвечающий на другие методы системного лечения. Чаще применяется при эритродермическом, пустулезном псориазе, псориазе ногтей и псориатическом артрите. К преимуществам применения метотрексата у детей относят не только его эффективность, но и возможность перорального применения, а также частоту применения — один раз в неделю (0,2—0,7 мг/кг в неделю, но не более 20 мг в неделю). Увеличение дозировки до достижения клинического эффекта должно быть постепенным, начинать следует с увеличения на 1,25 мг/нед. до 5 мг/нед., затем рекомендуется снижать до поддерживающей дозы с целью предотвращения возникновения побочных эффектов [7, 24]. Одно из последних исследований применения метотрексата в дозе от 0,14 до 0,63 мг/кг у 25 детей, страдающих среднетяжелой и тяжелой формами псориаза, продемонстрировало снижение индекса PASI на 75%, достигнутое у 4,3% детей на 12-й неделе и у 33,3% пациентов на 24-й неделе лечения, а также у 40 и у 28,6% пациентов на 36-й и 48-й неделях лечения соответственно. Лечение также привело к снижению показателей детского дерматологического индекса качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) от 9,0 до 3,8 на 24-й неделе. Самыми частыми нежелательными явлениями были тошнота (20%), инфекции, требующие назначения антибиотиков (20%) и повышенная утомляемость (16%) [7, 44].

Применение метотрексата связано со многими и другими потенциальными побочными эффектами: гематологические нарушения, гепатотоксичность, легочная токсичность, а также необходимо учитывать лекарственное взаимодействие с другими препаратами, когда необходим клинико-лабораторный контроль. Наиболее существенным побочным эффектом является

ся подавление функции костного мозга. Применение фолиевой кислоты снижает риск возникновения тошноты, изъязвления слизистых оболочек, макроцитарной анемии, панцитопении и гипертрансаминаземии. Дозировка составляет 1 мг/сут (пропустить в день применения метотрексата, так как фолиевая кислота ингибирует действие метотрексата). Необходимо контролировать функцию печени и костного мозга, но не раньше, чем через 72 ч после инициации метотрексата. Следует учитывать, что дети, страдающие ожирением, имеют больший риск гепатотоксичности при применении метотрексата. Улучшение клинической картины может наблюдаться уже через 3 нед. от начала применения препарата, но, как правило, наблюдается через 10 нед. лечения. После того как наступает регресс кожного патологического процесса, возможно снижение дозировки препарата, например, на 2,5 мг/нед. до поддерживающей дозы или до полной отмены препарата [29].

Эtretинат

Эtretинат представляет собой ароматический ретиноид первого поколения. Действие препарата направлено на ингибицию гиперкератоза и дифференцировки клеток. Отмечается меньшая эффективность в сравнении с ацитретином, в связи с чем в настоящее время крайне редко используется в практике детских дерматологов. Описаны случаи эффективного применения этретината в дозе 0,25—1,5 мг/кг в сутки в педиатрической группе пациентов в терапии пустулезного псориаза. Главным отрицательным качеством этретината является длительный период полувыведения. Побочные эффекты являются схожими с таковыми у ацитретина, но отмечен более высокий риск скелетных аномалий [7].

Эфиры фумаровой кислоты

Эфиры фумаровой кислоты представляют собой небольшие молекулы с широким спектром иммуномодулирующего действия. Первое их применение в терапии псориаза описывается в 1959 г. в Германии. M. Van Geel и соавт. опубликовали данные о применении эфиров фумаровой кислоты у 14 детей в терапии бляшечного псориаза с непрерывным течением болезни. В наблюдательное исследование были включены дети в возрасте от 8 до 17 лет (средний возраст —

13,8 года). Тяжесть течения псориаза отражена исходным значением индекса PASI, средняя величина которого составляла 10,5. Через 36 нед. терапии индекс PASI снизился до среднего уровня 4,9 у 9 (64,3%) пациентов. За период лечения побочные эффекты наблюдались очень часто, но выраженность их была слабая. Отмечается также их кратковременный характер. Вместе с тем жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта зарегистрированы у 92,9% пациентов, чувство прилива крови — у 71,4%, а лимфоцитопения и эозинофилия — у 45,5 и 36,4% пациентов соответственно [45].

Вакцинация

В настоящее время нет клинически и экономически более эффективных мер профилактики инфекционных болезней в детском возрасте, чем проведение вакцинопрофилактики. К сожалению, в обществе сохраняется недоверие к вакцинации, что негативно влияет на здоровье и безопасность детей в нашей стране. Особо недопустимым является сложившаяся практика необоснованных медицинских отводов вакцинации детей с псориазом, что подвергает риску инфекционных заболеваний детей. В практике детского дерматолога достаточно часто встречаются дети с тяжелыми формами псориаза, которые рассматриваются как потенциальные кандидаты на системную и биологическую терапию, но для проведения которой имеется множество ограничений к вакцинации. Так, во время лечения метотрексатом не рекомендуется применение живых вакцин против кори, эпидемического паротита, краснухи, а также полиовирусных препаратов и интраназальных вакцин против гриппа. При использовании метотрексата отмечается хорошая безопасность комбинированных вакцин. При низкой дозе метотрексата безопасным может быть и применение вакцины против ветряной оспы [46].

Исследование вакцинации на фоне применения циклоспорина проводилось только на животных, в связи с этим, согласно инструкции по применению препарата, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми или инактивированными вакцинами во время лечения или в течение двухнедельного периода до или после лечения.

