

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

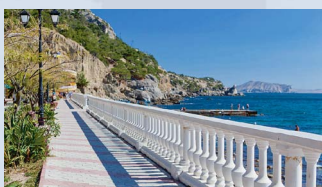
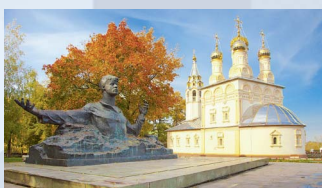
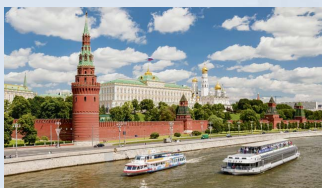
научно-практический журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

scientific and practical journal

Том 94
№ 6
2018





Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДВК в 2019 году

КРАСНОДАР • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.
28–29 марта

САМАРА • VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области.
19 апреля

ВЛАДИКАВКАЗ • IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа.
17 мая

САРАТОВ • VI научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».
30–31 мая

МОСКВА • XIX Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов.
18–21 июня

ПЕТРОЗАВОДСК • VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа.
6 сентября

РЯЗАНЬ • III Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.
13 сентября

АЛУШТА • V Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма.
27 сентября

НОВОСИБИРСК • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.
17–18 октября

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • XIII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».
24–26 октября

КАЗАНЬ • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.
14–15 ноября

МОСКВА • Научно-практическая конференция «Школа молодого специалиста».
29–30 ноября

МОСКВА • Научно-практическая конференция «Школа молодого специалиста».
13–14 декабря

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

Т. 94, № 6, 2018



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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 4600 экз.

Отпечатано в типографии «Буки-Веди»

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)

Jana Hercogova (Чехия)

Lasse R. Braathen

(Швейцария)

Torello Lotti (Италия)

Адаскевич В. П. (Беларусь)

Арифов С. С. (Узбекистан)

Балтабаев М. К. (Киргизия)

Батпенова Г. Р. (Казахстан)

Ешимов У. И. (Казахстан)

Знаменская Л. Ф. (Россия)

Иванов О. Л. (Россия)

Керимов С. Г. (Азербайджан)

Лукьянов А. М. (Беларусь)

Мавров Г. И. (Украина)

Молочков В. А. (Россия)

Рубинс А. Я. (Латвия)

Сабиров 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

V. 94, No. 6, 2018



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

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

Free price.

Run: 4600 copies

Printed by "Buki-Vedi"

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)

Okhlopov V. A. (Omsk)

Perlamutrov Yu.N. (Moscow)

Rakhmatulina M. R. (Moscow)

Sidorenko S. V. (St. Petersburg)

Tishchenko A. L. (Moscow)

Utz S. R. (Saratov)

International Advisory Board

Jacek Szepietowski (Poland)

Jana Hercogova (Czech)

Lasse R. Braathen (Switzerland)

Torello Lotti (Italy)

Adaskevich V. P. (Belarus)

Arifov S. S. (Uzbekistan)

Baltabaev M. K. (Kyrgyzstan)

Batpenova G. R. (Kazakhstan)

Eshimov U. I. (Kazakhstan)

Znamenskaya L. F. (Russia)

Ivanov O. L. (Russia)

Kerimov S. G. (Azerbaijan)

Lukiyanov A. M. (Belarus)

Mavrov G. I. (Ukraine)

Molochkov V. A. (Russia)

Rubins A.Ya. (Latvia)

Sabirov U.Ju. (Uzbekistan)

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.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. В. ПЛАТОНОВА, А. С. ЖУКОВ, В. Р. ХАЙРУТДИНОВ,
А. В. САМЦОВ
Псориатическая ониходистрофия: клинические проявления
(часть 1)

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С. В. КЛЮЧАРЕВА, И. В. ПОНОМАРЕВ, А. Е. ПУШКАРЕВА,
Ю. Н. АНДРУСЕНКО
Лечение базальноклеточного рака кожи в периорбитальной
области импульсным лазером на парах меди

М. Ю. МАРЖОХОВА, АШУР АХМАД МАХМУД ХУССЕЙН,
А. Р. МАРЖОХОВА
Показатели перекисного окисления липидов биологических
мембран и эндогенной интоксикации у больных с псориазом на
фоне хронического вирусного гепатита С

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

М. В. ЖУЧКОВ, Е. Е. БОЛЬШАКОВА, Д. Б. СОНИН, У. В. ЖУЧКОВА
Профилактика гематом при проведении инъекционных
косметологических вмешательств

Е. В. СОКОЛОВСКИЙ, Г. Н. МИХЕЕВ, Е. И. ДЕМИДОВА
Актинический ретикулоид: случай из практики

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Л. Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, В. В. ЧИКИН, М. А. НЕФЕДОВА
Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз

Е. Н. МИЛИХИНА, Т. В. ЧЕРМНЫХ, С. В. КОШКИН,
О. Д. МАКСИМОВ
Клинический случай опухоли из бластных плазмцитоподобных
дендритных клеток

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Ю. Н. ПЕРЛАМУТРОВ, К. Б. ОЛЬХОВСКАЯ, А. О. ЛЯПОН
Терапия акне у детей подросткового возраста

Н. В. КУНГУРОВ, Н. В. ЗИЛЬБЕРБЕРГ, М. М. КОХАН,
Ю. В. КЕНИКСФЕСТ, Е. В. ГРИШАЕВА
Опыт терапии больных псориазом с использованием
селективного ингибитора сигнальных путей — препарата
апремиласт

LITERATURE REVIEW

ANNA V. PLATONOVA, ALEXANDER S. ZHUKOV,
VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, ALEXEY V. SAMTSOV
Psoriatic onychodystrophy: clinical manifestations (part 1)

SCIENTIFIC RESEARCHES

SVETLANA V. KLYUCHAREVA, IGOR V. PONOMAREV, SERGEI B.
TOPCHY, ALEXANDRA E. PUSHKAREVA, YURY N. ANDRUSENKO
Treatment of basal cell cancer in the periorbital area using a pulsed
copper vapour laser

MADINA YU. MARZHOKHOVA, ASHOUR AHMAD MAHMUD HUSSEIN,
ASIYAT R. MARZHOKHOVA
Indices of peroxidation of lipids of biological membranes and
endogenous intoxication in patients with psoriasis on the background
of chronic viral hepatitis C

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

MIKHAIL V. ZHUCHKOV, ELENA E. BOLSHAKOVA, DMITRIY B. SONIN,
ULYANA V. ZHUCHKOVA
Prevention of hematomas in the induction of injection cosmetology
interventions

EVGENY V. SOKOLOVSKIY, GEORGY N. MIKHEEV,
EKATERINA I. DEMIDOVA
Actinic reticuloid: case report

CLINICAL CASES

LUDMILA F. ZNAMENSKAYA, VADIM V. CHIKIN, MARIA A. NEFEDOVA
Linear IgA bullous dermatosis

ELENA N. MILIKHINA, TATYANA V. CHERMNYKH,
SERGEY V. KOSHKIN, OLEG D. MAXIMOV
Clinical case of a blast plasmocytoid dendritic cell tumor

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

YURI N. PERLAMUTROV, KIRA B. OLKHOVSKAIA,
ALEXANDRA O. LYAPON
Acne therapy in adolescent children

NIKOLAY V. KUNGUROV, NATALIA V. ZILBERBERG, MUZA M. KOKHAN,
JULIA V. KENIKSFEST, ELENA V. GRISHAEVA
Experience in the treatment of psoriasis patients using Apremilast,
a selective signalling pathway inhibitor

7

15

22

31

37

42

52

60

67

роспечать
ОСНОВА

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2019 года

в каталоге агентства

«Роспечать»

«Газеты. Журналы»

во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки

72082

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 – П18012454/01; дата регистрации 19.11.2007; Полькортолон ТС – П18012544/01; дата регистрации 19.11.2007; Неомидин – ЛП-001997; дата регистрации 2011-11-11



Оксикорт (Oxycort)

Гидрокортизон + Окситетрацилин
(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, фурункулёз, фолликулит, множественные абсцессы, рожистое воспаление и др.); ожоги и отморожения I степени; вторичные инфекции после укусов насекомых.



Полькортолон ТС (Polcortolon TC)

Тетрацилин + Триамцинолон
(Tetracycline + Triamcinolone)
– аэрозоль для наружного применения, 30 мл.

Показания к применению: аллергические заболевания кожи, осложненные вторичной бактериальной инфекцией (импетиго, фурункулёз, 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. фурункулёз, контактное импетиго); Инфицированные ожоги и обморожения I и II степени.

ФИЗИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. П.Н. ЛЕБЕДЕВА

ЯХРОМА-МЕД

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ
ЛАЗЕРНЫЙ АППАРАТ

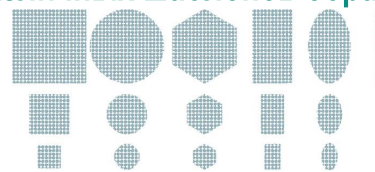


Двухволновый лазер: зелёное (511нм) и жёлтое (578 нм) излучение

Лазерное перо
со сканирующим устройством



16 различных шаблонов обработки



ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- новообразования кожи
- сосудистые дефекты
- пигментные пятна
- выравнивание рубцов
- лечение угревой сыпи
- фотоомоложение

тел: 8 (495) 851-06-09

www.yachroma.com

XIII САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

24-26

ОКТАБРЯ 2019

ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ: ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
- МИКОЛОГИЯ: ЧТО НОВОГО ДЛЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГОВ
- ИПП: ПРЕВЕНЦИЯ + ЛЕЧЕНИЕ = КОНТРОЛЬ?
- НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИИ И ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
- ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ, ПРОБЛЕМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ КОЖИ
- ДЕРМАТОЗЫ В ДЕТСКОМ И ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ
- НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ
- КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ
- ДИЕТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОЖИ
- ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ

- КОСМЕТОЛОГИЯ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ЗАДАЧ
- ТРИХОЛОГИЯ
- СОВРЕМЕННЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
- ЭСТЕТИКА ТЕЛА
- АППАРАТНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ
- ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ
- РЕАБИЛИТАЦИЯ В КОСМЕТОЛОГИИ
- ВОПРОСЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
- МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
- ВОПРОСЫ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ И КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
- СЕМИНАР ПО ДЕРМАТОСКОПИИ
- СЕМИНАР ПО ТРИХОЛОГИИ

ОРГАНИЗАТОРЫ

- САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ ИМ. В.М. ТАРНОВСКОГО (ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ)
- ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МО РФ
- ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. С.М. КИРОВА
- ОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»
- ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР: ОО «АЙ СИ ЭС»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

- ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ – ДО 15 АПРЕЛЯ 2019 Г.
- ПРИЕМ ТЕЗИСОВ И ЗАЯВОК НА ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ – ДО 3 ИЮНЯ 2019 Г.
- ГАРАНТИРОВАННОЕ БРОНИРОВАНИЕ ПРОЖИВАНИЯ В ОТЕЛЕ – ДО 3 СЕНТЯБРЯ 2019 Г.



WWW.CONGRESS-PH.RU

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-7-14>

Псориатическая ониходистрофия: клинические проявления (часть 1)

Платонова А. В., Жуков А. С., Хайрутдинов В. Р.*, Самцов А. В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Псориатическая ониходистрофия достаточно часто встречается у пациентов с псориазом. Изменения ногтей при псориазе имеет широкий спектр клинических проявлений, включающих симптомы поражения ногтевого ложа и/или ногтевого матрикса. В статье представлены сведения о клинических и патоморфологических проявлениях псориатической ониходистрофии, механизмах формирования патологических изменений. Объясняется взаимосвязь между изменением ногтевых пластинок у больных псориазом и развитием псориатического артрита, анализируется прогностическая ценность отдельных симптомов. Описаны диагностические критерии гистологической диагностики псориатической ониходистрофии. Приводятся данные о встречаемости каждого симптома псориатической ониходистрофии у больных псориазом с дистрофическим изменением ногтей.

Ключевые слова: псориаз, псориатическая ониходистрофия, симптом «масляного пятна», симптом точечных вдавлений, онихолизис, псориатический артрит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Платонова А. В., Жуков А. С., Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В. Псориатическая ониходистрофия: клинические проявления (часть 1). Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):7–14.
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-7-14>



Psoriatic onychodystrophy: clinical manifestations (part 1)

Anna V. Platonova, Alexander S. Zhukov, Vladislav R. Khairutdinov*, Alexey V. Samtsov

S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Psoriatic onychodystrophy is quite common in patients with psoriasis. Changes in psoriatic nails have a wide range of clinical manifestations, including symptoms of damage of the nail bed and/or nail matrix. The article presents information about clinical and pathological manifestations of psoriatic onychodystrophy, the mechanisms of formation of pathological changes. The existence of the relationship between the change of nail plates in patients with psoriasis and the development of psoriatic arthritis is explained, the prognostic value of individual symptoms is analyzed. The diagnostic criteria for the histological diagnosis of psoriatic onychodystrophy are described. The information about the occurrence of each symptom in patients with psoriasis with dystrophic nail changes is given.

Keywords: **psoriasis, psoriatic onychodystrophy, a symptom of the "Salmon or oil spots", pits, onycholysis, psoriatic arthritis**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Platonova A. V., Zhukov A. S., Khairutdinov V. R., Samtsov A. V. Psoriatic onychodystrophy: clinical manifestations (part 1). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(6):7–14. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-7-14>

■ Псориаз — хроническое мультифакториальное воспалительное заболевание, поражающее кожу и суставы. Распространенность псориаза в мире составляет в среднем 2–3 %. При различных клинических формах этого заболевания у больных часто наблюдаются изменения ногтевых пластинок — псориатическая ониходистрофия, которая выявляется у 41–80 % пациентов. В большинстве случаев поражение ногтей появляется через 10 лет после дебюта псориаза [1, 2]. Выявлена ассоциация между развитием псориатической ониходистрофии и длительным, более тяжелым течением заболевания, псориатическим артритом, ранним началом псориаза, наличием отягощенного семейного анамнеза. У 70 % больных поражение ногтей при псориазе наблюдается одновременно на кистях и стопах. Изолированное изменение ногтевых пластинок только на стопах встречается редко — в 10 % случаев [3–7]. При поражении ногтей больные псориазом часто предъявляют жалобы на чувство дискомфорта и боль в области кончиков пальцев, у них отмечаются более тяжелые психоэмоциональные нарушения и значимое ухудшение качества жизни [8].

Псориатическая ониходистрофия имеет достаточно широкий спектр клинических проявлений, включающих поражение ногтевого ложа и/или ногтевого матрикса [4–6]. К изменениям ногтевого ложа относятся подногтевой гиперкератоз, онихолизис, симптом «масляного пятна», продольные геморрагии (геморрагии в виде «занозы»). Поражения ногтевого матрикса (собственно ногтевой пластинки) включают точечные вдавления (симптом «наперстка»), лейконихии, разрушение ногтя (крошение), красные пятна в области ногтевой лунки, поперечные борозды (линии Бо), онихомадезис (отторжение проксимального края ногтя), онихорексис (продольное расщепление ногтевой пластинки), продольные гребни (рис. 1–14) [4, 9]. Необходимо отметить, что ни один из представленных симптомов не является строго специфичным для псориаза, каждый из них может встречаться при других дерматозах (атопический дерматит, экзема, очаговая алопеция, вульгарная пузырчатка, красный плоский лишай и др.) и не так редко — у здоровых людей (лейконихии, продольные геморрагии, продольные гребни). Ряд авторов считает наиболее характерным признаком псориатической ониходистрофии симптом «наперстка», другие — подногтевой гиперкератоз, третьи — онихолизис и продольные геморрагии [7, 9–11]. Это свидетельствует о том, что при выявлении изолированного поражения ногтевых пластинок и отсутствии высыпаний на коже обоснование диагноза «псориаз» представляется весьма сомнительным.

Симптомы поражения ногтевого ложа

Ногтевое ложе является продолжением кожи ногтевой фаланги и в определенной степени напоминает ее строение: дерма состоит из соединительнотканной основы и содержит богатую сеть сосудов и нервных окончаний, сверху прилегает несколько (всего 2–3) слоев клеток эпидермиса. Кератиноциты ногтевого ложа имеют низкую пролиферативную активность. Эпидермис не содержит зернистого слоя, ороговение происходит без образования кератогиалина. Ороговевшие клетки становятся вентральной частью ногтевой пластинки. Вследствие медленной пролиферации кератиноцитов толщина ногтя в процессе его отрастания уве-



Рис. 1. Симптом «масляного пятна»
Fig. 1. Oil-spot symptom



Рис. 2. Подногтевой гиперкератоз
Fig. 2. Subungual hyperkeratosis

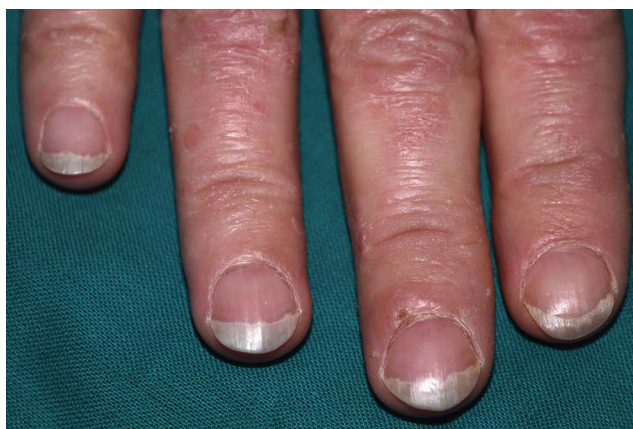


Рис. 3. Онихолизис
Fig. 3. Onycholysis

личивается незначительно. На поверхности ногтевого ложа имеются продольные гребни, обеспечивающие дополнительную связь с ногтевой пластинкой. Капилляры дермы также имеют преимущественно продольное расположение [3, 12–13].