Данных о вакцинации на фоне применения ацитретина нет. ■

Литература

- Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Murashkin N. N., Kruglova L. S., Epishev R. V., Ambarchyan E. H. T., Materikin A. I., Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s psoriazom 2016; 5—10. [Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Мурашкин Н. Н., Круглова Л. С., Епишев Р. В., Амбарчян Э. Т., Материкин А. И., Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с псориазом 2016; 5—10.]
- Huerta C., Rivero E., Rodriguez L. A. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1559—65.
- Raychaudhuri S. P., Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 174—8.
- Murashkin N. N. Ocenka effektivnosti supresivnoj terapii tyazhelyh form psoriaza u detej. *Pediatr farmakol* 2007; 5 (4): 48—52. [Мурашкин Н. Н. Оценка эффективности супрессивной терапии тяжелых форм псориаза у детей. *Педиатр фармакол* 2007; 5 (4): 48—52.]
- Potekaev N. N., Kruglova L. S. Psoriaticheskaya bolezn'. M: MDF 2014; 298. [Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Псориазная болезнь. М: MDF 2014; 298.]
- Corrales I. L., Ramnarine S., Lansang P. Treatment of Childhood Psoriasis with Phototherapy and Photochemotherapy *Clinical Medicine Insights. Pediatrics* 2013; 7—33.
- Napolitano M., Megna M., Balato A., Ayala F., Lembo S., Villani A., Balato N. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016 Jun; 6 (2): 125—42.
- Holme S. A., Anstey A. V. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 69—75.
- Goktas E., Aydin F., Senturk N. et al. Mechanism of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. *J EADV* 2006; 20 (5): 553—557.
- Marqueling A., Cordero K. M. Systemic treatments for severe pediatric psoriasis: a practical approach. *Dermatol Clin* 2013; 31: 267—88.
- Pavlovsky M., Baum S., Shpiro D., Pavlovsky L., Pavlovsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 727—9.
- Pasic A., Ceovic R., Lipozencic J. et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 71—7.
- Fouzan A. S., Nanda A. UVB phototherapy in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 66.
- Tay Y. K., Morelli J. G., Weston W. L. Experience with UVB phototherapy in children. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 406—9.
- Jain V. K., Aggarwal K., Jain K., Bansal A. Narrow-band UV-B phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol* 2007; 46: 320—2.
- Zamberk P., Velazquez D., Campos M., Hernandez J. M., Lázaro P. Paediatric psoriasis: narrowband UVB treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 415—9.
- Murashkin N. N., Ponich E. S., Ambarchyan E. H. T. Ul'trafiioletovaya terapiya u detej: sovremennye rekomendacii po primeneniyu u bol'nyh psoriazom. *Fizioterapevt* 2015; 6: 24—33. [Мурашкин Н. Н., Пониц Е. С., Амбарчян Э. Т. Ультрафиолетовая терапия у детей: современные рекомендации по применению у больных псориазом. *Физиотерапевт* 2015; 6: 24—33.]
- Lara-Corrales I., Ramnarine S., Lansang P. Treatment of childhood psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Clin Med Insights Pediatr* 2013; 7: 25—33.
- Pasic A., Ceovic R., Lipozencic J., et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 71—7.
- Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 73—80.
- Dogra S., Kaur I. Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 357—65.
- Kopp T., Karhofer F., Szépfalusi Z., Schneeberger A., Stingl G., Tanew A. Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Br J Dermatol* 2004; 151: 912—6.
- Osorio F., Magina S. Phototherapy and photopheresis: old and new indications. *Expert Rev Dermatol* 2011; 6: 23—613.
- Cordero K. M. Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. *Skin Therapy Lett* 2008; 13: 1—3.
- Murashkin N. N. Psoriasis therapy in children with use of low dose off immunosuppressive drugs and use of narrowband phototherapy (UVB 311µm). 25th EADV Congress Vienna 2016.
- Shah K. N. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 195—213.
- Charbit L., Mahé E., Phan A., et al. Systemic treatments in childhood psoriasis: a French multicentre study on 154 children. *Br J Dermatol* 2015; doi:10.1111/bjd.14326
- Van Geel M. J., Mul K., de Jager M. E. A., van de Kerkhof P. C. M., de Jong E. M. G. J., Seyger M. M. B. Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence-based ate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Mar; 29 (3): 425—37.
- Amy S. Paller, Anthony J. Mancini. *Huewitz. Clinical pediatric dermatology. First edition* P. 82.
- Brecher A. R., Orlow S. J. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 171—82.
- Lee C. S., Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1725—34.
- Katugampola R. P., Finlay A. Y. Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: single-centre retrospective 25 years' experience on 23 patients. *Br J Dermatol* 2006; 154: 267—76.
- Halverstam C. P., Zeichner J., Lebwohl M. Lack of significant skeletal changes after long-term, low-dose retinoid therapy: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2006; 10: 291—9.
- Kopp T., Karhofer F., Szépfalusi Z., Schneeberger A., Stingl G., Tanew A. Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Br J Dermatol* 2004; 151: 912—6.
- Cordero K. M. Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. *Skin Therapy Lett* 2008; 13: 1—3.
- Alli N., Góngur E., Karakayali G., Lenk N., Artóz F. The use of cyclosporine in a child with generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 754—5.
- Perrett C. M., Ilchysyn A., Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 113—8.
- Pereira T. M., Vieira A. P., Fernandes J. C., Sousa-Basto A. J. Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 651—6.
- Fotiadou C., Lazaridou E., Ioannides D. Management of psoriasis in adolescence. *Adolesc Health Med Ther* 2014; 5: 25—34.
- Mahé E., Bodemer C., Pruszkowski A., Teillac-Hamel D., de Prost Y. Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1532.
- Stahle M., Atakan N., Boehncke W. H. et al. Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 812—8.
- Di Lernia V., Stingeni L., Boccaletti V. et al. Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: a multicentric retrospective analysis. *J Dermatolog Treat* 2015; 10: 1—4.
- Warren R. B., Chalmers R. J., Griffiths C. E., Menter A. Methotrexate for psoriasis in the era of biological therapy. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 551—4.

44. Van Geel M. J., Oostveen A. M., Hoppenreijts E. P. et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatol Treat* 2015; 20: 1—7.
45. M. J. Van Geel, P. C. Van de Kerkhof, A. M. Oostveen, E. M. de Jong, M. M. Seyger. Fumaric acid esters in recalcitrant pediatric psoriasis: A prospective, daily clinical practice case series. *J Dermatolog Treat*. 2016; 27 (3): 214—20.
46. Ramanan A. V. Vakcinacii i infekcii u pacientov, poluchayushchih biologicheskuyu terapiyu. Effektivnaya farmakoterapiya. *Pediatrics* 2015; 2 (15): 58. [Раманан А. В. Вакцинации и инфекции у пациентов, получающих биологическую терапию. Эффективная фармакотерапия. *Педиатрия* 2015; 2 (15): 58.]

об авторах: ▶

Л. С. Намазова-Баранова — академик РАН, зам. директора по научной работе, директор НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Н. Н. Мурашкин — д.м.н., зав. отделением дерматологии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Э. Т. Амбарчян — младший научный сотрудник, врач отделения дерматологии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

А. И. Материкин — врач отделения дерматологии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

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

Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при атопическом дерматите

А. В. Кудрявцева

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Атопический дерматит (также известный как детская экзема, атопическая экзема) представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся интенсивным зудом и непрерывно рецидивирующими экзематозными поражениями. Несмотря на то что заболевание чаще всего начинается в раннем детстве, оно также достаточно широко распространено и среди взрослых. Нередко болезнь сопровождается достаточно тяжелым психоэмоциональным напряжением как у пациентов, так и у членов их семей, увеличивает риск развития сезонного аллергического ринита и астмы. В основе патогенеза атопического дерматита лежит дисбаланс в пролиферации Т-лимфоцитов в сторону пролиферации Т-хелперов 2-го типа с высоким IgE ответом на проникающие в глубокие слои кожи аллергены. Значительную роль отводят колонизации пораженной кожи золотистым стафилококком. В настоящее время о заболевании говорят как о неизлечимом недуге, в котором несостоятельный эпидермальный барьер рассматривают ведущей причиной дебюта заболевания. Предупреждение нарушений со стороны кожного барьера, лечение обострений иммуноопосредованного воспаления кожи кортикостероидами наряду с ингибиторами кальциневрина на второй линии терапии, контроль за инфицированием кожи стафилококком сохраняют свою актуальность.

Ключевые слова: **атопический дерматит, кожный барьер, стафилококк, гормоны, наружное лечение.**

Контактная информация: kudassia@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (4): 82—89.

Breach of skin barrier as a leading factor in the formation of local inflammatory process in atopic dermatitis.

A. V. Kudryavtseva

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

Atopic dermatitis (also known as infantile eczema, atopic eczema) is a chronic inflammatory skin disease, accompanied by intense itching and continuously relapsing eczematous lesions. Despite the fact that the disease most often begins in early childhood, it is also quite widespread among adults. The disease is often accompanied by a fairly severe psychoemotional stress in both patients and their families, increases the risk of seasonal allergic rhinitis and asthma. Pathogenesis of atopic dermatitis is based on an imbalance in the proliferation of T lymphocytes towards the proliferation of Type 2 T helper cells with a high IgE response to allergens penetrating into the deep layers of the skin. A significant role is attributed to the colonization of the affected skin with *Staphylococcus aureus*. At present time, the disease is deemed to be an incurable condition, in which the failure of the epidermal barrier is considered to be the leading cause of onset of the disease. Prevention of breaches of the skin barrier, treatment of exacerbations of immuno-mediated inflammation of the skin with corticosteroids along with calcineurin inhibitors in the second line of therapy, as well as control of *Staphylococcus* skin infections retain their relevance.

Key words: **atopic dermatitis, skin barrier, staphylococcus, hormones, topical treatment.**

■ Атопический дерматит (АтД) — заболевание, которое в настоящее время достаточно хорошо расшифровано. Сегодня мы имеем полное представление о состоянии кожного барьера, формирующемся иммунном воспалении в глубоких слоях кожи, широко обсуждаем особенности колонизации кожи патогенной и условно-патогенной флорой. Ученые расшифровали практически все иммунные процессы, происходящие в коже, сопровождающиеся типичными для этого заболевания клиническими проявлениями — сухостью кожных покровов, гиперемией, зудом, экссудацией, лихенизацией.

Обнаруживаемые при АтД несостоятельные кожный и кишечные барьеры, развитие в дебюте болезни пищевой аллергии, инфицирование различных биотопов организма золотистым стафилококком (ЗС); необходимость проведения дифференциальной диагностики с различными состояниями со сходной клинической картиной диктуют необходимость привлечения к лечению больных АтД различных специалистов: дерматологов, аллергологов, педиатров, гастроэнтерологов и диетологов.

В настоящее время среди основных факторов, влияющих на развитие симптомов АтД, поддержание местного воспалительного процесса и прогрессирование заболевания, рассматривают несостоятельный кожный барьер и инфицирование вследствие этого пораженной кожи ЗС.

Роль кожного барьера при АтД велика. В последние годы представление о нем радикально изменилось. Мнение, что кожный барьер представляет собой простую мантию, отделяющую внутреннюю среду организма от окружающей среды, в настоящее время пересмотрено [1]. До 1960-х годов считалось, что барьер кожи в верхней его части содержит гранулированный слой, а не образован роговым слоем. Научные исследования Е. Cristopher и А. Kligman впервые раскрыли информацию о структуре рогового слоя и о его способности сопротивляться внешним воздействиям [2]. Исследования I. Blank и R. Scheuplein показали особенности его проницаемости, описав толщину слоя и дав химические характеристики молекулам, инфильтрирующим барьер кожи [3, 4]. В дополнение к этому J. Sato и соавт. (2002) сообщили о необходимом уровне влажности [5]. Открытие G. Odland органелл, пластинчатых тел, в состав которых входят церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты, названные в его честь, позволило понять, как устроена липидная мантия [6]. Органеллы играют важную роль в формировании липидного комплекса, участвующего в устойчивости рогового слоя. В 1975 г. А. Michaels и соавт. предложили схематическую модель, объясняющую особенности проницаемости этого слоя, назвав его "brick & mortar" и представив корнеоциты кирпичиками, а эпидермальные липиды — их скрепляющим раствором [7]. Эта модель была поддержана учеными

М. Jonhson и соавт. в 1997 г. [8]. Сегодня она считается наиболее подходящей для понимания расположения клеток с особой структурой проницаемости кожи, залитой «цементом», который, закрепляя клетки между собой, затрудняет проникновение в глубокие ее слои различных веществ, бактерий и вирусов (рис. 1).

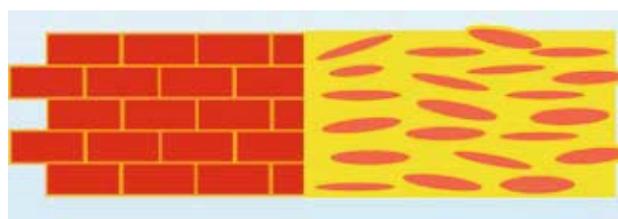
Роговой слой является метаболически активным. Он находится в тесной связи с подстилающими его слоями эпидермиса.

В настоящее время определены причины нарушения кожного барьера при АтД. Среди них основное влияние в последнее время, наряду с сухостью кожных покровов, повышенной трансэпидермальной потерей воды, высокой чувствительностью рецепторов кожи, нарушением потоотделения, отводят выявленной мутации гена, кодирующего белок филаггрин.

Изменения экспрессии филаггрина обнаружены при заболеваниях с нарушением кератинизации, одним из которых и является АтД. Филаггрин — ключевой белок, участвующий в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. Он образуется в ходе окончательной дифференцировки зернистых клеток эпидермиса, когда профилаггрин кератогиалиновых гранул (масса 400 кД) протеолитически разрезается на молекулы филаггрина массой около 37 кД, состоящие из 324 аминокислот. Филаггрин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом, что приводит к «сжатию» клеток зернистого слоя эпидермиса в плоские безъядерные чешуйки. Образовавшийся роговой слой является барьером, который предотвращает не только потерю воды, но и попадание аллергенов и инфекционных агентов.

Ген, кодирующий филаггрин, находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21), входит в состав эпидермального дифференцировочного комплекса. Последний является группой структурно и эволюционно связанных генов, при тесном сотрудничестве которых протекает сложный механизм дифференцировки эпидермиса, при нарушении которого возникает АтД [9].

Вследствие несостоятельности кожного барьера — сухости кожных покровов, отсутствия натуральной



Корнеоциты "brick" и эпидермальные липиды "mortar"

Рис. 1. Кожный барьер "brick & mortar" [7]

защитной гидролипидной пленки, которая препятствует прямому контакту антигенов окружающей среды с роговым слоем, становится возможным проникновение аллергенов в кожу. Аллергены могут проникать также через желудочно-кишечный тракт. Поглощение их дендритными клетками слизистой оболочки пищеварительного тракта с последующим «запуском» сенсибилизации организма возможно у детей первых лет жизни, дошкольного и младшего школьного возраста. Известно, что развитие пищевой аллергии у детей раннего возраста, сопровождающейся поражением желудочно-кишечного тракта, лишь в 30—40% случаев является значимым фактором, ведущим к появлению клинических симптомов АтД. Однако участие ее в обострении заболевания для детей старше 5 лет нехарактерно. Это надо учитывать при составлении пищевых рационов у данной группы больных, так как назначение необоснованных ограничительных режимов приводит к значительному снижению качества жизни у детей с АтД.

Проникновение аллергенов через барьеры кожи, захват их антигенпредставляющими клетками, клетками Лангерганса приводит к развитию иммуноопосредованного воспаления с участием многих иммунокомпетентных клеток.

Воспаление кожи при АтД является следствием активации Т-лимфоцитов в дерме, оно сопровождается повышением активности кератиноцитов и эндотелиальных клеток и приводит к продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, способных рекрутировать в кожу воспалительные клетки и хемокины. Важную роль в поддержании аллергического воспаления в коже отводят также отсутствию регулирующей роли $\text{INF-}\gamma$ эффекта апоптоза кератиноцитов, приводящего к экзематизации кожных покровов.

Пролиферация и высокая активность Т-клеток у этих пациентов увеличивает число расположенных в коже активных лимфоцит-ассоциированных антиген (CLA)-продуцирующих Т-клеток и число сывороточных L-селектинов. Выраженность активности Т-лимфоцитов коррелирует с тяжестью течения АтД. При гистологическом исследовании клеточного инфильтрата в основном обнаруживаются CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты с CD4/CD8 сходным соотношением в коже и в периферической крови с доминированием CD4+ лимфоцитов. Причем количество CD8+ Т-супрессоров при этом заболевании снижается [10]. Выраженность дисбаланса между CD4+ и CD8+ лимфоцитами коррелирует с тяжестью течения АтД, которое напрямую связывают с пролиферацией CD4+ клеток.

В активации Т-лимфоцитов могут участвовать различные аллергены: пищевые, аэроаллергены, суперантигены и аутоаллергены. Аллергенспецифический Т-клеточный ответ может быть получен и при воздействии на Т-лимфоциты бактериями. В эксперименте было показано, в частности, что ответ Т-лимфоцитов

на бактериальную стимуляцию связан не только с CD4+ Т-лимфоцитами, но и с CD8+ Т-лимфоцитами и даже с CD4-CD8- Т-клетками, которые также могут отвечать на воздействие суперантигенов [11].

В настоящее время ЗС отводят значительную роль в развитии АтД. Несостоятельность многих защитных механизмов со стороны барьера кожи не позволяет организму препятствовать колонизации грамположительной бактерии на ее поверхности. Значительное перераспределение соотношений числа и разнообразия бактерий нормофлоры, формирующих микробиоту кожи, и ЗС с преобладанием последнего ведет к поддержанию иммунного воспаления, снижению чувствительности клеток иммунной системы к воздействию гормонов с развитием стероидрезистентности [12].

Механизмы, защищающие внутренние среды организма от вторжения бактерий, хорошо изучены. Это и антибактериальные пептиды, выбрасываемые кератиноцитами в ответ на бактериальную стимуляцию, и поддержание определенного уровня pH кожи, и создание липидной пленки на ее поверхности.