Появление у больных псориазом на ногтях пятен оранжево-желтой или желто-коричневой окраски — симптом «масляного пятна» (симптом «лососевого пятна») — происходит вследствие развития на ногтевом ложе патоморфологических изменений, напоминающих



Рис. 4. Симптом «масляного пятна», подногтевой гиперкератоз, онихолизис
Fig. 4. Oil-spot symptom, subungual hyperkeratosis, onycholysis



Рис. 7. «Псориагические паронихии» — бляшки в области околоногтевых валиков
Fig. 7. Psoriatic paronychia — plaques in the area of periungual folds



Рис. 5. Продольные геморрагии в виде «занозы»
Fig. 5. Longitudinal hemorrhages in the form of "splinters"



Рис. 8. Лейконихии
Fig. 8. Leukonychia



Рис. 6. Симптом точечных вдавлений
Fig. 6. Pitting



Рис. 9. Линии Бо
Fig. 9. Beau's Lines

таковые при формировании псориагической папулы. Ускорение пролиферации кератиноцитов и нарушение их дифференцировки приводит к появлению акантоза и гиперпаракератоза. Скопления паракератотических клеток просвечиваются через полупрозрачную ногтевую пластинку, придавая ей своеобразную окраску. Симптом «масляного пятна» встречается у 43–67 % пациентов с псориагической ониходистрофией [7, 9].

Нарушение связи между ногтевым ложем и ногтевой пластинкой сопровождается появлением полостей, заполненных воздухом, которые изменяют физиологическую розовую окраску ногтей на бело-серую или желтую. У дистального края ногтевой пластинки это отслоение (а не «растворение») ногтя от ногтевого ложа описывается как *онихолизис*. Он является одним из наиболее частых симптомов псориагической онихо-



Рис. 10. Крошение
Fig. 10. Nail plate crumbling



Рис. 13. Онихоорексис
Fig. 13. Onychorrhexis



Рис. 11. Красные пятна в области лунки ногтя
Fig. 11. Red spots in the lunula



Рис. 14. Продольные гребни
Fig. 14. Longitudinal ridges



Рис. 12. Онихомадезис
Fig. 12. Onychomadesis

дистрофии и встречается в 80–94 % случаев поражения ногтей [3, 11–12].

Развитие симптома *подногтевого гиперкератоза* связано с усилением пролиферации клеток эпидермиса ногтевого ложа и гипонихия, которое сопровождается накоплением ороговевших кератиноцитов под свободным краем ногтевой пластинки. Это приводит к утолщению и возвышению ногтя. Кератотические массы

могут иметь окраску от серебристо-белой до желто-коричневой. Встречаемость подногтевого гиперкератоза составляет 47–67 % [3, 12]. Многие авторы считают симптом «масляного пятна», подногтевой гиперкератоз и онихолизис в области дистальных отделов ногтевого ложа проявлением одного и того же патологического процесса на разных его этапах. Первоначально в области ногтевого ложа развивается псориатическая папула, изменяющая окраску ногтя, — симптом «масляного пятна». Позднее, по мере накопления паракератотических клеток под ногтевой пластинкой, происходит ее утолщение и механическое отделение от ногтевого ложа, что проявляется как подногтевой гиперкератоз и/или онихолизис [2].

Расширенные капилляры ногтевого ложа у больных псориазом легко повреждаются с образованием геморрагических пятен вытянутой формы, напоминающих по своему виду занозу под ногтем, — *продольные геморрагии «в виде занозы»*. Такая форма объясняется наличием продольных гребней и борозд на ногтевом ложе. Подобные кровоизлияния могут развиваться при травмах и у здоровых людей, но у пациентов с псориазом

они встречаются в большем количестве и значительно чаще, в 20–94 % случаев поражения ногтей [7, 9, 14].

Симптомы поражения ногтевого матрикса

Матрикс ногтя находится под проксимальным околоногтевым валиком и является ростковой зоной. Он состоит из кератиноцитов, которые интенсивно делятся и ороговевают в процессе дифференцировки без синтеза кератогиалина с образованием плотной ногтевой пластинки. Различают вентральный, промежуточный и дорсальный слои. Дистальные отделы матрикса ногтя видны в виде лунки розового цвета в проксимальной части ногтя [3, 13].

При развитии псориатического воспаления в области матрикса ногтя, главным образом в дорсальном и промежуточном слоях, в процессе дифференцировки клеток образуются островки с нарушенным ороговением — зоны паракератоза. По мере отрастания ногтя из-под околоногтевого валика эти паракератотические клетки отшелушиваются, формируя кратерообразные, часто неравномерно распределенные по поверхности углубления — *точечные вдавления* (симптом «наперстка»). Кроме непосредственного вовлечения матрикса ногтя в процесс воспаления точечные вдавления могут наблюдаться у пациентов, имеющих псориатические бляшки в области проксимальных околоногтевых валиков («псориатическая паронихия»). Вентральный слой эпидермиса околоногтевого валика переходит в дорсальный слой ногтевого матрикса, поэтому развитие воспаления на коже в непосредственной близости от зоны роста ногтя может привести к изменению ногтевой пластинки. Встречаемость этого симптома у пациентов с псориатической ониходистрофией составляет 33–74 % [3, 12, 15].

Белые пятна на ногтевой пластинке — *лейконики* — формируются при развитии воспаления в промежуточном и/или вентральном слоях ногтевого матрикса. Образующиеся паракератотические клетки в такой ситуации защищены неповрежденным дорсальным слоем и сохраняются на всем протяжении роста ногтя, придавая ему белую окраску. Лейконики наблюдаются у 27–41 % больных псориазом с псориатической ониходистрофией [3, 12]. В то же время, по данным Vander Velden H.M. и соавт. (2013), лейконики наблюдаются у 65 % здоровых людей, что свидетельствует об отсутствии специфичности данного симптома для псориаза [9].

Глубокие поперечные дугообразные борозды — *линии Бо* — образуются, если в области матрикса ногтя развивается выраженное воспаление. Линии Бо встречаются приблизительно у 10 % пациентов с псориазом, имеющих изменения ногтей [9]. На одной ногтевой пластинке может быть несколько линий Бо, расположенных отдельно друг от друга или сливающихся. Ретроспективно по расположению поперечных борозд относительно проксимального околоногтевого валика можно оценить давность обострений.

Длительное хроническое воспаление ногтевого матрикса приводит к нарушению компактности укладки ороговевающих клеток ногтевой пластинки. Это вызывает частичное разрушение ногтя на его поверхности — *крошение*. Крошение наблюдается у 13–43 % больных псориазом с ониходистрофией [9, 12].

Красные пятна в области лунки ногтя — симптом, который вызван изменениями промежуточного и вен-

трального слоя матрикса ногтя. Формируется из-за дилатации мелких капилляров в дистальной части ростковой зоны. Этот признак наблюдается у больных псориазом достаточно редко (0,4–2,0 %) [9, 12].

Онихомадезис развивается при длительном тяжелом воспалении зоны роста, которое повреждает все слои матрикса ногтя. В этом случае отрастающая ногтевая пластинка разрушается и отторгается от ногтевого ложа в его проксимальной части. Онихомадезис редко встречается у пациентов с псориатической ониходистрофией (около 2 %) [9].

Онихорексис — расщепление ногтевой пластинки в продольном направлении. Онихорексис развивается вследствие тяжелого псориатического воспаления матрикса, продолжающегося на протяжении длительного времени. Является редким проявлением поражения ногтей при псориазе (1–3 %) [9].

Появление *продольных гребней* на ногтевых пластинках не является высокоспецифичным признаком псориатической ониходистрофии. Подобные изменения ногтей наблюдаются у 41 % больных псориазом и 16 % здоровых людей [9].

Ониходистрофия и псориатический артрит

Манифестация псориаза редко начинается с изменения ногтевых пластинок (не более 1–5 % случаев). Развитие ониходистрофии до появления типичных высыпаний на коже у пациентов с дебютом псориатического артрита ряд авторов рассматривает в качестве дополнительного диагностического признака псориаза [16, 33, 36]. По данным Scarpa R. и соавт. (1984), среди 19,4 % больных псориатическим артритом, у которых воспаление суставов предшествовало появлению псориатических папул и бляшек, изменения ногтей были выявлены в 88 % случаев [16].

В диагностических критериях псориатического артрита CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis — классификация критериев псориатического артрита) дистрофические изменения ногтей имеют такую же значимость, как рентгенологические или клинические признаки поражения суставов [17]. В то же время в классификации CASPAR отсутствуют сведения о том, какие симптомы ониходистрофии следует учитывать. При дистальном межфаланговом артрите псориатическая ониходистрофия может быть связана с энтезопатией [18]. Наличие взаимосвязи между псориатической ониходистрофией и псориатическим артритом объясняется близким анатомическим расположением зоны роста ногтя и местом прикрепления сухожилия мышцы-разгибателя пальцев (энтезис). Развитию артрита межфалангового сустава (дактилита) обычно предшествует субклиническое воспаление сухожилия этой мышцы в точке его прикрепления к кости — энтезит (энтезопатия). Наличие воспалительного процесса на этом ограниченном участке ногтевой фаланги приводит к вовлечению матрикса ногтя (но не ногтевого ложа!) и формированию дистрофических изменений ногтевой пластинки [19]. Взаимосвязь между воспалением ногтевого матрикса и энтезиса была исследована Tap A.L. и соавт. (2016) методом магнитно-резонансной томографии. Авторы выдвинули гипотезу о том, что воспалительный процесс при псориатическом артрите возникает в области матрикса ногтя и распространяется в проксимальном направлении на дистальный межфаланговый сустав [20].

Диагноз и дифференциальная диагностика

Диагноз «псориазическая ониходистрофия» устанавливается на основании клинической картины. Визуальный осмотр может быть дополнен выполнением дерматоскопии. Онихоскопические признаки сильно зависят от части ногтя, вовлеченной в воспаление [21]. Вдавления на ногтевой пластине изучают на сухом ногте, они выглядят как разного размера и формы ямки, которые могут быть окружены беловатым ореолом. Дерматоскоп также позволяет оценить продольные гребни, линии Бо и крошение. При осмотре онихолизиса по его периферии выявляется зона гиперемии, которая возникает вследствие локального расширения кровеносных сосудов [22]. Продольные геморрагии визуализируются как длинные коричневые, черные и фиолетовые линии, ориентированные продольно по направлению роста ногтя. В области гипонихия и проксимального ногтевого валика выявляются нерегулярно распределенные, расширенные и извилистые капилляры [23].

В наиболее сложных клинических случаях выполняется биопсия ногтевой пластинки и проводится гистологическое исследование. Диагностическими критериями псориазической ониходистрофии является выявление нейтрофильных гранулоцитов в эпидермисе ногтевого ложа (большой критерий) и одного из малых критериев: гиперкератоз с паракератозом, псориазиформная гиперплазия, наличие экссудата на поверхности эпидермиса [24].

Вследствие широкого распространения в популяции грибковой инфекции псориазическую ониходистрофию необходимо в первую очередь дифференцировать с онихомикозом. Для этого следует выполнить микроскопическое (возможно, и культуральное) исследование пораженных ногтевых пластинок на микромицеты [13, 25]. Необходимо учитывать, что у больных псориазом нередко встречается псориазическая ониходистрофия в комбинации с поражением ногтей патогенными грибами [26, 31]. Встречаемость онихомикоза у пациентов всех возрастов с псориазом без псориазической ониходистрофии составляет 13 %, а при наличии псориазического поражения ногтевых пластинок достигает 27 % [27, 28]. У больных псориазом развитие онихомикоза чаще связано с дрожжевыми грибами, чем у пациентов без этого заболевания [26, 29, 30].

Дистрофические изменения ногтевых пластинок могут быть симптомами других дерматозов и си-

стемных заболеваний. Точечные вдавления (симптом «наперстка») часто встречаются при экземе, атопическом дерматите, очаговой алопеции, вульгарной пузырчатке, саркоидозе. Геморрагии «в виде занозы» наблюдаются у больных бактериальным эндокардитом, СКВ, антифосфолипидным синдромом, ревматоидным артритом, злокачественными заболеваниями. Продольные лейконихии определяются при болезни Дарье; онихолизис — анемии, гипертиреозе; подногтевой гиперкератоз — врожденном ихтиозе, онихомикозе [14, 32].

Заключение

Диагностика дистрофических изменений ногтевых пластинок у больных псориазом имеет высокую прогностическую ценность в отношении риска развития псориазического артрита. В нескольких крупных исследованиях была убедительно доказана роль псориазической ониходистрофии как предиктора поражения суставов (соотношение шансов (OR) — 2,93–3,25) [5, 33, 34]. В то же время необходимо отметить, что псориазическая ониходистрофия включает широкий спектр клинических проявлений (более 10 симптомов), поражение ногтей (в 41–80 % случаев) у больных псориазом встречается гораздо чаще псориазического артрита (6–48 % пациентов) [35]. С целью выявления наиболее значимых в прогностическом отношении симптомов псориазической ониходистрофии Sandre M.K. и Rohekar S. (2014) выполнили систематический обзор реферируемых научных работ по данной теме, опубликованных в период 1964–2012 гг. Встречаемость псориазической ониходистрофии у пациентов с псориазическим артритом составила 66 %. Наиболее частыми проявлениями поражения ногтей при псориазическом артрите были онихолизис и точечные вдавления [36]. Из этих двух симптомов только точечные вдавления связаны с поражением матрикса ногтя. Развитие онихолизиса отражает изменения ногтевого ложа. Этот симптом наблюдается у подавляющего большинства больных с псориазической ониходистрофией (80–94 % всех случаев поражения ногтей), что существенно снижает его прогностическую ценность в отношении псориазического артрита. Учитывая вышесказанное, наиболее ценным прогностическим критерием псориазического артрита можно считать выявление у пациента с псориазом множественных точечных вдавлений на ногтевых пластинках нескольких пальцев. ■

Литература/References

- Weiss G. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(3):241–249.
- Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Targets and Therapy Dovepress.* 2017;51–63.
- Jiaravuthisan M. M., Sasseville D., Vender R. B. et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):1–27.
- Augustin M., Radtke M., Glaeske G., Schafer I. Epidemiology, comorbidity and economics of psoriasis in Germany: analysis of health insurance data from 1.3 Mio. persons including 34,000 psoriatics. *Exp Dermatol.* 2010;19:224–224.
- Armesto S., Esteve A., Coto-Segura P. et al. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:365–437.
- Brazzelli V., Carugno A., Alborghetti A. et al. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1354–1363.
- Schons K. R., Beber A. A., Beck M. de O. et al. Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):314–323.
- Klaassen K. M. van de Kerkhof P. C., Pasch M. C. Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(12):1690–1695.

9. Van der Velden H. M., Klaassen K. M., van der Kerkhof P. C., Pasch M. C. Fingernail psoriasis reconsidered: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):245–297.
10. Salomon J. Szepletowski J. C., Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:317–338.
11. Tan E. S., Chong W. S., Tey H. L. Nail Psoriasis: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:375–463.
12. Schons K. R., Knob C. F., Murussi N. et al. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):312–319.
13. Сергеев Ю. В. Сергеев А. Ю. Онихомикозы — грибковые инфекции ногтей. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998. 38 с. [Sergeev U. V., Sergeev A. U. Onychomycosis. Moscow: GEOTAR, 1998. 38 p. (In Russ.)]
14. Gregoriou S., Argyriou G., Larios G., Rigopoulos D. Nail disorders and systemic disease: what the nails tell us. *J Fam Pract.* 2008;57(8):509–523.
15. Romiti R. Takada L.P., Bázzan A.C. Psoríase Ungueal. In: Arruda. *Compêndio de psoríase.* Elsevier, 2010. P. 80–86.
16. Scarpa R., Oriente P., Pucino A. et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol.* 1984;23(4):246–296.
17. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;54:2665–2738.
18. Aydin S. Z., Castillo-Gallego C., Ash Z. R. et al. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology.* 2012;225:231–235.
19. McGonagle D., Tan A.L., Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage—implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology.* 2009;218:97–102.
20. Tan A.L., Grainger A.J., Tanner S. F. et al. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same? *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1328–1361.
21. Tosti A., Piraccini B. M., Farias D. C. Nail dermoscopy. *Videoder-matoscopy in Clinical Practice.* Informa Healthcare. 2009. 220 p.
22. Yadav T. A. Khopkar U. S. Dermoscopy to detect signs of subclinical nail involvement in chronic plaque psoriasis: A study of 68 patients. *Indian J Dermatol.* 2015;60:272–277.
23. Grover C., Jakhar D. Onychoscopy: A practical guide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(5):536–549.
24. Hanno R., Mathes B. M., Krull E. A. Longitudinal nail biopsy in evaluation of acquired nail dystrophies. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(5):803–812.
25. Szepletowski J. C., Salomon J. Do fungi play a role in psoriatic nails? *Mycoses.* 2007;50(6):437–479.
26. Klaassen K. M. G., Dulak M. G., van de Kerkhof P. C. M., Pasch M. C. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(5):533–574.
27. Gupta A. K., Lynde C.W., Jain H. C. et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol.* 1997;136:786–789.
28. Staberg B. Gammeltoft M., Onsberg P. Onychomycosis in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1983;63:436–438.
29. Larsen G. K., Haedersdal M., Svejgaard E. L. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:206–215.
30. Ellis D. H., Watson A. B., Marley J. E., Williams T. G. Nondermatophytes in onychomycosis of the toenails. *Br J Dermatol.* 1997;136:490–493.
31. Stander H. Stander M., Nolting S. Incidence of fungal involvement in nail psoriasis. *Hautarzt.* 2001;52:418–440.
32. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:15–21.
33. Wilson F. C., Icen M., Crowson C. S. et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61:233–239.
34. Langenbruch A., Radtke M. A., Krensel M. et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;171:1123–1128.
35. Olivieri I., Padula A., D'Angelo S., Cutro M. S. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol.* 2009;33:28–29.
36. Sandre M. K., Rohekar S. Psoriatic arthritis and nail changes: exploring the relationship. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:162–169.