К факторам, способствующим повышению колонизации микроорганизмами кожи больных с этим заболеванием, относят снижение барьерной функции кожи, связанное с нарушением сальной и потовой секреции, снижение уровня секреторного иммуноглобулина (Ig)A на поверхности кожи, влияние провоспалительных цитокинов, действующих как адгезины для стафилококков. Установлена важная роль в повышении связывания стафилококков с кожей провоспалительных цитокинов, интерлейкинов-4 и -13, защелачивания кожи. Дефект, связанный с дефицитом β -дефензина, кателицидина, может объяснить не только высокую колонизацию кожи ЗС, но и отсутствие защиты против вирусной и грибковой инфекции. В настоящее время проводится научная работа для создания наружных препаратов, содержащих β -дефензин 2. Их использование в дальнейшем позволит контролировать колонизацию ЗС без риска появления у него антибиотикорезистентных свойств [13].

В настоящее время известно, что при АтД опасность негативного влияния на течение этого заболевания исходит не от непосредственной колонизации штаммами ЗС пораженной кожи, а от токсинов, которые стафилококк продуцирует. Известно, что стафилококки выделяют 18 иммунологически различных типов энтеротоксинов [14]. По данным литературы, основную роль при АтД отводят стафилококковым энтеротоксинам А, В и ТСТШ-1 (токсин синдрома токсического шока 1). Тяжесть течения АтД ассоциированы со способностью стафилококка продуцировать ТСТШ-1 и СЭВ (стафилококковый энтеротоксин В) [15]. Известно, что суперантигены могут индуцировать кортикостероидрезистентность, снижающую эффективность проводимой наружной терапии. Так, ЗС,

изолированный от больных со стероидрезистентным АтД, отличался повышенной продукцией энтеротоксинов в сравнении со стафилококком, выделенным у пациентов контрольной группы [16]. Показано, что стафилококковый токсин — α -токсин — может играть роль в инфицировании организма вирусом простого герпеса с развитием грозного осложнения — экземы Капоши [17].

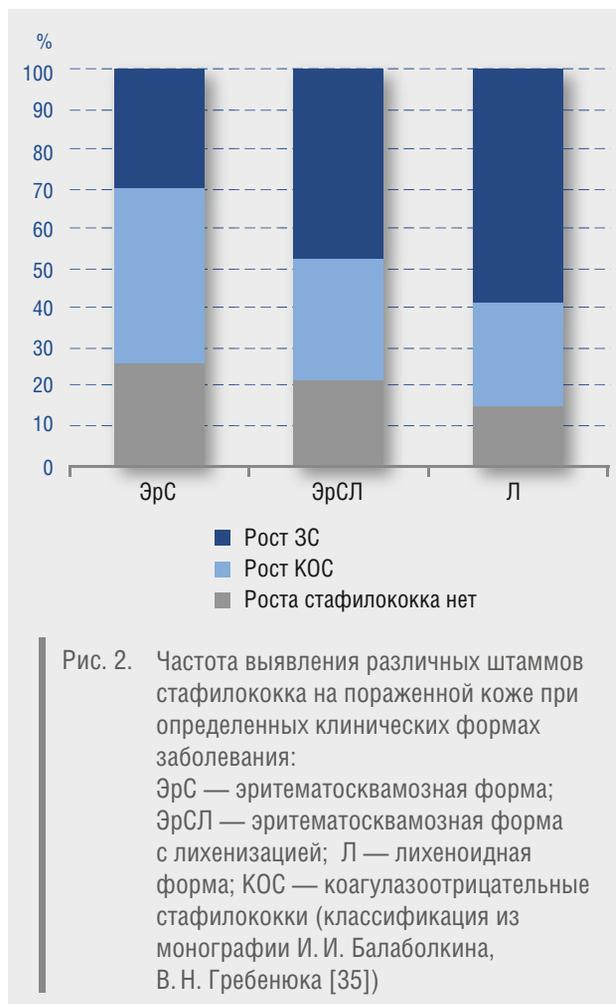
Большое число исследований последних лет доказало способность бактериальных суперантигенов вызывать обострение АтД и поддерживать аллергическое воспаление [17]. Найдены специфические IgE антитела к бактериальным энтеротоксинам, обладающие свойствами суперантигенов и способные стимулировать пролиферацию Т-клеток и макрофагов, являясь по своей природе протеинами с молекулярной массой 24—30 кД, достаточной, чтобы выступать в качестве аллергенов [15]. К энтеротоксинам, способным индуцировать продукцию специфических к ним IgE, относятся энтеротоксины А, В и С, эксфолиативный токсин и ТСТШ-1.

Исследования последних лет доказывают участие в подавлении роста ЗС коагулазонегативных штаммов бактерии. Так, было, например, обнаружено, что коагулазонегативные штаммы стафилококка, включая эпидермальный стафилококк и стафилококк хоминис, выделяют ранее не известный ученым антимикробный пептид (AMPs). Этот белок обладает способностью селективно и направленно убивать ЗС. Исследования механизмов антимикробной защиты коагулазонегативными стафилококками провели на моделях мышей и доказали, что выделенные у людей с кожи штаммы микроорганизмов способны подавлять на коже мышей рост условно-патогенной флоры. При этом повторное нанесение этих же бактерий на пораженную кожу больных АтД приводило к эрадикации с ее поверхности ЗС. Этот факт был положен в основу создания нового наружного препарата, в состав которого вошли полезные бактерии, обладающие способностью выделять этот антимикробный пептид [18].

В наших исследованиях также показан высокий уровень колонизации ЗС поверхности пораженной кожи, особенно у детей с тяжелым течением АтД и при экссудативных процессах, выявлено увеличение частоты обнаружения у него токсинпродуцирующих свойств при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и вытеснение при хроническом течении болезни ЗС эпидермального стафилококка и других коагулазонегативных штаммов (рис. 2) [19—22].

Лечение АтД направлено на купирование иммуноопосредованного воспаления кожи, восстановление несостоятельного кожного барьера и контроль колонизации пораженных кожных покровов ЗС.

В первую очередь задача терапии этого заболевания заключается в купировании аллергическо-



го воспаления кожи применением гормональных наружных средств. Крайне редко восстановление несостоятельного кожного барьера путем нанесения на кожу средств лечебной косметики и/или подавление роста ЗС на поверхности кожи назначением наружных антисептиков или антибиотиков приводит к хорошим результатам. Клинические руководства рекомендуют начинать лечение с использования наружных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды. При этом на первом этапе диагностики и лечения больных с поражением кожи при наличии пищевой аллергии в случаях хорошего ответа на наружную гормональную терапию не предполагается проведение каких-либо дополнительных обследований после уточнения анамнеза болезни и исключения наличия у больного острых аллергических реакций к пищевым аллергенам [23, 24] (см. схему). Это очень важный момент в лечении АтД, так как отвлечение специалиста на поиск причин обострения заболевания без контроля наружной терапией местного воспаления — ожидание улучшения состояния больного в течение дли-



тельного времени (более 4 нед.) после назначения ему элиминационных пищевых режимов, проведение монотерапии бактериофагами для эрадикации ЗС из кишечника — приводит к прогрессированию поражения кожи. Отсутствие направленного противовоспалительного наружного лечения способствует также массивной колонизации пораженной кожи ЗС, что грозит больному осложненным течением АтД вплоть до развития тяжелых пиодермий.

Золотой стандарт лечения АтД — использование наружных глюкокортикостероидных препаратов, уменьшающих воспаление и облегчающих симптомы заболевания. В медицине глюкокортикостероиды используют более 50 лет. За это время накоплен достаточный опыт их применения. Первые кортикостероидные препараты изменились, увеличилась их липофильность (путем этерификации при С-17 и/или С-21), что способствовало улучшению проникновения через кожу, увеличилось сродство связывания с глюкокортикоидными рецепторами (метилирование и/или галогенирование при С-6 и С-9).

Сегодня на фармацевтическом рынке имеется большой выбор гормональных наружных средств, различающихся по выраженности противовоспалительного действия. Сильные глюкокортикостероидные препараты, галогенированные кортикостероиды,

имея более выраженный противовоспалительный эффект, при длительном применении способны снижать уровень кортизола в плазме крови, отрицательно влияя на нормальный циркадный ритм высвобождения кортизола. В связи с чем они ограничены в применении у детей. Попытка исключить негативное влияние сильных препаратов назначением больным с АтД наружных гормональных препаратов с низкой биологической активностью нередко приводит к плохому контролю симптомов заболевания и снижению качества жизни ребенка.

Современные негалогенированные кортикостероиды оказывают незначительное влияние на уровень эндогенного кортизола и сохраняют циркадный ритм секреции кортизола. Применение препаратов четвертого поколения с высокой степенью безопасности, таких как метилпреднизолон ацепонат (адвантан), позволяет контролировать течение АтД не только у детей старшего возраста, но и у больных раннего возраста, имеющих высокий риск появления системных побочных эффектов при наружном гормональном лечении из-за более высокой общей площади поверхности, отнесенной к массе тела.

Как и другие кортикостероиды четвертого поколения, адвантан (метилпреднизолон ацепонат) быстро абсорбируется в кожу из-за своей повышенной липофильности. Он метаболизируется в очаге воспаления с помощью воспалительных эстераз до активного метаболита метилпреднизолон пропионата. Последний активно связывается с глюкокортикоидным рецептором и подвергается в дальнейшем быстрой деактивации, исключая попадание активного метаболита в системное кровообращение. Адвантан классифицируется как сильный кортикостероид [25]. В настоящее время накоплен большой опыт, свидетельствующий о высокой безопасности его применения в детской практике с 4-месячного возраста [25—28]. Получены данные о преимущественном эффекте адвантана при сравнении его с ингибиторами кальциневрина, к терапии которыми прибегают в случаях среднетяжелого и тяжелого течения АтД на втором этапе лечения этого заболевания [29]. Наличие лекарственной формы препарата в виде эмульсии позволяет использовать его на коже лица и в кожных складках у детей [30].

Выбор определенной лекарственной формы наружного гормонального препарата должен быть адаптирован к клиническому варианту течения АтД и возрасту пациента. Лекарственные формы с высоким содержанием воды, изопропанола, глицерина — кремы, эмульсии — используют при остро протекающем воспалительном процессе; формы с низким содержанием воды и безводные формы, содержащие вазелин, жидкий парафин, пальмитаты, — мази, жирные мази — при хроническом воспалении, сопровождающемся развитием инфильтрированных,

лихеноидных поражений. Мази имеют окклюзионные свойства, они улучшают проникновение действующего вещества в глубокие слои кожи и гидратируют роговой слой.

Влияние на колонизацию ЗС пораженных кожных покровов при АтД занимает одну из ведущих позиций в терапии этого заболевания. До начала противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами рекомендуют наносить различные антисептические средства, чаще всего используют 1% водный раствор метиленового синего. Необходимость постоянного длительного применения комбинированных препаратов, в состав которых, наряду с гормонами, входят антибактериальные средства, оспаривается из-за опасности появления метициллинрезистентных штаммов стафилококка. Интересно наблюдение снижения колонизации пораженной кожи ЗС после использования некоторых наружных глюкокортикостероидных средств. Влияние противовоспалительного наружного лечения на инфицирование кожи стафилококком позволяет предположить факт восстановления во время лечения нормальных конкурентных взаимоотношений между условно-патогенной флорой и нормофлорой микробиоты кожи на фоне нормализующегося кожного барьера [31]. Рекомендации по использованию при АтД резервного антибиотика мупироцина через нанесение его на слизистую носа для предотвращения повторной колонизации ЗС поверхности кожи вряд ли будут поддержаны большинством врачей, принимающих участие в лечении больных с этим заболеванием [32]. Для предупреждения инфицирования эскориаций и поддержания барьерных свойств кожи обсуждается целесообразность использования наружных средств, в состав которых входят антисептики, такие как, например, Бепантен плюс.

Использование увлажняющих кремов позволяет поддерживать достигнутую ремиссию заболевания и даже контролировать легкое течение АтД без назначения высокоактивных противовоспалительных наружных препаратов. Современные увлажняющие средства используют для борьбы с ксерозом и трансэпидермальной потерей воды, они содержат различное количество смягчающих, окклюзионных и/или увлажняющих ингредиентов. Такие смягчающие средства, как гликоль и глицерилстеарат, смазывают и смягчают кожу, окклюзионные агенты — вазелин, диметикон, а увлажнители — глицерин, молочная кислота и мочевины привлекают и удерживают воду [33].

Создание хорошо функционирующего эпидермального барьера играет важную роль в предупреждении прогрессирования болезни. Большинство исследований показано, что увлажняющие кремы безопасны для детей. Они указаны во всех мировых клинических рекомендациях на первом этапе лечения и для поддержания нормального состояния кожных покровов пациентов с этим заболеванием после проведенного наружного лечения [32—34].

Таким образом, эффективное использование наружных препаратов, обладающих выраженным противовоспалительным свойством, создание и использование уже имеющихся на рынке новых наружных средств (Staphitekt SA.100), способных контролировать колонизацию ЗС, восстановление кожного барьера при помощи средств наружной косметики позволяют предотвратить прогрессирование болезни и ограничить использование при неконтролируемом течении АтД системного лечения иммуносупрессивными препаратами и биологической терапии, активно внедряющейся в последнее время при лечении среднетяжелых и тяжелых форм этого заболевания. ■

Литература

1. Flavia Alvim, Valeria Aoki. Skin barrier in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol* 2010; 85 (2): 184—194.
2. Cristopher E., Kligman A.M. Visualization of the cell layers of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1964; 42: 406—407.
3. Blank I. H., Cutaneous barriers. *J Invest Dermatol*. 1965; 45: 249—256.
4. Scheuplein R. J., Blank I. H. Permeability of he skin. *Physiol Rev* 1971; 51: 702—747.
5. Sato J., Denda M., Chang S., Elias P. M., Feingold K. R. Abrupt decreases in environmental humidity induce abnormalities in permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 900—904.
6. Odland G., Reed T. Epidermis. In: Zelickson A., ed. *Ultrastructure of normal and abnormal skin*. Philadelphia: Lea & Fabiger; 1967: 54—75.
7. Michaels A. S., Chandrasekaran S. K., Shaw J. E. Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement. *Am Inst Chem Eng J* 1975; 21: 985—996.
8. Johnson M. E., Blankschtein D., Langer R. Evaluation of solute permeation through the stratum corneum: lateral bilayer diffusion as the primary transport mechanism. *J Pharm Sci* 1997; 86: 1162—1172.
9. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12; 387 (10023): 1109—1122.
10. Kurchenko A. I. Sravnitel'naya harakteristika immunogistohimicheskoj kartiny ochagov porazhenij kozhi u bol'nyh s IgE-zavisimoj i IgE-nezavisimoj formami atopicheskogo dermatita. *Ukrainskij medicinskij zhurnal* 2006; 1 (51): 114—117. [Kurchenko A. I. Сравнительная характеристика иммуногистохимической картины очагов поражений кожи у больных с IgE-зависимой и IgE-независимой формами atopического дерматита. *Украинский медицинский журнал* 2006; 1 (51): 114—117.]
11. Cho S. H., Strickland I., Tomkinson A. et. al. Preferential bin ding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2 mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 658—663.

12. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017 Feb 22; 10: 51—56.
13. Wang B., McHugh B.J., Qureshi A., Campopiano D.J., Clarke D.J., Fitzgerald J.R., Dorin J.R., Weller R., Davidson D.J. IL-1 β -Induced Protection of Keratinocytes against *Staphylococcus aureus*-Secreted Proteases Is Mediated by Human β -Defensin 2. *J Invest Dermatol* 2017 Jan; 137 (1): 95—105.
14. Dinges M.M., Orwin P.M., Schlievert P.M. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microbiol Rev* 2000; 13 (1): 16—34.
15. Breuer K., Wittmann M., Bosche B. et al. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000; 55: 551—555.
16. Schlievert P.M., Case L.C., Strandberg K.L. et al. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin. Infect. Dis* 2008; 46: 1562—1567.
17. Ong P.Y., Leung D.Y. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016 Dec; 51 (3): 329—337.
18. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., Chun K.A., Two A.M., Yun T., Shafiq F. et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017 Feb 22; 9 (378). pii: eaah4680. doi:10.1126/scitranslmed.aah4680.
19. Kudryavceva A.V., Savvina YU. A., Morozova O.A. Vydelenie razlichnykh vidov stafilokokka s porazhennoj kozhi u detej i podrostkov s atopicheskim dermatitom. *Ross allergol zhurn* 2015; (3): 41—46. [Кудрявцева А. В., Саввина Ю. А., Морозова О. А. Выделение различных видов стафилококка с пораженной кожи у детей и подростков с atopическим дерматитом. *Росс аллергол журн* 2015; (3): 41—46.]
20. Kudryavceva A.V., Katosova L.K., Balabolkin I.P., Aseeva V.G. Rol' zolotistogo stafilokokka pri atopicheskom dermatite u detej. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2003; 82 (6): 32—36. [Кудрявцева А. В., Катосова Л. К., Балаболкин И. П., Асеева В. Г. Роль золотистого стафилококка при atopическом дерматите у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского* 2003; 82 (6): 32—36.]
21. Kudryavceva A.V., Fluer F.S., Balabolkin I.I., Prohorov V. YA., Katosova L.K., Lazareva A.V., Ponomarenko O.A. Zavisimost' tyazhesti techeniya atopicheskogo dermatita u detej ot toksinproducirovuyushchih svojstv shtammov zolotistogo stafilokokka. *Ross pediatr zhurn* 2009; 3: 31—35. [Кудрявцева А. В., Флюер Ф. С., Балаболкин И. И., Прохоров В. Я., Катосова Л. К., Лазарева А. В., Пономаренко О. А. Зависимость тяжести течения atopического дерматита у детей от токсинпродуцирующих свойств штаммов золотистого стафилококка. *Росс педиатр журн* 2009; (3): 31—35.]
22. Kudryavtseva A., Savvina J., Nescorodova K., Morozova O. Staphylococci and acute / chronic form of atopic dermatitis in children. *Allergy* 2016; 71 (102): 118.
23. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F. et al. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Dec; 126 (6): 1105—1118.
24. Ebisawa M. Menegement of food allergy in Japan, 2008. *Allergology International* 2009; 58: 475—483.
25. Blume-Peytavi U., Wahn U. Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 May; 25 (5): 508—515.
26. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2017 Mar 4. doi: 10.1111/ijd.13485.
27. Korotkij N.G., Taganov A.V., Tihomirov A.A. Rezul'taty mnogocentrovogo nesravnitel'nogo issledovaniya ehffektivnosti chetyrekh lekarstvennykh form advantana u detej s atopicheskim dermatitom. *Vestn dermatol i venerol* 2002; 1: 43—46. [Короткий Н. Г., Таганов А. В., Тихомиров А. А. Результаты многоцентрового несравнительного исследования эффективности четырех лекарственных форм адвантана у детей с atopическим дерматитом. *Вестн дерматол и венерол* 2002; (1): 43—46.]
28. Lyan N.A., Smolkin YU. S. Metilprednizolona aceponat (Advantan) — ser'eznyj shag k progressu v lechenii atopicheskogo dermatita u detej. *Allergologiya, immunologiya v pediatrii* 2007; 2 (11): 17—21. [Лян Н. А., Смолкин Ю. С. Метилпреднизолон ацепонат (Адвантан) — серьезный шаг к прогрессу в лечении atopического дерматита у детей. *Аллергология, иммунология в педиатрии* 2007; 2 (11): 17—21.]
29. Bieber T., Vick K., Fölster-Holst R., Belloni-Fortina A., Städtler G., Worm M., Arcangeli F. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy* 2007 Feb; 62 (2): 184—189.
30. Hamaganova I.V. Advantan v lechenii kon taktnyh allergicheskikh dermatitov, obuslovlennykh primeneniem dekorativnoj kosmetiki. *Vestn dermatol venerol* 2000; 5: 58—59. [Хамаганова И. В. Адвантан в лечении контактных аллергических дерматитов, обусловленных применением декоративной косметики. *Вестн дерматол венерол* 2000; (5): 58—59.]
31. Lin Y. T., Wang C. T., Chiang B. L. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007 Dec; 33 (3): 167—77.
32. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. Elena Galli, Iria Neri, Giampaolo Ricci et al. *Ital J Pediatr*. 2016;42:26p
33. Sajić D., Asiniwasis R., Skotnicki-Grant S. A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides. *Skin Therapy Lett* 2012; 17 (7): 6—9.
34. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K., Bergman J.N., et al. *J Am Acad Dermatol* 2014 Jul; 71 (1):116—132.
35. Balabolkin I.I., Grebenyuk V.N. Atopicheskij dermatit u detej. M.: Medicina, 1999, 238. [Балаболкин И. И., Гребенюк В. Н. Atopический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999, 238.]

об авторе: 

А. В. Кудрявцева — д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва

Конфликт интересов

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

Изотретиноин в терапии акне

М. М. Тлиш, М. Е. Шавилова

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4

Системные ретиноиды признаны наиболее эффективным средством терапии тяжелых форм акне. Однако, несмотря на длительную и усиленную практику их применения в дерматологии, некоторые специалисты до сих пор избегают назначения данной группы препаратов. Как правило, это связано с недостаточной информированностью врачей о схемах терапии и способах коррекции возможных побочных эффектов. В статье рассмотрены клинические аспекты назначения изотретиноина в терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне, даны практические рекомендации, как предупредить различные мифы, заблуждения и предубеждения со стороны врачей и пациентов. Представлен собственный опыт применения изотретиноина с увеличенной биодоступностью (Акнекутан®*).

Ключевые слова: **акне, системные ретиноиды, изотретиноин, Акнекутан®.**

Контактная информация: marina@netzkom.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (4): 90—96.

Isotretinoin in acne therapy

M. M. Tlish, M. E. Shavilova

Kuban State Medical University
Sedina str., bldg 4, Krasnodar, 350063, Russia

Systemic retinoids are known to be the most effective means of treating severe forms of acne. However, in spite of long-standing and intensive practice of their application in dermatology, some specialists still avoid prescribing this group of drugs. As a rule, this is due to lack of awareness of health professionals about therapy techniques and means of correcting possible adverse events. We discuss the clinical aspects of administration of isotretinoin in treatment of moderate and severe forms of acne. Practical recommendations are given on how to prevent various myths, misconceptions and prejudices in health professionals and patients. We present our own experience of using isotretinoin with increased bioavailability (Acnecutan®*).

Key words: **Acne, systemic retinoids, isotretinoin, Acnecutan®.**

Corresponding author: marina@netzkom.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 4: 90—96.

* В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «SMB Laboratories S. A.».

■ На разных этапах жизни с проблемой акне сталкиваются 80–95% населения. Пик заболеваемости приходится на 12–25 лет, при этом высыпания могут сохраняться и в более позднем возрасте, а в 41% случаев впервые возникнуть после окончания полового созревания. В отличие от многих других дерматозов при акне vulgaris поражается главным образом кожа лица, что отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние пациентов [1, 2].

Несмотря на активное изучение причин и механизмов развития вульгарных угрей, лечение заболевания по-прежнему представляет определенные сложности. Выбор метода терапии зависит от клинической формы и степени тяжести дерматоза: при легком течении заболевания используются только наружные средства, для терапии средних и тяжелых форм показано назначение препаратов системного действия — антибиотиков, гормональных препаратов, синтетических ретиноидов. При этом, согласно последним рекомендациям (European Dermatology Forum, 2016 г.), изотретиноин (ИТ) признан наиболее эффективным средством терапии тяжелых форм [2, 3].