Информация об авторах

Анна Вячеславовна Платонова — аспирант кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: platonova1105@gmail.com

Александр Сергеевич Жуков — к.м.н., докторант кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Владислав Ринатович Хайрутдинов* — д.м.н., доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: haric03@list.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: avsamstov@mail.ru

Information about the authors

Anna V. Platonova — PhD researcher, Department of Skin and Venereal Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy; e-mail: platonova1105@gmail.com

Alexander S. Zhukov — Cand. Sci. (Med.), Dr. Sci. degree Applicant, Department of Skin and Venereal Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Vladislav R. Khairutdinov* — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Skin and Venereal Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy; e-mail: haric03@list.ru

Alexey V. Samstov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of Skin and Venereal Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy; e-mail: avsamstov@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-15-21>

Лечение базальноклеточного рака кожи в периорбитальной области импульсным лазером на парах меди

Ключарева С. В.¹, Пономарев И. В.^{2*}, Топчий С. Б.², Пушкарева А. Е.³, Андрусенко Ю. Н.⁴

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова 195067, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., д. 47

² Физический институт им. П. Н. Лебедева Российской Академии наук 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский просп., д. 53

³ Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий механики и оптики (Университет ИТМО) 197101, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кронверкский просп., д. 49

⁴ Медицинский центр «Институт здоровья» 61000, Украина, г. Харьков, пл. Конституции, д. 26

Увеличение продолжительности жизни в развитых странах неизбежно сопровождается ростом числа немеланомных заболеваний кожи, прежде всего базальноклеточного рака кожи (БКРК), возникающих у пациентов пожилого и преклонного возраста. Патогенез таких заболеваний связан как с нарушением пролиферации и дифференцировки кератиноцитов базального слоя эпидермиса, так и с трансформацией сосудистого русла в сосочковом слое дермы вблизи БКРК. В последние годы для этой цели в дерматологии широко применяется высокоинтенсивное лечение БКРК с помощью CO₂-, неодимового, диодного лазера, а также импульсного лазера на красителе. Эти системы позволяют во многих случаях добиться элиминации злокачественных клеток БКРК. Вместе с тем воздействие лазеров ближнего инфракрасного диапазона в периорбитальной области ограничено из-за опасности поражения органов зрения. Это определяет целесообразность поисков новых методов лазерной хирургии злокачественных образований кожи.

Методы. Лечение первичных БКРК проведено у 3 мужчин и 9 женщин в возрасте от 34 до 77 лет с помощью лазера на парах ЛПМ (модель «Яхрома-Мед»). Лазерное лечение проводилось за один сеанс с помощью излучения ЛПМ с длиной волны 511 и 578 нм, средней мощностью до 3 Вт, сериями импульсов продолжительностью 15 нс, следующих с паузой 60 мкс при длительности экспозиции в пределах от 200 до 600 мс. Диаметр светового пятна на поверхности кожи составлял 1 мм. Продолжительность катamnестического наблюдения составила 24 месяца.

Результаты. У всех больных лазерное лечение БКРК с помощью ЛПМ позволило добиться после одной процедуры полной элиминации злокачественных клеток в области патологического очага, без рецидивов в течение двух лет после лечения. У больных в возрасте до 40 лет продолжительность заживления кожи в области облучения составила 2 недели, у пожилых пациентов — от 3 до 4 недель. После проведения процедуры отмечались кратковременные побочные эффекты в виде незначительного отека, эритемы и шелушения.

Ключевые слова: **лазер на парах меди, БКРК**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Ключарева С. В., Пономарев И. В., Топчий С. Б., Пушкарева А. Е., Андрусенко Ю. Н. Лечение базальноклеточного рака кожи в периорбитальной области импульсным лазером на парах меди. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):15–21. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-15-21>



Treatment of basal cell cancer in the periorbital area using a pulsed copper vapour laser

Svetlana V. Klyuchareva¹, Igor V. Ponomarev^{2*}, Sergei B. Topchy², Alexandra E. Pushkareva³, Yury N. Andrusenko⁴

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Piskarevsky prospect, 47, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

² Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences
Leninsky prospekt, 53, Moscow, 119991, Russian Federation

³ Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (ITMO University)
Kronverksky prospect, 49, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

⁴ Medical Centre "Institute of Health"
Constitution sq., 26, Kharkov, 61000, Ukraine

An increase in life expectancy in developed countries is inevitably accompanied by an increase in the number of non-melanoma skin diseases, which are primarily represented by basal cell cancer (BCC) occurring in elderly and old-age patients. The pathogenesis of such diseases is associated both with impaired proliferation and differentiation of the keratinocytes of the epidermal basal layer, as well as with the transformation of the vasculature in the papillary dermis in the vicinity of BCC. In recent years, such conditions have been increasingly treated using CO₂, neodymium, diode and pulsed-dye lasers. In many cases, these devices allow malignant BCC cells to be successfully eliminated. However, the use of near-infrared lasers in the periorbital area is limited due to a higher risk of damaging the organs of the visual system. Therefore, a search for new laser surgery methods that can be used for treating malignant skin tumours seems to be a prospective research direction.

Methods. 3 male and 9 female patients diagnosed with primary BCC were treated using a copper vapour laser (Yakhroma-Med). The age of the patients varied from 34 to 77 years. Laser treatment was carried out in one session under the following irradiation parameters: the wavelength of 511 and 578 nm, the average power of up to 3 W and a series of 15 ns pulses. The pause between the pulses was 60 μs, with the exposure time ranging from 200 to 600 ms. The light spot diameter on the skin surface was 1 mm. The follow-up monitoring duration was 24 months.

Results. In all the BCC patients, one session of copper vapour laser treatment allowed malignant cells in the disease area to be completely eliminated without relapses during 2 years after the therapy. The duration of skin healing in the irradiated area was 2 weeks in patients under the age of 40 years, compared to 3–4 weeks in elderly patients. After the treatment, short-term side effects, such as a slight edema, erythema and peeling, were observed.

Keywords: copper vapour laser, basal cell cancer, BCC

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Klyuchareva S. V., Ponomarev I. V., Topchy S. B., Pushkareva A. E., Andrusenko Yu. N. Treatment of basal cell cancer in the periorbital area using a pulsed copper vapour laser. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(6):15–21. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-15-21>

Введение

Увеличение продолжительности жизни в развитых странах неизбежно сопровождается ростом числа немеланомных раков кожи, прежде всего базальноклеточного рака кожи, как правило, возникающих у пациентов пожилого и преклонного возраста. Патогенез таких заболеваний связан как с нарушением пролиферации и дифференцировки кератиноцитов базального слоя эпидермиса, так и с трансформацией сосудистого русла в сосочковом слое дермы вблизи БКРК. Это определяет выбор лечения, обеспечивающего ремоделирование сосудистого русла и замещение злокачественных клеток полноценными кератиноцитами базального слоя эпидермиса. В последние годы для этой цели в дерматологии широко применяется высокоинтенсивное лечение БКРК с помощью CO₂-, неодимового, диодного лазера, а также импульсного лазера на красителе. Эти системы позволяют во многих случаях добиться элиминации злокачественных клеток БКРК. Вместе с тем воздействие этих лазеров на поверхность кожи приводит к выраженному обезвоживанию поверхностных слоев кожи, что неизбежно замедляет сроки послеоперационной регенерации эпидермиса и ремоделирование сосочкового слоя кожи. Применение излучения лазеров ближнего ИК-диапазона опасно из-за риска повреждения сетчатки [1–7].

Это определяет целесообразность поисков новых методов лазерной терапии.

Материал и методы

Лечение ЛПМ проводилось у 12 светлокожих первичных больных БКК, в том числе у 3 мужчин и 9 женщин в возрасте от 34 до 75 лет, с гистологически подтвержденным диагнозом БКРК размером до 20 мм. Все опухоли были первичными стадиями T₁₋₂N₀M₀. Для минимизации дискомфорта лечение выполнялось под местной инфильтрационной анестезией Sol. Articaini hydrochloridi 4% a epinephrini 1:200 000 — 1,7 ml. Средняя мощность ЛПМ (модель «Яхрома-Мед»), которая излучает импульсный свет при 578 и 511 нм с длительностью импульса 15 нс и частотой следования импульсов 16,6 кГц, достигала 3 Вт. Лазерное излучение

фокусировалось на коже пациента в световое пятно диаметром 1 мм. Энергетическая экспозиция варьировалась в пределах 100–200 Дж/см².

После процедуры сразу формировался сухой струп, место воздействия обрабатывалось хлоргексидином, затем наносился эпителизирующий гель 2 раза в сутки до отпадения корочки.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкским протоколом. Во всех случаях было получено информированное согласие на участие в исследовании. Каждый пациент получил один сеанс лечения ЛПМ. Очаг БКРК обрабатывали плотно, с захватом здоровой ткани на 5 мм вокруг опухоли. ЛПМ на используемой мощности позволяла испарить область злокачественной ткани. К числу удобства проведения процедуры следует отнести прекрасный кровоостанавливающий эффект ЛПМ. На фото показаны фото до и сразу после лечения БКРК с помощью ЛПМ (рис. 3).

Результаты

Клинически опухоли были излечены во всех случаях, на их месте после заживления появлялись плоские атрофические гипопигментированные рубцы.



Рис. 1. Фото до и сразу после лечения БКРК с помощью ЛПМ
Fig. 1. Photos taken prior and immediately following BCC treatment using a copper vapour laser

Таблица 1. Описание пациентов
Table 1. Patient description

| № | Возраст | Пол | Локализация | Клиническая форма | Размер, мм |
|----|---------|-----|-------------------------|------------------------|------------------|
| 1 | 77 | Ж | Щеки | Узловая | 8 × 10 и 12 × 11 |
| 2 | 70 | Ж | Лоб | Узловая | 19 × 18 |
| 3 | 71 | М | Нос | Язвенная | 18 × 15 |
| 4 | 34 | М | Периорбитальная | Язвенная | 18 × 15 |
| 5 | 40 | Ж | Нижнее веко | Узловая | 7 × 9 |
| 6 | 50 | М | Нижнее веко | Узловая | 11 × 10 |
| 7 | 60 | Ж | Нос | Язвенная | 11 × 10 |
| 8 | 75 | Ж | Нос | Узловая | 15 × 12 |
| 9 | 60 | Ж | Височная область | Узловая | 19 × 16 |
| 10 | 63 | Ж | Периорбитальная область | Узловая | 20 × 10 |
| 11 | 73 | Ж | Нос | Узловая | 16 × 14 |
| 12 | 73 | Ж | нос | Поверхностная язвенная | 15 × 12 |



Рис. 2. Узловая форма БКРК. Фото до и после лечения с помощью ЛПМ. Полное излечение (пациент № 1, табл. 1)
 Fig. 2. Nodular BCC. Photos taken prior and immediately following BCC treatment using a copper vapour laser. Full recovery (Patient No. 1, Table 1)



Рис. 3. Узловая форма БКРК. Фото до и после лечения с помощью ЛПМ. Полное излечение (пациент № 2, табл. 1)
 Fig. 3. Nodular BCC. Photos taken prior and immediately following BCC treatment using a copper vapour laser. Full recovery (Patient No. 2, Table 1)



Рис. 4. Язвенная форма БКРК. Фото до и после лечения с помощью ЛПМ. Полное излечение (пациент № 3, табл. 1)
 Fig. 4. Ulcerative BCC. Photos taken prior and immediately following BCC treatment using a copper vapour laser. Full recovery (Patient No. 3, Table 1)

Все пациенты наблюдались в течение двух недель после лечения и в течение 24 месяцев для выявления возможных рецидивов. У всех пациентов были получены цифровые изображения области удаляемых новообразований кожи.

У пациентов, получавших лечение ЛПМ, серьезных побочных эффектов не наблюдалось, за исключением небольшого отека и образования корочек в течение двух недель после сеанса лечения. Рецидивов не наблюдалось в течение всего периода наблюдения после окончания лечения.

Через 2–3 недели происходило заживление обработанного лазером участка. В течение периода наблюдения после лечения до 24 месяцев рецидивов не наблюдалось.

Обсуждение

При использовании импульсного лазера на красителе (ИДК) в первичных опухолевых случаях распространенность рецидивов БКК составляет 1,1–3,8 %, у рецидивирующих опухолевых больных — 4,8–5,6 %. При использовании CO₂-лазеров эти показатели составляют 2,8 и 5,7–6,9 % соответственно [8]. Высокая эффективность лазерной деструкции БКРК кожи отмечена на первом этапе развития опухоли [9]. В первые пять лет после удаления методом лазерной деструкции распространенность рецидивов БКРК варьирует от 1,1 до 15 % [10].

Хирургическое вмешательство недопустимо в некоторых случаях не только из-за осложнений анестезии,

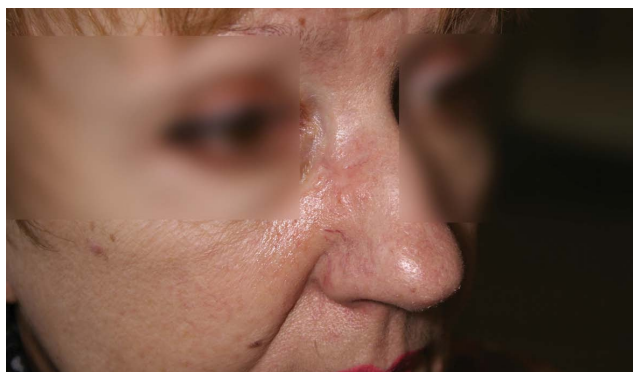


Рис. 5. Язвенная форма БКРК. Фото до и после лечения с помощью ЛПМ. Полное излечение (пациент № 7, табл. 1)
Fig. 5. Ulcerative BCC. Photos taken prior and immediately following BCC treatment using a copper vapour laser. Full recovery (Patient No. 7, Table 1)

но и в случаях сердечной недостаточности, нарушения гемостаза, аллергической реакции на препараты, применяемые при анестезии. В таблице 2 приведены результаты применения различных лазеров для лечения БКРК.

Аномальные кровеносные сосуды увеличенного диаметра, характерные для БКРК [17, 18], могут быть селективно скоагулированы лазером, использующим принцип селективного фототермолиза. На сегодняшний день эффективность применения импульсного лазера на красителях (ИЛК), который успешно применяется для селективной фотодеструкции сосудов увеличенного диаметра в качестве нехирургического метода лечения базалиомы, подтверждена в ряде исследований [12, 13]. Несмотря на относительно низкую частоту метастазов БКРК [19], частота рецидива после лечения с помощью ИЛК колеблется от 5 до 10 %, что связывается авторами [20] с недостаточной энергетической экспозицией, которая обеспечивается ИЛК.

В клиническом исследовании [14] БКРК небольших размеров (до 6 мм) были успешно излечены диодным лазером на длине волны 980 нм с энергетической экспозицией (флюенсом) в диапазоне от 200 до 800 Дж/см² и с длительностью экспозиции 0,1–1 с. При размерах БКРК частота рецидивов возрастала до 34 %.

ЛПМ с длиной волны 578 нм имеет оптимальные параметры для лечения таких сосудистых мальформаций,

как винные пятна, гемангиомы и телеангиэктазии [21]. Поэтому использование ЛПМ, позволяющего осуществить селективный нагрев кровеносных сосудов, для лечения БКРК представляется обоснованным.

Для сравнения эффективности нагрева ткани и расположенных в ней сосудов увеличенного диаметра излучением ЛПМ и диодного лазера была выполнена процедура моделирования нагрева кровеносного сосуда с использованием пакета математического моделирования Matlab и его приложения для решения дифференциальных уравнений в частных производных Femlab, методика которой описана в [22].

На рисунке 6 показаны расчетные уровни максимальной температуры ткани на разной глубине при воздействии ЛПМ и диодного лазера. Из-за локализации нагрева поверхностных слоев ткани, соответствующих расположению БКРК, использование ЛПМ выглядит более предпочтительным вариантом воздействия, чем излучение диодного лазера. За счет этого при сравнимых энергетических экспозициях (флюенсах) с ЛПМ достигаются более высокие температуры ткани и не происходит повреждения глубоко расположенных слоев ткани, что повышает скорость заживления после процедуры.

Численное моделирование [22] показало, что сосуды увеличенного диаметра нагреваются излучением ЛПМ сильнее, чем окружающая их ткань. По этой

Таблица 2. Тип лазера, применявшегося для лечения БКРК, параметры, побочные эффекты
Table 2. Laser used for BCC treatment, its parameters and side effects

| Тип лазера, длина волны, нм | Возраст пациентов, лет | Размеры БКРК | Параметры лазера (длина волны, длительность импульса, энергетическая экспозиция) | Длительность регенерации | Количество процедур | Побочные эффекты | Ссылки |
|-----------------------------|------------------------|------------------|---|--------------------------|---------------------|--|----------|
| CO ₂ , 10 600 | 29–93 | до 2,3 см | 750 мкс, 7,5 Дж/см ² | Не указано | 1 | Не указано | [11] |
| ИЛК, 595 | 29–88 | Размер 0,6 см | 3 мс, 7,5 Дж/см ² | Не указано | 1 | Пурпура 100 %, полное удаление 71,4 % | [12] |
| ИЛК, 595 | 30–90 | Размер 0,5 см | 3 мс, 15 Дж/см ² | 3–4 недели | 1–4 | Болезненность, эритема, пурпура — в течение недели, корочки — в течение двух недель, поствоспалительная гипопигментация в течение 3 месяцев. 16 % — рецидивы, 9 % — не удалось полностью удалить | [13] |
| Диодный, 980 | 30–90 | Размер до 0,5 см | 200–800 Дж/см ² , 0,2–0,9 с | 7–10 дней | 1 | Болезненность | [14] |
| Nd:YAG, 1064 | 30–90 | Размер до 0,5 см | 125–140 Дж/см ² , 7–10 мс, 150–400 Дж/см ² , длительность импульса 1,5 и 4,5 мс | 1 месяц | | Болезненность | [15, 16] |

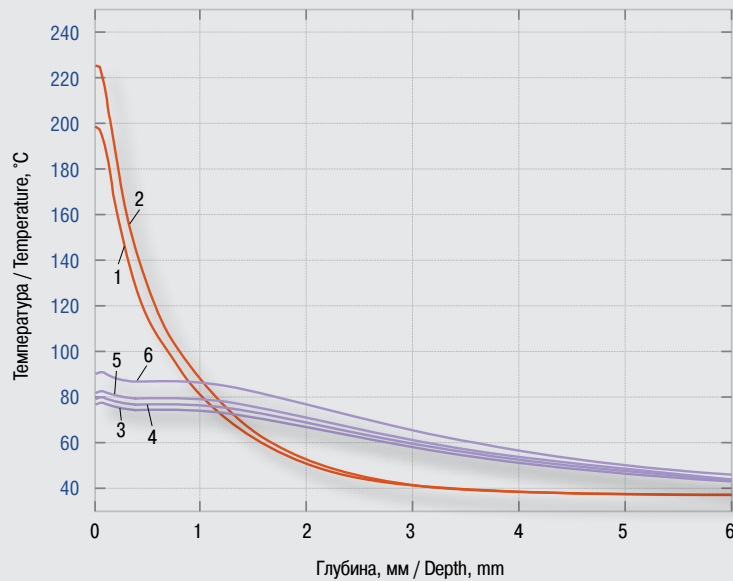


Рис. 6. Расчетное распределение температуры ткани по глубине в конце лазерного импульса для ЛПМ (578 нм, кривые 1, 2) и диодного лазера (980 нм, кривые 3–6), значения энергетической экспозиции ЛПМ (1 — 92 Дж/см², 2 — 107 Дж/см²), диодный лазер 3 — 115 Дж/см², 4 — 122 Дж/см², 5 — 130 Дж/см², 6 — 153 Дж/см²)
 Fig. 6. Calculated distribution of the tissue temperature in terms of depth at the end of a laser pulse for CVL (578 nm, curves 1, 2) and a diode laser (980 nm, curves 3–6); the values of the energy exposure for CVL (1 — 92 J/cm², 2 — 107 J/cm²) and a diode laser (3 — 115 J/cm², 4 — 122 J/cm², 5 — 130 J/cm², 6 — 153 J/cm²)

причине злокачественная ткань базалиомы, для которой характерна высокая васкуляризация [17, 18], всегда будет нагреваться лазерным излучением ЛПМ в большей степени, чем здоровая ткань. Этот эффект обеспечивает дополнительную избирательность лазерного воздействия ЛПМ для нагрева БКРК.

Авторы статьи [23] по измерению температуры поверхности кожи инфракрасным датчиком использовали критерий достижения поверхности ткани 42 °С для разрушения БКРК излучением инфракрасного лазера. Как видно из рисунка 6, расчетная температура ткани мало изменяется в пределах до 1 мм от поверхности кожи для диодного лазера. В то же время нагреву подвергаются более глубоко расположенные слои, что делает использование диодного лазера небезопасным, особенно в окологлазной области. Авторы [16] также указали, что из-за опасности повреждения органов зрения лазерное лечение Nd:YAG-лазером не показано при ранних формах рака кожи лица, локализирующихся на веках, и одним из условий успешного лечения рака кожи является воздействие лазерным излучением на всю массу опухоли.

В то же время из-за высокого поглощения кровью излучения с длиной волны 578 нм, попадающей в полосу высокого поглощения гемоглобина, излучение ЛПМ позволяет проводить работу в окологлазной области [24], что также было использовано в нашей работе.

Выводы

Использование высокоэнергетического лазерного воздействия ЛПМ позволяет добиться значительных успехов в лечении пациентов с БКРК в области лица, особенно в периорбитальной области. Использование ЛПМ в амбулаторных условиях будет иметь ряд преимуществ, облегчающих внедрение данного типа лазеров в медицинскую практику.

Использование ЛПМ дает минимальные косметические потери, что обеспечивает ему значительные преимущества перед другими методами лечения.

По данным нашего исследования, ЛПМ является эффективным средством лечения рака кожи стадии T₁₋₂N₀M₀ и обеспечивает превосходные косметические результаты, в том числе в периорбитальной области. ■

Литература/References

- Huang A., Phillips A., Adar T., and Hui A. Ocular Injury in Cosmetic Laser Treatments of the Face *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2018 Feb; 11(2):15–18.
- Karabela Y., Eliacic M. Anterior uveitis following eyebrow epilation with alexandrite laser. *Int Med Case Rep J*. 2015;8:177–179.
- Hammes S., Augustin A., Raulin C. et al. Pupil damage after periorbital laser treatment of a port-wine stain. *Arch Dermatol*. 2007;143(3):392–394.
- Chen S. N., Lu C. W., Zhou D. D. A case of accidental retinal injury by cosmetic laser. *Eye (Lond)*. 2014;28(7):906–907.
- Park D. H., Kim I. T. A case of accidental macular injury by Nd: YAG laser and subsequent 6 year follow-up. *Korean J Ophthalmol*. 2009;23(3):207–209.
- Lee W. W., Murdock J., Albini T. A., O'Brien T. P., Levine M. L. Ocular damage secondary to intense pulse light therapy to the face. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2011;27:263–265. PMID:21346668. DOI: 10.1097/IOP.0b013e31820c6e23
- Sayed M. S., Ko M. J., Ko A. S., Lee W. W. Ocular damage secondary to lights and lasers: How to avoid and treat if necessary. *World J Ophthalmol* 2014;4(1):1–6. DOI: 10.5318/wjo.v4.i1.1
- Дубенский В. В., Гармонов А. А. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базальноклеточного рака кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2004;6:7–12. [Dubensky V. V., Garmonov A. A. Modern aspects of epidemiology, pathogenesis, clinic and treatment of basal cell skin cancer. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2004;6:7–12. (In Russ.)]

9. Дубенский В. В., Гармонов А. А. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базальноклеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2004;6:7–12. [Dubensky V. V., Garmonov A. A. Modern aspects of epidemiology, pathogenesis, clinic and treatment of basal cell skin cancer. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2004;6:7–12. (In Russ.)]

10. Волгин В. Н., Странадко Е. Ф., Тришкина О. В., Кабанова М. А., Кагойанц Р. В. Сравнительная характеристика различных видов лечения базалиомы кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013;5:4. [Volgin V. N., Stranadko E. F., Trishkina O. V., Kabanova M. A., Kagoyants R. V. Comparative characteristics of various approaches to the treatment of basal cell skin cancer. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2013;5:4–10. (In Russ.)]

11. Hibler B. P., Sierra H., Cordova M., Phillips W., Rajadhyaksha M., Nehal K. S., Rossi A. M. Carbon dioxide laser ablation of basal cell carcinoma with visual guidance by reflectance confocal microscopy: a proof-of-principle pilot study. Br J Dermatol. 2016 Jun;174(6):1359–1364. DOI: 10.1111/bjd.14414

12. Eimpunth S., Oganeyan G., Hamman M. Sh., Lee R. A., Jiang Sh. I. B., Kim S. S. Effectiveness of a 595-nm pulsed dye laser for the treatment of basal cell carcinoma using stacked-pulse session. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 May;70(5):ab134.

13. Minars N., Blyumin-Karasik M. Treatment of Basal cell carcinomas with pulsed dye laser: a case series. J Skin Cancer. 2012;2012:286480. DOI: 10.1155/2012/286480

14. Derjabo A., Cema I., Lihacova I., Derjabo L. 980nm laser for difficult-to-treat basal cell carcinoma. Conference: European Conference on Biomedical Optics. May 2013 Proceedings of SPIE — The International Society for Optical Engineering 8803. DOI:10.1117/12.2031532

15. Ortiz A. E., Anderson R. R., Di Giorgio C., Jiang S. I. B., Shafiq F., Avram M. M. An expanded study of long-pulsed 1064nm Nd:YAG laser treatment of basal cell carcinoma. Lasers Surg Med. 2018 Feb 13. DOI: 10.1002/lsm.22803

16. Москалик К. Г., Козлов А. П. Клинические и морфологические факторы в оценке эффективности лечения рака кожи лица импульсным излучением неодимового лазера. Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2012;57(5):42–46. [Moskalik K. G., Kozlov A. P. Clinical and morphological factors in the evaluation of the effectiveness of

face skin cancer treatment using pulsed neodymium laser radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2012;57(5):42–46. (In Russ.)]

17. Schuh S., Holmes J., Ulrich M., Themstrup L., Jemec G. B. E., De Carvalho N. et al. Imaging Blood Vessel Morphology in Skin: Dynamic Optical Coherence Tomography as a Novel Potential Diagnostic Tool in Dermatology. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7:187–202.

18. Stanton A. W. B., Drysdale S. B., Patel R., Mellor R. H., Duff M. J. B., Levick J. R. et al. Expansion of Microvascular Bed and Increased Solute Flux in Human Basal Cell Carcinoma in Vivo, Measured by Fluorescein Video Angiography. Cancer Research. 2003;63:3969–3979.

19. Пискалова Т. П. Базальноклеточный рак кожи: новые возможности патогенетической терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2014;6:4–8. [Piskalova T. P. Basal cell skin cancer: New possibilities of pathogenetic therapy. Clinical Dermatology and Venereology. 2014;6:4–8. (In Russ.)]

20. Shahshahani M. M., Ehsani A., Noormohammadpour P., Heshary K. K., Gholamali F. 595 nm Pulsed Dye Laser: An Alternative to Treat Basal Cell Carcinomas. Journal of Lasers in Medical Sciences. 2011;2(3).

21. Ключарева С. В., Пономарев И. В., Пушкарева А. Е. Лечение сосудистых мальформаций кожи с применением лазеров на парах меди и импульсного лазера на красителе. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(1):67–77. [Kluchareva S. V., Ponomarev I. V., Pushkareva A. E. Treatment of skin vascular malformation using copper vapor lasers and pulsed-dye lasers. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(1):67–77. (In Russ.)]

22. Pushkareva A. E. et al. Laser Phys. 2018;28:096003.

23. Молочков А. В., Романко Ю. С., Белый Ю. А., Аكوпова К. В., Третьякова Е. И., Сухова Т. Е. и др. Лазероиндуцированная термотерапия при лечении базалиомы. Клиническая дерматология и венерология. 2012;4:43–47. [Molochkov A. V., Romanko Yu. S., Belyy Yu. A., Akopova K. V., Tretyakova E. I., Sukhova T. E. et al. Laser-induced thermotherapy in the treatment of basal cell skin cancer. Clinical Dermatology and Venereology. 2012;4:43–47. (In Russ.)]

24. Ключарева С. В. Новообразования кожи в офтальмологической практике и современные методы их лечения лазерной установкой на парах меди «Яхрома-Мед». РМЖ «Клиническая офтальмология». 2005;1:23. [Kluchareva S. V. Skin neoplasms in the ophthalmological practice and modern methods of their treatment using an Yakhroma-Med copper vapour laser. Clinical Ophthalmology. 2005;1:23. (In Russ.)]

Информация об авторах

Светлана Викторовна Ключарева — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова; e-mail: genasveta@rambler.ru

Игорь Владимирович Пономарев* — к.ф.-м.н., руководитель проекта, Физический институт имени П. Н. Лебедева Российской Академии наук; e-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Сергей Борисович Топчий — к.ф.-м.н., научный сотрудник, Физический институт имени П. Н. Лебедева Российской Академии наук

Александра Евгеньевна Пушкарева — к.т.н., тьютор, кафедра лазерных технологий и систем Санкт-Петербургского национального исследовательского университета информационных технологий, механики и оптики (Университет ИТМО); e-mail: alexandra.pushkareva@gmail.com

Юрий Николаевич Андрусенко — врач-хирург, онкодерматолог, заведующий отделением, Медицинский центр «Институт здоровья»

Information about the authors

Svetlana V. Klyuchareva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dermatovenereology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; e-mail: genasveta@rambler.ru

Igor V. Ponomarev* — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Project manager, P. N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences; e-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Sergei B. Topchy — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher, P. N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences

Alexandra E. Pushkareva — Cand. Sci. (Engineering), Tutor, Department of Laser Technologies and Systems, ITMO University; e-mail: alexandra.pushkareva@gmail.com

Yury N. Andrusenko — Surgeon, Oncodermatologist, Head of the Department, Medical Centre "Institute of Health"

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-22-30>

Показатели перекисного окисления липидов биологических мембран и эндогенной интоксикации у больных с псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С

Маржохова М. Ю., Ашур Ахмад Махмуд Хуссейн*, Маржохова А. Р.

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова
360004, Российская Федерация, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173

Цель. Изучение особенностей перекисного окисления липидов биологических мембран и накопления токсических метаболитов в организме больных псориазом в зависимости от наличия у них сопутствующего хронического вирусного гепатита С.

Материалы и методы. В обследовании участвовали 56 больных вульгарной формой псориаза, получавших стационарное лечение в кожном диспансере г. Нальчика в 2016–2017 гг., разделенных на две группы в зависимости от наличия сопутствующего хронического вирусного гепатита С. У больных определяли содержание в крови малонового диальдегида как показателя состояния прооксидантной системы, церулоплазмينا и каталазы эритроцитов как показателей антиоксидантной защиты, а также для оценки синдрома интоксикации — уровень веществ низкой и средней молекулярной массы и олиопептидов в биологических средах организма в различных периодах заболевания.

Результаты. Оказалось, что наличие сопутствующего хронического вирусного гепатита С у больных с псориазом характеризовалось более выраженным по сравнению с группой больных псориазом без гепатита увеличением концентрации продуктов липопероксидации, сопровождающееся снижением активности антиоксидантных ферментов в плазме крови и повышением активности каталазы в эритроцитах. Одновременно наличие хронического гепатита С обусловило достоверно более высокое содержание в биологических жидкостях организма больных веществ низкой и средней молекулярной массы и олиопептидов.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, хронический вирусный гепатит С, перекисное окисление биологических мембран, малоновый диальдегид, церулоплазмин, каталаза эритроцитов, вещества низкой и средней молекулярной массы, олиопептиды

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Маржохова М. Ю., Ашур Ахмад Махмуд Хуссейн, Маржохова А. Р. Показатели перекисного окисления липидов биологических мембран и эндогенной интоксикации у больных с псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):22–30.
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-22-30>

Indices of peroxidation of lipids of biological membranes and endogenous intoxication in patients with psoriasis on the background of chronic viral hepatitis C

Madina Yu. Marzhokhova, Ashour Ahmad Mahmud Hussein*, Asiyat R. Marzhokhova

Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov
Chernyshevsky str., 173, Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russian Federation

Aim. To study the features of lipid peroxidation of biological membranes and accumulation of toxic metabolites in the body of patients with psoriasis, depending on the presence of concomitant chronic viral hepatitis C.

Materials and methods. In the survey, participated 56 patients with a vulgar form of psoriasis who received in-patient treatment at the Nalchik skin clinic in 2016–2017, divided into 2 groups, depending on the presence of concomitant chronic viral hepatitis C. In patients, the content of malonic dialdehyde in blood was determined as an indicator of the state of the prooxidant system, ceruloplasmin and erythrocyte catalase, as indicators of antioxidant protection, and also for the evaluation of the Intoxication Syndrome; the level of substances of low and medium molecular mass and oligopeptides in the biological environments of the organism in different periods of the disease.