Высокая эффективность ИТ в терапии акне обусловлена его влиянием на основные звенья патогенеза заболевания. Препарат воздействует на ретиноидные рецепторы, что приводит к восстановлению терминальной дифференцировки кератиноцитов и пролиферации эпителия протоков сальных желез. Как правило, через 2–3 нед. после начала терапии наблюдается уменьшение продукции себума и, как следствие, снижение колонизации *P. acnes*. Также ИТ способен ингибировать медиаторы воспаления (лейкотриены),

давая, таким образом, выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект [4, 5].

Несмотря на более чем 30-летний опыт применения ИТ, в настоящее время некоторые дерматологи неоправданно избегают назначения препарата. Анализ литературы и собственный опыт показывают, что такое отношение к терапии акне системным ИТ, как правило, связано с недостаточной или неадекватной информированностью врачей и пациентов. С одной стороны, у клиницистов нет четкого представления о том, в каких случаях показан и противопоказан ИТ, какие обследования необходимы перед его назначением, каких побочных реакций следует ожидать в ходе лечения и как минимизировать риск их развития, возможно ли достижение полной ремиссии акне и с чем может быть связано отсутствие эффекта от терапии. С другой стороны, состояние проблемы усугубляется наличием значительного количества недостоверной информации о препарате в сети Интернет, которая доступна большинству пациентов. Все это порождает массу мифов, заблуждений и предубеждений об эффективности и безопасности терапии ИТ и значительно затрудняет и ограничивает его практическое применение [6, 7].

Вместе с тем игнорирование препаратов ИТ при тяжелых формах акне приводит к ошибкам в тактике ведения пациентов: длительной неэффективной терапии топическими препаратами и даже попыткам хирургического лечения (вскрытие и дренирование узлов). В большинстве случаев эти способы либо просто бездейственны, либо приводят к утяжелению течения дерматоза и значительно повышают риск рубцевания (рис. 1).

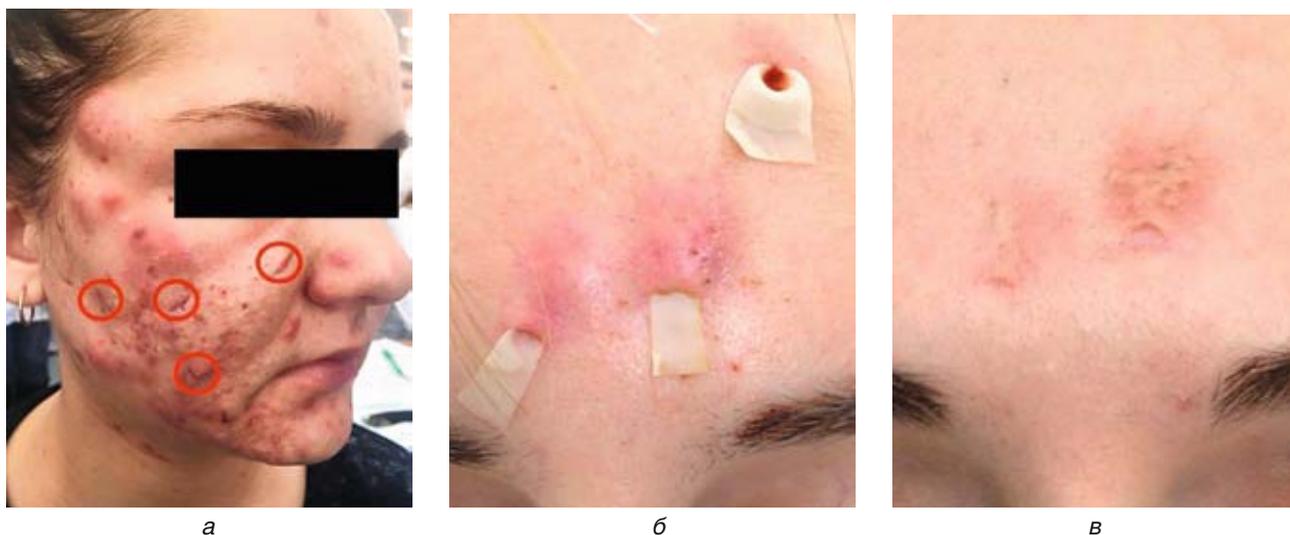


Рис. 1. Состояние кожи у больных акне после попыток хирургического лечения: а — выраженные рубцы после вскрытия узлов; б, в — дренирование свищей с формированием грубых рубцов после заживления



а



б



в



г

Рис. 2. Высыпания на коже лица и спины у больного акне:
а, б — до лечения; *в, г* — через 9 мес. после начала терапии Акнекутаном®, суммарная доза 6480 мг (112 мг/кг)

Наиболее частой причиной, из-за которой системная терапия ИТ не назначается, является страх перед риском развития нежелательных эффектов на фоне лечения. На данный момент доказано, что все нежелательные реакции ИТ являются дозозависимыми. Вследствие этого особого внимания заслуживает препарат Акнекутан® компании «Ядран» (Хорватия). Используемая при его производстве технология Lidose (SMB Laboratories S. A., Бельгия) позволяет снизить как суточную, так и курсовую дозу ИТ, а следовательно, и риск возникновения побочных реакций в ходе терапии.

Собственный клинический опыт использования данного препарата показывает его высокую эффективность в лечении среднетяжелых, тяжелых и резистентных к стандартной терапии форм акне. Под наблюдением сотрудников кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ находилось 117 пациентов в возрасте от 12 до 36 лет. У подавляющего числа больных было диагностировано тяжелое (у 41%) и очень тяжелое (у 30,8%) течение акне, доля больных со среднетяжелыми формами дерматоза составила 28,2%. В результате проведенной терапии клинической ремиссии достигли 88% пациентов (рис. 2). У остальных больных отмечено клиническое улучшение, при этом до начала лечения у всех них наблюдались выраженные узловые или конглобатные формы заболевания.

Несмотря на то что в литературе описано не менее 50 различных возможных осложнений терапии систем-

ными ретиноидами, в ходе всего курса лечения серьезных побочных эффектов ни у одного больного зарегистрировано не было. Также нами не обнаружены такие нежелательные явления, как выпадение волос, депрессия, тошнота и рвота, боли в эпигастрии. Наиболее часто встречались: хейлит (у всех пациентов), дерматит лица (у 46,1%), сухость слизистой носа (у 24,8%) и кожи (у 21,4%). Реже отмечали: кожный зуд (у 14,5%), дерматит кистей (у 6%), сухость конъюнктивы (у 3,4%), кровоточивость слизистой носа (у 2,6%) и миалгии (у 1,7%). При этом сухость кожи, хейлит и дерматит успешно устранялись увлажняющими средствами. С целью профилактики сухости конъюнктивы глаз пациентам назначали препараты искусственной слезы. Причиной болей в мышцах и суставах, развившихся только у 2 пациентов, было профессиональное занятие спортом. После уменьшения физической нагрузки и коррекции дозы препарата данные симптомы исчезли.

Для минимизации рисков возникновения нежелательных реакций со стороны печени и поджелудочной железы перед началом и в процессе терапии пациентам проводился биохимический анализ крови с обязательным определением трансаминаз и липидов. В нашем исследовании в процессе лечения клинически значимых отклонений от нормы этих показателей выявлено не было: незначительное повышение уровня холестерина зарегистрировано у 7,6%, активности трансаминаз — у 1,7% (рис. 3). Данные



Рис. 3. Частота возникновения и структура нежелательных явлений в ходе терапии Акнекутаном® (n = 117), %

изменения успешно корректировались назначением диеты с низким содержанием жиров и гепатопротекторов [8, 9].

У Акнекутана®, как и у любого медицинского препарата, есть свои строгие показания и противопоказания, игнорирование которых может стать причиной развития тяжелых побочных реакций и неэффективности терапии, что в последующем дискредитирует ИТ. Основными показаниями к терапии ИТ при акне являются узловато-кистозные и конглобатные формы, а также высокий риск образования рубцов при среднетяжелых и атипичных формах дерматоза и при акне, сочетающихся с выраженными психоэмоциональными расстройствами по поводу заболевания. В то же время использование ИТ при легком течении акне не оправдано с точки зрения соотношения рисков развития побочных явлений и клинической эффективности [2, 3].