Results. It was found that the presence of concomitant chronic viral hepatitis C in patients with psoriasis was characterized by a more pronounced increase in the concentration of lipid peroxidation products than in the group of patients with hepatitis without psoriasis, accompanied by a decrease in the activity of antioxidant enzymes in the blood plasma and an increase in the activity of catalase in erythrocytes. Simultaneously, the presence of chronic hepatitis C led to a significantly higher content in the body fluids of patients with low and medium molecular weight substances and oligopeptides.

Keywords: vulgar psoriasis, chronic viral hepatitis C, peroxidation of biological membranes, malonic dialdehyde, ceruloplasmin, erythrocyte catalase, low and medium molecular mass substances, oligopeptides

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Marzhokhova M. Yu., Hussein Ashour Ahmad Mahmud, Marzhokhova A. R. Indices of peroxidation of lipids of biological membranes and endogenous intoxication in patients with psoriasis on the background of chronic viral hepatitis C. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(6):22–30. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-22-30>



■ Актуальность проблемы псориаза не вызывает сомнений, что обусловлено стабильно высоким уровнем заболеваемости и значимой частотой выявления коморбидных состояний у больных псориазом [1–3].

По данным некоторых авторов, частота обнаружения маркеров вирусного гепатита С (анти-НСV, НCV-РНК) у больных псориазом варьирует от 7,6 до 10,1 % и статистически достоверно ($p < 0,001$) превышает среднепопуляционную. Анализ публикаций последнего десятилетия свидетельствует, что некоторые исследователи рассматривают хроническую НCV-инфекцию у данного контингента больных в качестве сопутствующего заболевания, другие относят ее к одному из вероятных триггерных факторов при псориазе [4–6].

Патогенез внепеченочных проявлений и системных осложнений при хронических вирусных гепатитах связывают с репликацией вирусов вне гепатоцитов, например в почках, поджелудочной и слюнных железах и в других органах, образованием циркулирующих иммунных комплексов, активацией биологических веществ (цитокинов и недоокисленных продуктов) с последующим повреждающим действием. При этом кожные болезни занимают первое место в структуре сопутствующей патологии у больных ХВГ [7].

С другой стороны, так как кожа является полифункциональной системой и одним из органов детоксикации, патологические изменения, происходящие в ней при различных заболеваниях, приобретают особенно большое значение. В результате ее повреждения нарушаются барьерная, защитная и регуляторная функции. При этом она сама становится очагом формирования токсических метаболитов. Эндотоксины приводят к разбалансированности гомеостатических процессов и способствуют усугублению негативных изменений в организме [8, 9].

При хроническом вирусном гепатите С происходит накопление токсинов, что обуславливает многие патологические процессы в организме при этом заболевании. Сопутствующий псориаз становится непреодолимым барьером на пути высвобождения организма от токсинов, что влечет за собой нарушения в работе печени и, как следствие, к воспалительным последствиям. От площади, пораженной псориазом кожи, зависит степень заболевания печени. При хроническом вирусном гепатите происходит и обратный процесс, когда заболевание печени является причиной сбоя в организме и ведет к развитию псориаза [10].

При псориазе печень становится уязвимее к патологическому действию инфекционных агентов, и это может рассматриваться как одно из проявлений «синдрома взаимногоотягощения». Хроническое напряжение биотрансформационных и детоксицирующих механизмов печени может приводить их к декомпенсации [11–13].

Роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) является немаловажной при многих патологических состояниях. Поэтому представляет несомненный интерес изучение показателей ПОЛ у больных с сочетанным поражением печени и кожи.

С точки зрения нормальной физиологии перекисное окисление липидов необходимо для образования стероидных гормонов, медиаторов воспаления, цитокинов и тромбоксанов. Но когда количество продуктов обмена данных химических реакций превышает допустимое значение и перекиси повреждают органеллы клетки, нару-

шают синтез ДНК и белков, в действие вступает антиоксидантная система, снижающая количество свободных радикалов кислорода, ионов металлов с изменчивой валентностью. Метаболические продукты перекисного окисления липидов могут накапливаться в тканях и жидкостях организма, если антиоксидантная система не успевает утилизировать их с необходимой скоростью [14]. Перекисное повреждение белковых веществ приводит к их деградации и образованию токсических фрагментов, в том числе молекул низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ), которые в последние годы стали считать маркерами эндогенной интоксикации [15].

Вирус гепатита С (НСV) вызывает иммуноопосредованное повреждение печени, оказывает прямое гепатотоксическое действие, а также провоцирует оксидативный стресс, усиливая тем самым процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к повреждению липидного биослоя мембран, гибели клеток и нарушению детоксикационной функции печени [16, 17].

Обычно о перекисном окислении в тканях судят по количеству малонового диальдегида (МДА) или других продуктов, дающих характерное окрашивание с тиобарбитуровой кислотой. Малоновый диальдегид может метаболизироваться митохондриями и микросомами, образовывать комплексы с аминокислотами соединениями; при этом происходит образование шиффовых оснований, которые, являясь в большинстве своем инертными, могут накапливаться в организме [18, 19].

В организме повреждающему действию продуктов ПОЛ и активных кислородных радикалов противостоит антиоксидантная система (АОС), составляющими которой являются каталаза, металлсвязывающие протеиназы (церулоплазмин), витамины Е, С, бета-каротин и т. д. Оксидативный стресс возникает в случаях нарушения баланса между избыточной продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной защитой [18].

В исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов отмечен тот факт, что церулоплазмин (ЦП) является основным антиоксидантом крови, связывает супероксидные радикалы и препятствует перекисному окислению липидов клеточных мембран [20]. Церулоплазмин — медьсодержащий белок, обладающий свойством фермента ферроксидазы и участвующий благодаря этому в окислении двухвалентного железа кислородом воздуха (восстанавливая кислород до воды). Синтез плазменного ЦП осуществляется преимущественно клетками печени, а поддержание его уровня в крови контролируется рядом гормонов и медиаторов иммунной системы: глюкагоном, кортикостероидными гормонами, простагландинами класса Е2, интерлейкином-1 [21]. Кatalаза также является важнейшим элементом антиоксидантной защиты организма. Кatalаза катализирует двухэлектронное восстановление пероксида водорода до H_2O [22]. Следовательно, изучение активности показателей про- и антиоксидантных систем и накопление токсических веществ в организме при сочетанном хроническом поражении печени и одновременном хроническом поражении кожи при псориазе является весьма актуальной задачей.

Целью исследования явилось изучение особенностей перекисного окисления липидов биологических мембран и накопления токсических метаболитов в организме больных псориазом в зависимости от наличия у них сопутствующего хронического вирусного гепатита С.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было обследовано 56 больных псориазом, получавших стационарное лечение в ГБУЗ КВД МЗ КБР г. Нальчика в 2016–2017 гг. Возраст обследованных — от 18 до 65 лет (средний возраст $43 \pm 1,7$ года). Преобладали лица мужского пола — 34 больных (62,8 %), женщины составили 22 больные (37,2 %). У большинства больных (35 человек) первые высыпания псориаза появились в относительно молодом возрасте — до 30 лет. Давность заболевания у более чем половины больных составляла 10 и более лет. Диагноз псориаза устанавливался на основании визуальной оценки патологического кожного процесса. Были подобраны больные с вульгарной формой заболевания в средней фазе с вовлечением в патологический процесс до 10 % кожного покрова. У больных наблюдались участки воспаленного кожного покрова, приподнятые над здоровой кожей, образующие бляшки или даже целые пластины бляшек с четким ободком, шелушения частиц серебристого оттенка различного объема и локализации.

Диагноз вирусного гепатита устанавливался по наличию в крови больных антител к вирусу гепатита С и выявлению РНК вируса в полимеразной цепной реакции.

Среднее количество койко-дней, проведенных больными в стационаре, составило 21. Больные получали следующую терапию: мази, кремы, содержащие кератолитические вещества, производные нафталина, глюкокортикостероиды и др. и медикаменты для системного воздействия: нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные, цитостатики, энтеросорбенты и др. Все больные были выписаны с улучшением.

В зависимости от наличия вируса гепатита С (АЛТ и АСТ 1–3 нормы, F от 0–1 до 3) были сформированы две группы, рандомизированные по полу и возрасту:

1-я группа ($n = 30$) — пациенты, страдающие псориазом, у которых не выявлены маркеры вирусного гепатита С;

2-я группа ($n = 26$) — пациенты, страдающие псориазом на фоне хронического гепатита С.

Поскольку больные поступали на стационарное лечение, обследовали их в прогрессирующей стадии, стационарной и регрессирующей, перед выпиской из стационара. Контрольную группу здоровых составили

25 человек, сопоставимых с обследуемыми больными по полу и возрасту.

Степень активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по количеству ТБК-активных веществ с помощью определения содержания малонового диальдегида (МДА) по Ushyama и соавт. (1983) [23]. Для оценки антиоксидантной защиты определяли уровень церулоплазмина (ЦП) в плазме крови методом Равина (В.С. Камышников, 2000) [21]. Каталаза эритроцитов определялась по методу, описанному А.И. Карпищенко (1999). Для оценки степени накопления токсических веществ вследствие активизации процессов ПОЛ определяли концентрацию веществ низкой и средней молекулярной массы в биологических жидкостях организма по методу М.Я. Малаховой (1995) [24].

Все замеры производились на спектрофотометре СФ-46. Полученные результаты статистически обрабатывались компьютерной программой Statistica.

Результаты исследования

В результате проведенных исследований было обнаружено, что у всех больных в прогрессирующей стадии псориаза при поступлении в стационар при наличии ярких клинических проявлений заболевания (бляшки воспаления различной локализации, приподнятые над здоровой кожей, с шелушением частиц серебристого оттенка) имелось достоверное повышение уровня МДА в сыворотке крови (табл. 1), в среднем превышающее нормальные показатели у здоровых в три раза ($(3,9 \pm 0,11)$ мкмоль/л; $p < 0,001$). В стационарной стадии, когда в результате проводимого лечения состояние больных стабилизировалось, произошло прекращение появления новых элементов сыпи и увеличения их размеров уровень МДА снизился, но оставался достоверно выше показателя у здоровых. В регрессирующей стадии, перед выпиской больных из стационара, уровень МДА возвращался к норме.

При изучении данного показателя в зависимости от принадлежности к одной из обследованных групп больных оказалось, что уровень МДА в сыворотке крови больных с псориазом и ХВГС во всех периодах был достоверно выше соответствующих показателей у больных псориазом без ХВГС. При этом у больных с сочетанным поражением кожи и печени нормализа-

Таблица 1. Уровень малонового диальдегида в крови обследованных больных, мкмоль/л
Table 1. Levels of malondialdehyde ($\mu\text{mol/l}$) in the blood of the examined patients

| Исследуемый показатель | Группа обследования | Период исследования | n | $X \pm m$ | p | p_1 | p_2 | |
|------------------------|-------------------------------|---------------------|-----|----------------|----------------|----------|----------|----------|
| МДА, мкмоль/л | Здоровые (контроль) | | 25 | $1,3 \pm 0,08$ | — | — | — | |
| | | Больные с псориазом | I | 30 | $3,6 \pm 0,1$ | $<0,001$ | — | — |
| | | | II | 30 | $3,1 \pm 0,07$ | $<0,001$ | $<0,001$ | — |
| | Больные с псориазом + хр. ВГС | III | 30 | $1,4 \pm 0,06$ | $>0,05$ | $<0,001$ | — | |
| | | I | 26 | $4,5 \pm 0,17$ | $<0,001$ | — | $<0,001$ | |
| | | | II | 26 | $3,9 \pm 0,09$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ |
| | | | III | 26 | $2,1 \pm 0,13$ | $<0,001$ | $<0,001$ | $<0,001$ |

Примечание: здесь и в таблицах 1–5 периоды исследования соответствуют: I — прогрессирующей стадии, II — стационарной и III — регрессирующей (при выписке из стационара); p — достоверность различий по отношению к здоровым; p_1 — достоверность различий по отношению к предыдущему периоду; p_2 — по отношению к показателям у больных без ХВГС

Note: here and in Tables 1–5, the research periods correspond to: I — progressive stage, II — stationary stage and III — regressive stage (at discharge from the hospital); p — significance of differences in relation to healthy people; p_1 — significance of differences in relation to the previous period; p_2 — significance of differences in relation to indicators in patients without HCV

ции показателя состояния прооксидантной системы при выписке из стационара не происходило (табл. 1).

При изучении содержания церулоплазмينا в крови обследованных больных в среднем было обнаружено достоверное снижение уровня этого фермента в сыворотке крови в прогрессирующей стадии рецидива псориаза ($281 \pm 5,2$ мг/л; $p < 0,001$). По данным Т.А. Крайновой, значение данного параметра, являющегося постоянной величиной при нормальных условиях, увеличивается при острофазовом ответе организма и уменьшается при хронических заболеваниях. Установлено, что основной причиной снижения ЦП при патологических состояниях является окислительная инактивация, а при патологии печени возможно и нарушение выработки активного фермента [25].

При этом у больных с сопутствующим ХВГС в этот период наблюдались наименьшие показатели уровня ЦП (табл. 2). В результате проводимого в стационаре лечения одновременно с улучшением состояния больных происходило достоверное снижение этого показателя с возвращением к норме в регрессирующей стадии относительно предыдущего периода, перед выпиской больных из стационара, у большинства обследованных больных (табл. 2).

При изучении уровня внутриклеточного антиоксиданта эритроцитов каталазы у обследованных больных установлено возрастание уровня этого показателя при поступлении в стационар, в среднем достоверно превышающее нормальные показатели у здоровых ($64,3 \pm 1,5$ ммоль/мин-л; $p < 0,001$). После проведенной терапии в стационарной стадии рецидива наблюдалось достоверное снижение уровня этого показателя, однако в этот период он оставался достоверно выше нормаль-

ного показателя (табл. 3). В группе больных с псориазом без сопутствующего ХВГС уровень каталазы эритроцитов возвращался к норме перед выпиской из стационара. У больных с псориазом на фоне хронического поражения печени, несмотря на проведенную в стационаре терапию, изученный показатель при выписке из стационара не возвращался к норме (табл. 3).

Динамика изменения каталазы эритроцитов у обследованных больных свидетельствует о значительных компенсаторных возможностях эритроцитов, участвующих во внутриклеточном обмене кислорода, и о значении каталазы эритроцитов как активного внутриклеточного антиоксиданта.

Накопление токсических веществ в результате активизации процессов ПОЛ оценивали путем замеров концентрации ВН и СММ в различных биологических жидкостях организма больных: в плазме крови, эритроцитах и моче.

В ходе проведенных исследований было выявлено, что концентрация ВН и СММ была повышена по отношению к здоровым в прогрессирующей стадии заболевания (при поступлении в стационар) у обследованных больных в плазме крови, эритроцитах и моче. Выявленные изменения были более выражены в группе больных с псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С ($16,2 \pm 0,2$; $p < 0,001$; $p_2 < 0,001$ против $13,8 \pm 0,2$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p_2 < 0,001$ — в плазме крови; $26,1 \pm 0,2$; $p < 0,001$; $p_2 < 0,001$ против $24,0 \pm 0,21$; $p < 0,001$ — в эритроцитах; $63,1 \pm 0,35$; $p < 0,001$; $p_2 < 0,001$ против $52,3 \pm 0,4$; $p < 0,001$ — в моче) (табл. 4).

В ходе проводимого лечения при улучшении состояния больных, уменьшении высыпаний (в стационарной стадии) изучаемые показатели достоверно снижались от-

Таблица 2. Уровень церулоплазмينا в крови обследованных больных, мг/л
Table 2. Level of ceruloplasmin (mg/l) in the blood of the examined patients

| Исследуемый показатель | Группа обследования | Период исследования | n | $X \pm m$ | p | p_1 | p_2 |
|------------------------|-------------------------------|---------------------|----|---------------|--------|--------|-------|
| ЦП, мг/л | Здоровые (контроль) | | 25 | $403 \pm 4,8$ | — | — | — |
| | Больные с псориазом | I | 30 | $305 \pm 6,3$ | <0,001 | — | — |
| | | II | 30 | $338 \pm 4,2$ | <0,001 | <0,001 | — |
| | | III | 30 | $411 \pm 4,0$ | >0,05 | <0,001 | — |
| | Больные с псориазом + хр. ВГС | I | 26 | $276 \pm 8,1$ | <0,001 | — | <0,01 |
| | | II | 26 | $322 \pm 5,6$ | <0,001 | <0,001 | >0,05 |
| | | III | 26 | $391 \pm 7,0$ | >0,05 | <0,001 | >0,05 |

Таблица 3. Уровень каталазы эритроцитов у обследованных больных, ммоль/мин-л
Table 3. Level of erythrocyte catalase (mmol/min-L) in the examined patients

| Исследуемый показатель | Группа обследования | Период исследования | n | $X \pm m$ | p | p_1 | p_2 |
|------------------------------------|-------------------------------|---------------------|----|----------------|--------|--------|--------|
| Каталаза эритроцитов (ммоль/мин-л) | Здоровые (контроль) | | 25 | $41,2 \pm 1,0$ | — | — | — |
| | Больные с псориазом | I | 30 | $61,2 \pm 1,6$ | <0,001 | — | — |
| | | II | 30 | $52,3 \pm 1,5$ | <0,001 | <0,001 | — |
| | | III | 30 | $40,8 \pm 1,8$ | >0,05 | <0,001 | — |
| | Больные с псориазом + хр. ВГС | I | 26 | $68,1 \pm 1,4$ | <0,001 | — | <0,001 |
| | | II | 26 | $54,5 \pm 1,6$ | <0,001 | <0,001 | >0,05 |
| | | III | 26 | $49,8 \pm 1,3$ | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Таблица 4. Уровень ВН и СММ в биологических жидкостях организма обследованных больных, усл. ед.
Table 4. Level of low- and medium molecular weight substances in the biological fluids of the examined patients (relative units)

| Группа обследованных | Период исследования | Количество, <i>n</i> | Исследуемая среда, <i>M</i> ± <i>m</i> | | |
|----------------------------|---------------------|----------------------|---|--|---|
| | | | плазма крови | эритроциты | моча |
| Контроль | | 25 | 9,3 ± 0,21 | 18,9 ± 0,30 | 30,2 ± 0,41 |
| Больные с псориазом | I | 30 | 13,8 ± 0,2 <i>p</i> < 0,001 | 24,0 ± 0,21 <i>p</i> < 0,001 | 52,3 ± 0,4 <i>p</i> < 0,001 |
| | II | 30 | 13,5 ± 0,19 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ > 0,05 | 22,0 ± 0,22 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 | 50,8 ± 0,53 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,05 |
| | III | 30 | 10,1 ± 0,21 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,001 | 19,4 ± 0,22 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05 | 31,5 ± 0,3 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,001 |
| Больные с псориазом и ХВГС | I | 26 | 16,2 ± 0,2 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001 | 26,1 ± 0,2 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001 | 63,1 ± 0,35 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001 |
| | II | 26 | 14,3 ± 0,22 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,01 | 22,3 ± 0,18 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ > 0,05 | 51,2 ± 0,21 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ > 0,05 |
| | III | 26 | 12,3 ± 0,16 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001 | 20,1 ± 0,32 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ > 0,05 | 42,1 ± 0,25 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001 |

носителем предыдущих периодов в среднем у всех больных во всех исследованных средах организма (табл. 4).

Перед выпиской из стационара наблюдалась нормализация уровня ВН и СММ у больных с псориазом в эритроцитах, но показатели в плазме крови и моче оставались выше нормы (табл. 4).

В группе больных с псориазом на фоне хронического гепатита С в регрессирующей стадии рецидива также наблюдалось дальнейшее снижение изученного показателя, однако он оставался выше нормы во всех исследованных жидкостях организма. Кроме того, у этой группы больных уровень ВН и СММ во всех средах был в среднем достоверно выше показателей в соответствующих средах у больных без сопутствующего гепатита С (табл. 4).

При изучении содержания белковой составляющей токсических веществ — олигопептидов у обследованных больных было выявлено, что их уровень в среднем был максимально повышен по отношению к здоровым при поступлении в стационар в плазме крови, эритроцитах и моче. Достоверно более высокие цифры этого показателя наблюдались в биологических жидкостях больных с псориазом на фоне хронического вирусного гепатита С ($0,73 \pm 0,027$; $p < 0,001$; $p_2 < 0,001$ против $0,61 \pm 0,015$; $p_2 < 0,001$ — в плазме крови; $0,78 \pm 0,021$; $p < 0,001$; $p_2 < 0,05$ против $0,71 \pm 0,021$; $p < 0,001$ — в эритроцитах; $7,4 \pm 0,13$; $p < 0,001$; $p_2 < 0,001$ против $6,5 \pm 0,12$; $p < 0,001$ — в моче) (табл. 5).

В стационарной стадии рецидива в результате проводимой терапии происходило улучшение состояния наблюдавшихся больных, прекращение появления новых элементов сыпи: папул, пятен, бляшек, отсутствовало увеличение их размеров. Одновременно с этим уровень ОП снижался во всех средах — в плазме крови, эритроцитах и моче. В регрессирующей стадии обострения псориаза происходило уменьшение выраженности эритемы, инфильтрации в области псориазических эфлоресценций, значительное уменьшение

выраженности шелушения в очагах и площади поражения кожи. В этой стадии, перед выпиской из стационара, наблюдалась нормализация уровня ОП у больных с псориазом без ХВГС в эритроцитах и моче, но показатель в плазме оставался выше нормы (табл. 5). В группе больных с псориазом на фоне хронического гепатита С уровень олигопептидов оставался достоверно выше нормы во всех исследованных жидкостях организма. При этом у этой группы больных уровень ОП во всех средах был в среднем достоверно выше показателей в соответствующих средах у больных без сопутствующего гепатита (табл. 5).

Таким образом, в ходе проведенных исследований мы наблюдали, что в прогрессирующей стадии заболевания, при поступлении больных в стационар, при таком тяжелом кожном заболевании, как псориаз, происходило увеличение содержания в крови МДА как показателя повышения активности процессов перекисного окисления липидов биологических мембран, более выраженное при наличии сопутствующего хронического вирусного гепатита С. Одновременно имелся дефицит уровня церулоплазмينا как показателя состояния антиоксидантной системы плазмы крови, также более выраженное у больных с патологией печени. Причиной снижения ЦП, вероятно, являлась окислительная инактивация. Кроме того, по данным Т.А. Крайновой (2005) [26], при патологии печени возможно и нарушение выработки активной формы этого фермента.

А вот компенсаторных возможностей другого внутриклеточного антиоксиданта — каталазы эритроцитов оказалось достаточно для поддержания этого вещества на высоком уровне в ответ на возрастание активности прооксидантной системы. Количество каталазы оказалось достоверно выше нормальных показателей в этот период, также более выраженное при сопутствующем гепатите.

Дисбаланс прооксидантной системы и антиоксидантной защиты свидетельствует о нарушении равно-

Таблица 5. Уровень олигопептидов в биологических жидкостях организма обследованных больных, г/л
 Table 5. Level of oligopeptides in the biological fluids of the examined patients (g/L)

| Группа обследованных | Период исследования | Количество, n | Исследуемая среда, M ± m | | |
|----------------------------|---------------------|---------------|---|---|---|
| | | | плазма крови | эритроциты | моча |
| Контроль | | 25 | 0,31 ± 0,01 | 0,66 ± 0,014 | 3,9 ± 0,08 |
| Больные с псориазом | I | 30 | 0,61 ± 0,015 $p < 0,001$ | 0,71 ± 0,021 $p < 0,001$ | 6,5 ± 0,12 $p < 0,001$ |
| | II | 30 | 0,4 ± 0,012 $p < 0,001$ $p_{1<} < 0,001$ | 0,52 ± 0,028 $p < 0,001$ $p_{1<} < 0,001$ | 5,8 ± 0,13 $p < 0,001$ $p_{1<} < 0,001$ |
| | III | 30 | 0,42 ± 0,01 $p < 0,001$ $p_{1>} > 0,05$ | 0,67 ± 0,02 $p > 0,05$ $p_{1<} < 0,001$ | 3,6 ± 0,09 $p > 0,05$ $p_{1<} < 0,001$ |
| Больные с псориазом и ХВГС | I | 26 | 0,73 ± 0,027 $p < 0,001$ $p_{2<} < 0,001$ | 0,78 ± 0,021 $p < 0,001$ $p_{2<} < 0,05$ | 7,4 ± 0,13 $p < 0,001$ $p_{2<} < 0,001$ |
| | II | 26 | 0,57 ± 0,023 $p < 0,001$ $p_{1<} < 0,001$ $p_{2<} < 0,001$ | 0,72 ± 0,03 $p < 0,001$ $p_{1>} > 0,05$ $p_{2<} < 0,001$ | 6,1 ± 0,31 $p < 0,001$ $p_{1<} < 0,001$ $p_{2<} < 0,001$ |
| | III | 26 | 0,46 ± 0,031 $p < 0,001$ $p_{1<} < 0,001$ $p_{2>} > 0,05$ | 0,46 ± 0,031 $p < 0,001$ $p_{1<} < 0,001$ $p_{2<} < 0,001$ | 4,7 ± 0,24 $p < 0,001$ $p_{1<} < 0,001$ $p_{2<} < 0,001$ |

веса этих систем с накоплением токсических форм свободных радикалов и реактивных метаболитов и повышением содержания в биологических жидкостях организма веществ низкой и средней молекулярной массы. Так, накопление в биологических средах ВН и СММ и ОП было более выраженным в группе больных с псориазом и вирусным поражением печени. Сопутствующее поражение печени усугубляют накопление в организме больных различных токсических субстанций, таких как медиаторы оксидативного стресса, оксид азота, лактат, воспалительные цитокины и др. В результате могут развиваться системные поражения — нарушения циркуляции, коагуляционные и иммунологические расстройства.

Возвращения к нормальным показателям в результате проводимого лечения изученных показателей перед выпиской больных из стационара не происходило. Достоверно более высокие показатели сохранялись в группе больных с псориазом на фоне хронического гепатита С, что, по-видимому, свидетельствует о незавершенности патологического процесса.

Выводы

1. Наибольшие изменения изученных показателей, характеризующих развитие синдрома интоксикации, наблюдались у больных в прогрессирующей стадии псориаза, при поступлении больных в стационар, при наличии яркой клинической картины участков воспаленного кожного покрова, приподнятого над здоровой

кожей, образующего бляшки или даже целые пластины бляшек с четким ободком, шелушения частиц серебристого оттенка различного объема и локализации. Изученные показатели возвращались к норме при угасании клинической картины в регрессирующей стадии, перед выпиской из стационара.

2. Наличие сопутствующего хронического вирусного гепатита С у больных с псориазом характеризовалось более выраженным сдвигом баланса системы «перекисное окисление липидов — антиокислительная защита», чем у больных без ХВГС. При этом наблюдалось увеличение концентрации продуктов липопероксидации, сопровождающееся снижением активности антиоксидантных ферментов (ЦП) в плазме крови и повышением активности каталазы в эритроцитах.

3. У больных псориазом с сопутствующим хроническим гепатитом С выявлено развитие эндогенной интоксикации, характеризующееся достоверно более высоким содержанием ВН и СММ и ОП в биологических жидкостях организма, чем у больных с псориазом без хронического поражения печени.

4. Достоверно более высокие уровни изученных показателей сохранялись в группе больных с псориазом на фоне хронического гепатита С в регрессирующей стадии, перед выпиской больных из стационара, что, по-видимому, свидетельствует о нарушении функционального состояния органов детоксикации и незавершенности патологического процесса. ■

Литература/References

1. Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М. Как улучшить качество жизни больного псориазом. Клиническая фармакология и терапия. 2008;2:43–46. [Kochergin N. G., Smirnova L. M. How to improve the quality of life of a patient with psoriasis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2008;2:43–46. (In Russ.)]
2. Хамаганова И. В., Алмазова А. А., Лебедева Г. А., Ермаченко А. В. Проблемы эпидемиологии псориаза. Клиническая дерматология и венерология. 2015;1:12–16. [Khamaganova I. V., Almazova A. A., Lebedeva G. A., Ermachenko A. V. Psoriasis epidemiology issues. *Dermatology and Venereology*. 2015;1:12–16. (In Russ.)]
3. Guenther L., Gulliver W. Psoriasis comorbidities. *J Cutan Med Surg*. 2009;(13)2:77–87.
4. Кузнецова Н. П., Плотникова Ю. К., Судакова О. Г. Псориаз и вирусные гепатиты. В кн.: Актуальные вопросы дерматовенерологии: материалы научно-практической конференции. Красноярск, 2003. С. 163–166. [Kuznetsova N. P., Plotnikova Yu. K., Sudakova O. G. Psoriasis and viral hepatitis. In: *Current Issues in Dermatovenereology: materials of the Scientific and Practical Conference*. Krasnoyarsk, 2003. P. 163–166. (In Russ.)]
5. Судакова О. Г., Кузнецова Н. П. Клинические маркеры диагностики хронических парентеральных вирусных гепатитов у больных псориазом. Вятский медицинский вестник. 2006;2:59–60. [Sudakova O. G., Kuznetsova N. P. Clinical markers for the diagnosis of chronic parenteral viral hepatitis in patients with psoriasis. *Vyatka Medical Journal*. 2006;2:59–60. (In Russ.)]
6. Downs A. M., Dunnill M. G. Exacerbation of psoriasis by interferon-alpha therapy for hepatitis C. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(4):351–352. (In Russ.)]
7. Свечникова Е. В., Сергеев Ю. В., Дудник В. С. Структура дерматологической заболеваемости у больных хроническими вирусными гепатитами В и С. В кн.: Актуальные вопросы дерматовенерологии: материалы научно-практической конференции. Иркутск, 2006. С. 58–59. [Svechnikova E. V., Sergeev Yu. V., Dudnik V. S. The structure of dermatological morbidity in patients with chronic viral hepatitis B and C. Actual problems of dermatology and venereology: materials of the scientific-practical conference. Irkutsk, 2006. P. 58–59. (In Russ.)]
8. Бессемельцев Б. А., Абдулкадыров Т. Г. Токсемический синдром при злокачественных заболеваниях системы крови и методы борьбы с ним. Эфферентная терапия. 2002;1:2–13. [Bessemeltsev B. A., Abdulkadyrov T. G. Toxemia syndrome in malignant diseases of the blood system and methods of dealing. *Efferent Therapy*. 2002;1:2–13. (In Russ.)]
9. Кравченко С. С., Бакулев А. Л., Свистунов А. А. Об иммунном механизме эндотоксикоза при псориазе. В кн.: Тезисы научных работ Всероссийской конференции дерматовенерологов. Нижний Новгород, 2004. С. 8. [Kravchenya S. S., Bakulev A. L., Svistunov A. A. On the immune mechanism of endotoxemia in psoriasis. In: *Proceedings of scientific works of the All-Russian Conference of dermatovenerologists*. Nizhny Novgorod, 2004. P. 8. (In Russ.)]
10. Никулин Н. К., Химкина Л. Н., Копытова Т. В., Пантелеева Г. А. О механизмах развития эндоинтоксикации при псориазе и методах ее коррекции. Нижегородский медицинский журнал. 2006;1:60–64. [Nikulina N. K., Khimkina L. N., Kopytova T. V., Panteleeva G. A. On the mechanisms of endotoxemia development in psoriasis and methods of its correction. *Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2006;1:60–64. (In Russ.)]
11. Титов В. Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления. В кн.: Кунгуров Н. В., Филимонова Н. Н., Тузанкина И. А. (ред.) Псориазическая болезнь. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2002. 193 с. [Titov V. N. Exogenous and endogenous pathological factors (pathogens) as a cause of inflammation. In: *Kungurov N. V., Filimonova N. N., Tuzankina I. A. (eds) Psoriatic disease*. Ekaterinburg: Publishing house of Ural University, 2002. 193 p. (In Russ.)]
12. Титов В. Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления. Клиническая лабораторная диагностика (патогены) как причина воспаления. Клиническая лабораторная диагностика (патогены) как причина воспаления. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2004;5:3–10. [Titov V. N. Exogenous and endogenous pathological factors (pathogens) as a cause of inflammation. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2004;5:3–10. (In Russ.)]
13. Burrows N. P., Norris P. G., Alexander G., Wreghitt T. Chronic hepatitis C infection and psoriasis. *Dermatology*. 1995;190(2):173.
14. Larrea E., Beloqui O., Munos-Navas M.A. et al. Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Free Radic Biol Med*. 1998;24:1235–1241.
15. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. Эфферентная терапия. 2000;6(34):3–14. [Malakhova M. Ya. Endogenous intoxication as a reflection of the compensatory restructuring of metabolic processes in the body. *Efferent Therapy*. 2000;6(34):3–14. (In Russ.)]
16. Макаров В. К. Фосфолипиды сыворотки крови в дифференциальной диагностике хронического вирусного гепатита В и цирротической стадии заболевания. Клиническая лабораторная диагностика. 2003;2:41–42. [Makarov V. K. Blood serum phospholipids in the differential diagnosis of chronic viral hepatitis B and the cirrhotic stage of the disease. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2003;2:41–42. (In Russ.)]
17. Berson A., de Beco V., Letterson P. et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology*. 1998;114:764–774.
18. Parola M., Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol*. 2001;35:297–306.
19. Svegliati Baroni G., D'Ambrosio L., Ferretti G. et al. Fibrogenic effect of oxidative stress on rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 1998;27:720–726.
20. Васильев В. Б., Качурин А. М., Сорока Н. В. Дисмутирование супероксидных радикалов церулоплазмином: детали механизма. Биохимия. 1996;61(2):296–307. [Vasiliev V. B., Kachurin A. M., Soroka N. V. Dismutation of superoxide radicals by ceruloplasmin mechanism details. *Biochemistry*. 1996;61(2):296–307. (In Russ.)]
21. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: Медпресс-информ, 2009. 896 с. [Kamyshnikov V. S. Reference book on clinical-biochemical studies and laboratory diagnostics. Moscow: Medpress-Inform, 2009. 896 p. (In Russ.)]
22. Ксейко Д. А., Генинг Т. П. и др. Антиоксидантная резистентность эритроцитов после кровопотери и в условиях коррекции аскорбиновой кислотой. Фундаментальные исследования. 2014;11(12):2357–2360. [Kseiko D. A., Gening T. P. et al. Antioxidant resistance of erythrocytes after blood loss and under conditions of correction with ascorbic acid. *Fundamental Studies*. 2014;11(12):2357–2360. (In Russ.)]
23. Ushiyama M., Michiara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Biochem*. 1978;86(1):271–278.
24. Малахова М. Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: Методические рекомендации. СПб., 1995. 33 с. [Malakhova M. Ya. Method of registration of endogenous intoxication: Methodical recommendations. St. Petersburg, 1995. 33 p. (In Russ.)]
25. Крайнова Т. А. Основные свойства и механизм действия препарата «Церулоплазмин»: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.04. М., 2005. С. 31–33. [Kraynova T. A. The main properties and mechanism of action of the drug "Ceruloplasmin": abstract of doctorate thesis. Moscow, 2005. P. 31–33. (In Russ.)]