Абсолютным противопоказанием к терапии ИТ является беременность. С этим связаны многочисленные мифы о том, что нельзя планировать беременность в течение 6 мес., 1 года, 2 лет или более после окончания лечения ИТ, а также в период, когда препарат принимает супруг пациентки. В обоих случаях ИТ ошибочно приписываются свойства ретиноидов с длительным периодом полувыведения (этретината и ацитретина). При этом в инструкции к Акнекутану® четко прописано, что период полувыведения основного метаболита ИТ составляет 29 ч, а эндогенные концентрации ретиноидов в организме восстанавливаются через 14 дней после последнего приема препарата. Следовательно, планирование беременности можно осуществлять уже через 1 мес. после окончания терапии [2]. Также ИТ не влияет на сперматогенез и при его приеме нет противопоказаний в отношении репродуктивной функции у мужчин. Тем не менее не все врачи это четко понимают и могут аргументированно объяснить пациентам.

Еще одно заблуждение связано с тем, что прием ИТ приводит к образованию рубцов и пигментации. Однако риск появления этих изменений на фоне приема ИТ повышается лишь в случае использования травмирующих косметологических процедур или избыточной инсоляции. Связано это с тем, что одним из механизмов действия синтетических ретиноидов является усиление эпидермопозеза, следствием чего является истончение рогового слоя. Поэтому с целью профилактики дерматита, рубцов и отслойки эпидермиса во время лечения ИТ и в течение 6 мес. после его окончания противопоказаны УФ-облучение, дермоабразия, пилинги, лазерные процедуры и эпиляции. Доказано, что профилактическое использование фотозащитных средств с высоким SPF-фактором позволяет успешно применять препарат в регионах с жарким климатом. Важно разъяснить пациенту, что правильный и своевременный прием ИТ, наоборот,

предотвращает развитие рубцовых изменений и пигментных поставке.

Следует информировать больных о том, что во время терапии ИТ противопоказаны тетрациклины (возможно повышение внутричерепного давления), не рекомендуется назначать оральные контрацептивы с малыми дозами прогестерона (ИТ ослабляет их действие) и препараты, повышающие фоточувствительность (риск солнечных ожогов).

Отсутствие четкого понимания схем дозирования ИТ также часто ограничивает клинический опыт врача в применении препарата при акне. В соответствии с последними рекомендациями по ведению больных акне РОДВК (2016 г.) ИТ назначается из расчета 0,5 мг на 1 кг массы тела в сутки до достижения кумулятивной дозы 120—150 мг/кг. Учитывая технологию Lidose, терапевтическая дозировка Акнекутана® ниже — 0,4—0,8 мг/кг в сутки, курсовая доза — 100—120 мг/кг. Суточная доза препарата зависит от его переносимости (количество и выраженность побочных реакций, фототип кожи) и поэтому для каждого пациента подбирается и корректируется в ходе терапии индивидуально. Лечение следует начинать с дозы 0,4 мг/кг 1 раз в сутки. При плохой переносимости терапию можно продолжать в меньшей дозе, но более длительно. Обычно полная ремиссия акне достигается за 16—24 нед., а терапия продолжается до достижения курсовой кумулятивной дозы [2, 8, 9].

Преждевременная отмена ИТ без достижения курсовой дозы нередко может стать причиной рецидива акне, что компрометирует препарат в глазах как специалистов, так и пациентов. Следует понимать, что противорецидивная эффективность ИТ в большой мере связана с его способностью существенно уменьшать размер сальных желез за счет индуцированного апоптоза не только самих себоцитов, но и их стволовых клеток. Так как акне имеет хронический характер течения, это становится возможным только при условии достижения пациентом кумулятивной (курсовой) дозы [2, 3, 10].

Также следует помнить, что резистентность и постоянные рецидивы заболевания в ходе адекватной терапии ИТ в большинстве случаев свидетельствуют о наличии у пациента эндокринных расстройств (синдром поликистозных яичников, гиперплазия гипофиза, вирилизирующие опухоли). Нами была проконсультирована пациентка с тяжелой папуло-пустулезной формой акне, резистентной к традиционным методам терапии, включая терапию ИТ. После сбора анамнеза и осмотра больной было рекомендовано дополнительное обследование у гинеколога и эндокринолога, по результатам которого подтвердился диагноз «микроаденома гипофиза. Прولاктинома». Высыпания разрешились только после соответствующего лечения эндокринологического заболевания (рис. 4).



Рис. 4. Больная акне, развившимися вследствие микроаденомы гипофиза:
а — до начала терапии ИТ; *б* — 6 мес. терапии ИТ; *в* — после верификации диагноза и лечения у эндокринолога (бромокриптин)

Таким образом, при правильном назначении Акнекутан® обладает выраженной эффективностью и противорецидивной активностью в лечении акне средней и тяжелой степени тяжести. Все нежелательные явления терапии предсказуемы и легко поддаются коррекции, поэтому, несмотря на большое количество заявленных возможных побочных эффектов ИТ, стандартный курс лечения препаратом хорошо переносится и безопасен. Любые неудачи в терапии ИТ следует связывать с неверной или недостаточной диагности-

кой основного заболевания, взятием на лечение пациента без учета противопоказаний и предварительного обследования, а также с отсутствием мер профилактики осложнений (эмолентов, адекватной фотопroteкции). Следовательно, успех в лечении акне системным ИТ в первую очередь зависит от знаний и опыта дерматолога, что еще раз подтверждает высказывание Парацельса: «Болезни не подстраиваются к теориям врачей. Врач должен понять причину болезни и приспособиться к ней». ■

Литература

1. Rocha M. A., Costa C. S., Bagatin E. Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014; 13 (3): 162—7.
2. Kubanova A. A., Kubanov A. A., Samcov A. V., Aravijskaya E. R. Akne. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. *Dermatovenerologiya: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem*. 5-e izd., pererab. i dop. M.: Delovoj ehkспress, 2016: 9—27. [Кубанова А. А., Кубанов А. А., Самцов А. В., Аравийская Е. Р. Акне. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М: Деловой экспресс, 2016: 9—27.]
3. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Evidence-based (S3). Guideline for the Treatment of Acne. Update 2016.
4. Harms M. Isotretinoin: 10 years on. *Dermatology* 1993; 186: 81—82.
5. Ganceviciene R., Zouboulis C. C. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8 (1): S47—59.
6. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2013; 54 (3): 157—162.

7. Kubanova A. A., Araviyskaya Ye. R., Sokolovsky Ye. V., Dvorova Ye. K., Fadeyeva Ye. I. Systematic treatment of strong forms of acne: the use of isotretinoin in the Russian Federation. *Vestn dermatol venerol* 2013; (5): 102—114. [Кубанова А. А., Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В., Дворова Е. К., Фадеева Е. И. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт и использования изотретиноина в Российской Федерации. *Вестн дерматол и венерол* 2013; (5): 102—114.]
8. Tlish M. M. Experience of treating acne patients with acnecutan. *Vestn dermatol venerol* 2011; (3): 142—152. [Тлиш М. М. Опыт лечения больных акне препаратом Акнекутан. *Вестн дерматол венерол* 2011; (3): 142—152.]
9. Tlish M. M., Yelistratova A. S., Gluzmin M. I. Practical aspects of administering Acnecutan for the treatment of acne in teenagers. *Vestn dermatol venerol* 2013; (4): 85—90. [Тлиш М. М., Елистратова А. С., Глузмин М. И. Практические аспекты применения изотретиноина в лечении акне у подростков. *Вестн дерматологи и венерол* 2013; (4): 85—90.]
10. Strauss J. S., Stranieri A. M. Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 751—6.

об авторах: ▶

М. М. Тлиш — д.м.н., доцент, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

М. Е. Шавилова — ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

Конфликт интересов

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