Информация об авторах

Мадина Юрьевна Маржохова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова

Ашур Ахмад Махмуд Хуссейн* — аспирант кафедры инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова; e-mail: ahmadashour5@mail.ru

Асият Руслановна Маржохова — к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова

Information about the authors

Madina Yu. Marzhokhova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov

Ashour Ahmad Mahmud Hussein* — PhD Researcher, Department of Infectious Diseases, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov; e-mail: ahmadashour5@mail.ru

Asiyat R. Marzhokhova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Infectious Diseases, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-31-36>

Профилактика гематом при проведении инъекционных косметологических вмешательств

Жучков М. В.^{1,*}, Большакова Е. Е.¹, Сонин Д. Б.¹, Жучкова У. В.²

¹ ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер»
390046, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Спортивная, д. 9

² ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»
390013, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Дзержинского, д. 11

Целью исследования была оценка превентивной эффективности использования топического бримонидина тартрата у лиц, которым проводились инъекционные косметологические вмешательства, в плане уменьшения риска формирования гематом кожи в местах инъекций.

Материалы и методы. В исследование было включено 296 пациентов, средний возраст пациенток в исследовании составил $36,3 \pm 7,4$ года. Критерием включения пациенток в исследование было либо наличие показаний для применения препаратов ботулинического токсина типа А, либо филлеров. Пациенты были разделены на группы превентивного применения топического бримонидина тартрата и контрольную группу. Оценка проводилась по достижении пациентами конечной точки — наступлении эпизода геморрагического осложнения инъекционной процедуры.

Результаты и выводы. В исследовании было продемонстрировано уменьшение риска геморрагических осложнений у пациенток, которым проводилась инъекционная контурная пластика с предшествующим превентивным назначением топического бримонидина тартрата.

Ключевые слова: **бримонидина тартрат, ботлинический токсин типа А, контурная пластика**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Жучков М. В., Большакова Е. Е., Сонин Д. Б., Жучкова У. В. Профилактика гематом при проведении инъекционных косметологических вмешательств. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):31–36. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-31-36>



Prevention of hematomas in the induction of injection cosmetology interventions

Mikhail V. Zhuchkov^{1*}, Elena E. Bolshakova¹, Dmitriy B. Sonin¹, Ulyana V. Zhuchkova²

¹Regional Clinical Skin and Venereal Disease Dispensary
Sportivnaya str., 9, Ryazan, 390046, Russian Federation

²City Clinical Emergency Hospital
Dzerzhinskogo str., 11, Ryazan, 390013, Russian Federation

The aim of the study was to assess the preventive efficacy of using topical brimonidine tartrate in individuals who underwent cosmetic cosmetology injections in terms of reducing the risk of skin hematoma formation at injection sites.

Materials and methods. The study included 296 patients; the average age of patients in the study was 36.3 ± 7.4 years. The criterion for the inclusion of patients in the study was either the presence of indications for the use of botulinum toxin type A drugs, or fillers. Patients were divided into groups of preventive use of topical brimonidine tartrate and a control group. The evaluation was carried out to achieve the end for patients — the onset of an episode of hemorrhagic complication of the injection procedure.

Results and conclusions. The study demonstrated a reduction in the risk of hemorrhagic complications in patients who underwent contour plastic with previous preventive prescription of topical brimonidine tartrate.

Keywords: **brimonidine tartrate, botulinic toxin type A, contour plastics**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Zhuchkov M. V., Bolshakova E. E., Sonin D. B., Zhuchkova U. V. Prevention of hematomas in the induction of injection cosmetology interventions. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(6):31–36. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-31-36>

■ Первая работа, продемонстрировавшая высокую селективность еще не зарегистрированного тогда бримонидина тартрата (UK-14,304) к альфа-2-адренергическим рецепторам, была опубликована в 1981 году [1]. С этого момента данный лекарственный препарат начал занимать свое достойное место в офтальмологической практике [2]. Значительный вазоконстрикторный потенциал бримонидина тартрата при местном применении подтолкнул исследователей к возможности его использования в клинической дерматологии у пациентов, страдающих эритематозной розацеа. Первое из такого рода исследований было опубликовано в 2012 году [3]. В настоящее время данный топический агонист альфа-2-адренергических рецепторов успешно применяется при эритематозной форме розацеа в клинической практике [4].

Относительно частым и эстетически неприемлемым осложнением применения инъекционных эстетических процедур (использование инъекций ботулинического токсина типа А и инъекционных филлеров) является образование гематом в области инъекций препарата [5, 6]. В клинической практике только три основные меры снижают частоту образования гематом у лиц, не пользующихся антикоагулянтами (антиагреганты), при использовании препаратов ботулинического токсина и филлеров — это охлаждение кожи до и после проведения инъекций, уменьшение диаметра иглы с помощью которой осуществляется введение препарата и использование канюльной техники [7].

Целью нашего исследования была оценка превентивной эффективности использования топического бримонидина тартрата у лиц, которым проводились инъекции ботулинического токсина типа А и филлеров, в плане уменьшения риска формирования гематом кожи в местах инъекций.

Материалы и методы

В исследование было включено 296 пациентов, обратившихся за оказанием первичной специализированной медико-санитарной медицинской помощи по профилю «косметология» в ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» за период с января 2017 по июнь 2018 года. Гендерной особенностью исследования был факт того, что все пациенты были женщины. Средний возраст пациенток в исследовании составил $36,3 \pm 7,4$ года. Основным критерием включения пациенток в исследование было либо наличие показаний для проведения эстетической коррекции мимических морщин с помощью препаратов ботулинического токсина типа А, либо наличие эстетических показаний для использования различных вариантов коррекции эстетических дефектов кожи с помощью аугментации. Критериями исключения из данного исследования были: наличие объективной эстетической потребности в проведении иных дополнительных косметологических вмешательств у пациента для достижения искомого эстетического результата; наличие противопоказаний к применению топического бримонидина тартрата (повышенная чувствительность к бримониду или к любому из вспомогательных веществ, одновременный прием с ингибиторами МАО и трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами, оказывающими влияние на адренергическую передачу); анамнестические указания на имеющиеся факторы

риска развития кровотечений и/или прием антикоагулянтов и/или антиагрегантов; анамнестические указания на имеющиеся факторы риска развития тромбозов и формирования гиперкоагуляционных состояний и/или прием лекарственных препаратов, повышающих свертываемость крови; наличие у пациентов различных клинических проявлений и/или анамнестические указания на наличие различного рода заболеваний кожи лица (себорейный дерматит, розацеа, акне (за исключением наличия у пациента исключительно комедональных элементов); получение пациентом каких либо топических дерматотропных лекарственных препаратов, так или иначе влияющих или потенциально способных повлиять на тонус кровеносных сосудов области лица (например, топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина и т. д.); эстетическая потребность в одномоментном применении ботулинического токсина типа А и аугментации. Для исключения из выборки пациентов, имевших те или иных гипер- или гипокоагуляционные изменения, всем женщинам до включения в исследование проводилось лабораторное исследование венозной плазмы с целью определения следующих параметров коагуляции: протромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбиновое время, тромбиновое время и фибриноген. Как уже было указано выше, при наличии отклонений параметров от нормы, даже вследствие транзиторных причин, пациентки не включались в исследование.

Все пациенты были разделены на две основные группы. Первую группу пациентов ($n = 142$) составляли лица, которые обратились либо за проведением ботулинотерапии, либо те пациенты, которым терапия ботулиническим токсином типа А была показана исходя из имеющихся эстетических показаний. Вторую группу пациентов ($n = 154$) составили женщины, обратившиеся по поводу проведения аугментации тех или иных зон лица, или те лица, которым контурная пластика в области лица была показана исходя из имеющейся эстетической проблемы.

Каждую из имеющихся двух основных групп в данном исследовании случайным образом (методом «конвертов») разделили на две подгруппы по фактору применения/неприменения бримонидина тартрата. Каждую первую подгруппу (в первой группе $n = 71$, во второй группе $n = 77$) составили пациенты, которым за 30 минут до проведения ботулинотерапии или процедуры контурной пластики был однократно применен официальный оригинальный топический бримонидина тартрат. Последний применялся в исследовании следующим образом: препарат в виде геля тонким слоем наносился на те участки кожи лица, на которые в последующем планировалось использование ботулинического токсина типа А, или места проведения инъекционной контурной пластики. При нанесении на кожу препарат распределялся равномерно. Доза препарата, наносимого на выбранную область, не превышала рекомендованной производителем (1 г) и, как правило, была существенно меньше, чем при нанесении на ограниченные участки кожи. Во вторые (контрольные) группы были отнесены лица, которым ботулинотерапия ($n = 71$) или инъекционная контурная пластика ($n = 77$) проводилась без предварительного применения бримонидина тартрата. Для потребностей дальнейшего анализа

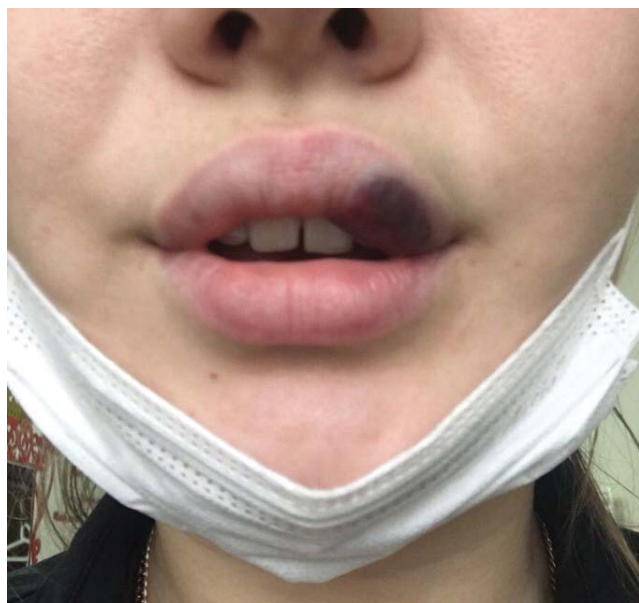


Рис. 1. Клинический пример пациентки с геморрагическим осложнением после аугментации губ
Fig. 1. Clinical case of a patient suffering from hemorrhagic complications after lip augmentation

пациенты обеих групп были разделены на подгруппы по признаку анатомической локализации использования эстетического вмешательства. В таблице 1 представлено распределение пациентов в исследовании по группам и подгруппам.

Из представленных данных таблицы 1 видно, что группы являются сравнимыми по исследуемым показателям. Выделенные подгруппы статистически значимо не различались по количеству пациентов, распределенных по признаку анатомической локализации использования эстетического вмешательства.

Дозы ботулинического токсина типа А, вводимые при эстетической коррекции тех или иных зон, не учитывались, так как не могли иметь патогенетической связи с риском развития геморрагических осложнений. Количество инъекций, их глубина, а также объем вводимого ботулинического токсина были сопоставимыми в соответствующих подгруппах.

При проведении контурной пластики лица в качестве инъекционных препаратов использовались только официальные препараты на основе гиалуроновой кислоты. Пациенты, которым по какой-либо причине избиралось применение иных официальных филлеров (например, поли-L-молочная кислота, полиметилметакрилат и пр.), в исследовании не учитывались. Количество инъекций, их глубина, а также объем вводимого филлера были сопоставимыми в соответствующих подгруппах.

Наблюдение за пациентами обеих групп проводилось на протяжении двух недель после проведения эстетической процедуры. Оценка эффекта коррекции ботулиническим токсином или филлером не оценивалась, так как не входила в цели данного исследования. В исследовании оценивалось только возникновение или отсутствие гематом и/или иных геморрагических нежелательных реакций в области инъекций (петехий, экхимозов и пр.) после их проведения. Клинический пример возникновения геморрагического осложнения у одной из пациенток в исследовании представлен на рисунке 1. Учитывалась также область возникновения геморрагических осложнений процедур у пациенток в исследовании.

Эффективность вазоконстрикции при местном применении бримонидина тартрата оценивалась в исследовании с помощью проведения ультразвукового исследования кожного покрова в местах нанесения лекарственного препарата. Оценка скоростных показателей кровотока и оценка полуколичественных показателей величины плотности кровотока проводились не с целью выявления корреляционной зависимости между «степенью» вазоконстрикции и риска осложнений инъекционного вмешательства, так как это весьма сложная задача, не входившая в цель нашего исследования, а в целях установления факта клинически (точнее, функционально) значимого влияния бримонидина тартрата на диаметр кровеносных сосудов кожи после его однократного применения. Ультразвуковая оценка бримонидин-ассоциированной вазоконстрикции достигалась двукратным ультразвуковым исследованием: до применения бримонидина и непосредственно до проведения инъекционной процедуры в соответствующей области. Работа

Таблица 1. Распределение пациентов в исследовании по группам и подгруппам
Table 1. Distribution of the patients into groups and subgroups

| Наименование анатомической зоны / методологии применения ботулинического токсина или филлера в области лица | Подгруппы пациентов | | |
|---|---------------------|--------------------|-----------------------------|
| | бримонидина тартрат | контрольная группа | значение <i>p</i> -критерия |
| Группа применения ботулинического токсина типа А (<i>n</i> = 142) | | | |
| Коррекция БТА горизонтальных морщин лба и глабеллярной области | 20 (28,67) | 24 (33,8) | 0,51 |
| Коррекция БТА морщин латеральной периорбитальной зоны (т.н. «гусиных лапок») | 21 (29,58) | 17 (23,94) | 0,449 |
| Проведение «химической подтяжки» бровей | 16 (22,54) | 18 (25,35) | 0,695 |
| Проведение коррекции нескольких зон кожи лица из перечисленных выше | 14 (19,72) | 12 (16,9) | 0,665 |
| Группа применения инъекционной контурной пластики (<i>n</i> = 154) | | | |
| Инъекции филлеров в носогубные складки | 16 (20,78) | 19 (24,68) | 0,565 |
| Инъекции филлеров в «морщины марионетки» | 18 (23,38) | 22 (28,57) | 0,464 |
| Аугментация губ | 43 (55,84) | 36 (46,75) | 0,261 |

Таблица 2. Результаты сравнительного клинического исследования по использованию топического бримонидина на риск геморрагических осложнений
 Table 2. Results of a comparative clinical study on the use of brimonidine (topical application) for reducing the risk of hemorrhagic complications

| Наименование анатомической зоны / методологии применения ботулинического токсина или филлера в области лица | Абсолютное число эпизодов геморрагического осложнения | | |
|---|---|--------------------|--------------------|
| | бримонидина тартрат | контрольная группа | p-критерий, Фишера |
| Группа применения ботулинического токсина типа А (n = 142) | | | |
| Коррекция БТА горизонтальных морщин лба и глабеллярной области | 1 | 2 | 0,5696 |
| Коррекция БТА морщин латеральной периорбитальной зоны (т.н. «гусиных лапок») | 1 | 3 | 0,2257 |
| Проведение «химической подтяжки» бровей | 0 | 1 | 0,5294 |
| Проведение коррекции нескольких зон кожи лица из перечисленных выше | 0 | 2 | 0,2031 |
| Группа применения инъекционной контурной пластики (n = 154) | | | |
| Инъекции филлеров в носогубные складки | 0 | 5 | <u>0,0358</u> |
| Инъекции филлеров в «морщины марионетки» | 1 | 6 | 0,0812 |
| Аугментация губ | 0 | 6 | <u>0,007</u> |

ультразвуковым датчиком проводилась максимально осторожно с применением большого количества сонографического геля в целях избегания «массажа» кожи датчиком и «привлечения» к данному участку кожи дополнительного объема крови, до процедуры эстетической коррекции. Исследование проводилось в 2D-режиме с наложением сектора цветового доплерографического картирования с последующей оценкой следующих параметров: количество «скользящих» участков в доплеровском секторе, превышающих предел Найквиста, количество визуализируемых доплеровским сектором сосудов на единицу площади экранного разрешения и т. д.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета программ Statistica 7.0. Для статистического анализа использовался метод хи-квадрат Пирсона для таблиц сопряженности. Учитывая малое число осложнений, возникших в исследуемых подгруппах, был применен точный критерий Фишера (односторонний вариант).

Результаты и обсуждение

В исследовании была продемонстрирована статистически достоверная разница в частоте возникновения геморрагических осложнений между подгруппами пациентов, которым была применена инъекционная контурная пластика. Достоверные различия были продемонстрированы в подгруппе пациентов, которым проводилась инъекция филлеров в носогубные складки (точный критерий Фишера, $p = 0,0358$) и коррекция контура и овала губ посредством применения инъекционных филлеров (точный критерий Фишера, $p = 0,007$). Данные статистического анализа представлены в таблице 2.

Топический бримонидина тартрат является достаточно мощным и высокоселективным агонистом альфа-2-адренергических рецепторов. Он способен даже в форме геля для местного применения приводить к клинически значимой вазоконстрикции. Как показывают результаты данного исследования, этот фармакодинамический эффект бримонидина может успешно использоваться в клинической косметологии для превенции риска геморрагических осложнений после инъекционных процедур (применения ботулинического токсина типа А и инъекционных филлеров).

В результате исследования было показано, что в группах использования ботулинического токсина типа А частота геморрагических осложнений была исходно невысокой и превентивное использование бримонидина тартрата снижало риск такого рода событий статистически недостоверно.

В то же время в группе пациентов, которым проводилась инъекционная контурная пластика, профилактический успех бримонидина был статистически достоверен в большинстве исследуемых подгрупп. Статистически достоверный профилактический результат был получен в подгруппе женщин, которым проводилась инъекция филлеров в носогубные складки и аугментация губ. Снижение риска у данной категории пациенток было значительным и составляло 20,7 %.

Вероятнее всего, такой результат связан с двумя основными обстоятельствами. Во-первых, исходный риск геморрагических осложнений процедуры аугментации губ несколько выше, так как технически данная процедура сопряжена с большим уровнем инвазии кожи, а значит и с большим риском повредить кровеносные сосуды губ. Во-вторых, с хорошей пенетрационной способностью бримонидина тартрата через красную кайму губ. Такой вывод был сделан в исследовании на основании результатов ультразвукового доплерографического контроля степени вазоконстрикции, вызываемой бримонидином.

Выводы

В исследовании было продемонстрировано уменьшение риска геморрагических осложнений у пациентов, которым проводилась инъекционная контурная пластика с предшествующим превентивным назначением топического бримонидина тартрата, по сравнению с пациентами, которым до процедуры аугментации данный агонист альфа-2-адренергических рецепторов не назначался. Механизм такого позитивного влияния на протекание процедуры прост и связан с механизмом действия препарата. Бримонидина тартрат, являясь селективным агонистом альфа-2-адренергических рецепторов, вызывает значительную, но транзиторную вазоконстрикцию сосудов области лица, минимизируя тем самым риск геморрагических осложнений при применении инъекционной контурной пластики. ■

Литература/References

1. Cambridge D. UK-14,304, a potent and selective alpha2-agonist for the characterisation of alpha-adrenoceptor subtypes. *Eur J Pharmacol.* 1981;72(4):413–415.
2. Gómez-Aguayo F., Paczka J. A., Leñero-Córdova R., Jiménez-Román J., Davila-Villarreal J., Hartleben C. et al. A Phase III Randomized Clinical Trial of a 0.5 % Timolol+0.2 % Brimonidine+2.0 % Dorzolamide Fixed Combination, Preservative-Free Ophthalmic Solution vs. 0.5 % Timolol+0.2 % Brimonidine+2.0 % Dorzolamide Fixed Combination in Patients with Controlled Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol Ther.* 2018;7(1):145–146.
3. Fowler J., Jarratt M., Moore A., Meadows K., Pollack A., Steinhoff M. et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5 % is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):633–641.
4. Gold L. S., Papp K., Lynde C., Lain E., Gooderham M., Johnson S. et al. Treatment of Rosacea with Concomitant Use of Topical Ivermectin 1 % Cream and Brimonidine 0.33 % Gel: A Randomized, Vehicle-controlled Study. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(9):909–916.
5. Klein A. W. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20(2):109–120.
6. Lowe P. L., Patnaik R., Lowe N. J. A comparison of two botulinum type A toxin preparations for the treatment of glabellar lines: double-blind, randomized, pilot study. *Dermatol Surg.* 2005;31(12):1651–1654.
7. Wollina U., Konrad H. Managing adverse events associated with botulinum toxin type A: a focus on cosmetic procedures. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(3):141–145.

Информация об авторах

Михаил Валерьевич Жучков* — к.м.н., главный внештатный дерматовенеролог и косметолог Министерства здравоохранения Рязанской области, заместитель главного врача ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер»; e-mail: misha.juchkov@gmail.com

Елена Евгеньевна Большакова — главный врач ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», председатель Рязанского регионального отделения «РОДVK»

Дмитрий Борисович Сонин — к.м.н., заместитель главного врача ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер»

Ульяна Владимировна Жучкова — к.м.н., врач-хирург ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

Information about the authors

Mikhail V. Zhuchkov* — Cand. Sci. (Med.), Chief Dermatovenereologist and Cosmetologist of the Ministry of Health of the Ryazan Region, Deputy Chief Physician of the Regional Clinical Hospital of the Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary; e-mail: misha.juchkov@gmail.com

Elena E. Bolshakova — Head Doctor of the Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Chairman of the Ryazan Regional Branch "RODVK"

Dmitriy B. Sonin — Cand. Sci. (Med.), Deputy Head Doctor of the Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Clinic of the Regional Clinical Hospital

Ulyana V. Zhuchkova — Cand. Sci. (Med.), surgeon of the Regional Clinical Hospital Emergency Clinical Hospital

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-37-41>

Актинический ретикулоид: случай из практики

Соколовский Е. В., Михеев Г. Н., Демидова Е. И.*

Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. академика И. П. Павлова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Описан случай актинического ретикулоида — редкого дерматоза, напоминающего по клиническим проявлениям атопический дерматит и Т-клеточную лимфому. У пациента достигнуто значительное клиническое улучшение при длительных циклах (2 цикла по 3 месяца) препаратом гидроксихлорохин, на фоне фотопротективной терапии никотиновой кислотой, наружными средствами SPF 50 и специально подобранной одеждой, закрывающей от солнечного излучения, без применения глюкокортикостероидов и цитостатической терапии.

Ключевые слова: **фотодерматит, актинический ретикулоид, псевдолимфома, фотопротекция, гидроксихлорохин**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Соколовский Е. В., Михеев Г. Н., Демидова Е. И. Актинический ретикулоид: случай из практики. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):37–41. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-37-41>



Actinic reticuloid: case report

Evgeny V. Sokolovskiy, Georgy N. Mikheev, Ekaterina I. Demidova*

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

This article is about the case of actinic reticuloid — the rare dermatosis which clinical presentation is similar to atopic dermatitis, T-cell lymphoma. Good treatment effect was obtained by long cycles (2 cycles for 3 months) of hydroxychloroquine and sun protective therapy included sunscreens SPF 50, nicotinic acid, sun-safe clothes which blocked ultraviolet radiation without any glucocorticosteroid drugs and cytostatic treatment.

Keywords: photodermatosis, actinic reticuloid, pseudolymphoma, sun protective therapy, hydroxychloroquine

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Sokolovskiy E. V., Mikheev G. N., Demidova E. I. Actinic reticuloid: case report. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(6):37–41. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-37-41>

■ Актинический ретикулоид — редкий дерматоз, который является хроническим фотодерматитом, обусловленным высокой фоточувствительностью к ультрафиолетовому излучению спектра А и В, а также видимому свету.

Этиология и патогенез заболевания окончательно не установлены. Большинство дерматологов считают, что актинический ретикулоид является проявлением фотоаллергического дерматита в результате персистирующей реакции на весь спектр солнечного излучения (от УФ до видимого), также часто имеется сенсibilизация к растительным веществам, особенно комбинированным [1–5]. Клинические проявления весьма напоминают atopический дерматит, грибковый микоз, синдром Сезари, позднюю кожную порфирию.

Болеют чаще мужчины старше 50 лет. Как правило, дебют заболевания наблюдается в весенне-летний период. В связи с повышенной фоточувствительностью поражается в основном кожа открытых участков тела, наиболее подверженная воздействию солнечного излучения: лицо, шея, верхние конечности, верхняя часть груди и спины. Высыпания обычно представлены сильно зудящими застойно-красного цвета пятнами и мелкими папулами, сливающимися в бляшки с выраженной инфильтрацией и четкими границами. Со временем инфильтрация бляшек нарастает, и они сливаются между собой. В связи с выраженным зудом наблюдаются лихенизация кожи, многочисленные экскориации и геморрагические корочки. Лимфатические узлы не увеличены, но иногда отмечают генерализованную лимфаденопатию. Кожа лица отечна, утолщена, с подчеркнутыми естественными складками, иногда напоминает *facies leonina*. Высыпания могут распространиться и на кожу закрытых участков тела, изредка возможна генерализация кожного процесса вплоть до эритродермии [6–8]. Патоморфологические изменения пораженной кожи не имеют характерных только для актинического ретикулоида изменений, поэтому для диагностики этого дерматоза используют не только доводы в пользу актинического ретикулоида, но также проводят последовательное исключение сходных по клиническим проявлениям дерматозов и в дальнейшем оценивают результаты проводимой терапии. Без рационального лечения течение актинического ретикулоида длительное, хроническое, с обострениями в весенне-летний период, проявляющимися усилением клинических проявлений [9].

Представляем пациента с актиническим ретикулоидом, у которого удалось добиться положительного эффекта при лечении гидроксихлорохином без применения глюкокортикостероидов и цитостатической терапии.

Пациент М., 61 год, повторно поступил 15.03.2016 в клинику дерматовенерологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с диагнозом «актинический ретикулоид» в связи с сезонным обострением заболевания. Из анамнеза известно, что более 10 лет назад впервые появились зудящие высыпания на коже волосистой части головы, шеи, верхней части спины, предплечий, голеней. До 2014 года неоднократно лечился в КВД по месту жительства в связи с «обострением atopического дерматита». Пациент отмечает ухудшение течения кожного процесса в летний период. Семейный анамнез неотягощен. Аллергические реакции на лекарственные

препараты и продукты питания отрицает. Одеколонов и других фотосенсибилизаторов не использовал. Получал дезинтоксикационную, десенсибилизирующую терапию, топические глюкокортикостероиды, а также UVB 311 нм N. 15 — с ухудшением заболевания: усилением зуда, клинических проявлений. В апреле 2015 года в связи с выраженным обострением дерматоза после амбулаторного лечения был госпитализирован в кожное отделение клиники дерматовенерологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Впервые был диагностирован «актинический ретикулоид», диагноз подтвержден гистологически.

Получал терапию: гидроксихлорохин 200 мг по 1 таб./сут в течение трех месяцев (стационарно и амбулаторно), крем Унны, наружные средства SPF 50; носил специально подобранную одежду, закрывающую от солнечного света.

При повторном поступлении в клинику в марте 2016 года пациент предъявлял жалобы на частично сохранившиеся высыпания преимущественно на открытых участках кожи, умеренно выраженный зуд.

Общее состояние больного удовлетворительное, сознание ясное. В клиническом анализе крови определяется эозинофилия: относительные значения — 21,8 %, абсолютные значения — $1,657 \times 10^9/\text{л}$, остальные показатели без особенностей. Общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин общий, прямой, непрямой, глюкоза натощак, АЛТ, холестерин общий, креатинин, общий белок) — без отклонений от нормы.

Посев мазков из зева и носа на флору и чувствительность к антибиотикам: смыв из носовых пазух — *Staphylococcus aureus* умеренный рост, *Staphylococcus epidermidis* скудный рост, мазок из зева — *Streptococcus viridans* обильный рост.

Со стороны внутренних органов: атрофический гиперпластический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, резекция 2/3 желудка (по поводу прободной язвы в 1973 году), недостаточность кардиального жома, рубцовая деформация пилоробульбарной зоны с формированием стеноза, хроническая рубцующаяся язва луковицы 12-перстной кишки, хронический ринит, хронический тонзиллофарингит, вне обострения, стафилококконосительство.

Иммунологическое исследование крови: ПСА общий — 5,570 нг/мл, ПСА свободный — 1,170 нг/мл. Соотношение ПСА свободный / ПСА общий — 21,01 %. Заключение уролога: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы? Рак предстательной железы? Необходимо провести биопсию простаты в плановом порядке.

При осмотре поражение кожи имело распространенный характер. Локализовано на коже волосистой части головы, лица, шеи, ушных раковин, разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей. Высыпания были представлены тесно расположенными лихеноидными папулами застойно-красного цвета, с четкими границами, диаметром до 4 мм, местами слившимися в сплошные очаги, с мелкопластинчатым шелушением поверхности, расположенными на эритематозном и умеренно инфильтрированном фоне кожи. Отмечены единичные точечные и линейные экскориации, геморрагические корочки (рис. 1). Следует отметить, что кожные проявления при повторной госпитализации



Рис. 1. Актинический ретикулоид. Сливное поражение открытых участков кожи: кожа застойно-красного цвета с многочисленными утрированными складками
 Fig. 1. Actinic reticuloid. Coalescing open skin lesion: stagnant red-colour skin with numerous exaggerated folds

значительно менее выражены, чем при первом поступлении пациента в клинику.

С целью уточнения основного диагноза была проведена диагностическая биопсия кожи левого плеча: гиперкератоз, очаговый паракератоз, умеренный акантоз, папилломатоз. В подлежащей дерме отек и периваскулярные инфильтраты, состоящие преимущественно из мелких лимфоцитов. Встречаются гистиоциты, единичные эозинофилы, плазматические клетки, фибробласты. Сосуды расширены.

Заключение: патоморфологические изменения не противоречат клиническому диагнозу «актинический ретикулоид».

Иммуногистохимическое исследование не проводилось, так как диагноз не вызывал сомнения.

Проведено комплексное лечение, включающее: таб. Hydroxichloroquini 200 mg по 1 таб. в сут — перорально, внутримышечные инъекции Sol. Acidi Nicotinic 1% 1 ml — 1 р. в сут, N. 15, наружно: фотопротективные средства SPF 50, крем Унны; больной носил специально подобранную одежду, закрывающую от солнечных лучей.

Больной был представлен на очередном (№ 1029) заседании Санкт-Петербургского научного общества дерматовенерологов им. В. М. Тарновского, которое состоялось 29 марта 2016 года на базе кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Пациент выписан со значительным клиническим улучшением. Рекомендовано: наблюдение у дерматолога по месту жительства, противорецидивное лечение весной (таб. Hydroxichloroquini 200 mg 1 раз в сут — ежедневно, курс 3 месяца), фотозащитные средства SPF 50, одежда и головной убор, закрывающие от солнечного излучения, плановое обследование и лечение у уролога.

Анализ литературы показал, что причины заболевания часто остаются неизвестными. Клинические проявления актинического ретикулоида, атопического дерма-

тита, грибовидного микоза, поздней кожной порфирии сходны, поэтому необходимо подробное обследование больных и исключение каждого похожего дерматоза.

Для актинического ретикулоида характерно:

- дебют заболевания у мужчин старше 50 лет;
- начало заболевания, а также ухудшение клинических проявлений в весенне-летний период;
- первоначальное поражение преимущественно открытых участков кожи, сопровождающееся выраженным зудом;
- высыпания представлены тесно расположенными лихеноидными папулами розово-красного цвета, с четкими границами, сливающимися в сплошной очаг, расположенными на эритематозной, инфильтрированной коже [10];
- ухудшение клинических проявлений при нерациональной терапии, обусловленной неправильной постановкой диагноза (УФ-облучение и др.);
- патоморфологические изменения в биоптате кожи не являются специфическими, поэтому для диагностики этого дерматоза используют не только доводы в пользу актинического ретикулоида, но также проводят последовательное исключение сходных по клиническим проявлениям дерматозов с последующей оценкой результатов проводимой терапии.

Описанный клинический случай представляет интерес для практикующих врачей, поскольку актинический ретикулоид — редкий дерматоз, напоминающий по клиническим проявлениям атопический дерматит, Т-клеточную лимфому и другие фотодерматозы. При необходимости для исключения грибовидного микоза проводят гистологическое исследование кожи, а также иммуногистохимическое исследование. Патоморфологическое сходство инфильтратов привело к тому, что актинический ретикулоид отнесли к псевдолимфомам кожи. Удалось достичь хорошего терапевтического эффекта от двух длительных курсов (2 цикла по 3 месяца) препаратом гидроксихлорохин. ■

Литература/References

1. Горячкина М. В., Белоусова Т. А. Кожа и солнце: клинические проявления и современная профилактика фотодерматозов. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2015;(2):12–17. [Goriachkina M. V., Belousova T. A. Skin and sun: clinical manifestations and modern prevention photodermatoses. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*. 2015;(2):12–17. (In Russ.)]
2. Акимов В. Г. Биологические эффекты ультрафиолетового облучения кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2008;(3):81–84. [Akimov V. G. Biological skin effects caused by ultraviolet irradiation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2008;(3):81–84. (In Russ.)]
3. Потекаев Н. С., Олисова О. Ю., Виноградова Ю. Э., Игнатьев Д. В. Актинический ретикулоид. *Рос журн кожн и венерич болезней*. 2013;(4):14–18. [Potekaev N. S., Olishova O. Yu., Vinogradova Yu. E., Ignatyev D. V. Actinic reticuloid. *Ros J Skin and Venereal Diseases*. 2013;(4):14–18. (In Russ.)]
4. Родин А. Ю., Фокина Е. А., Сердюкова Е. А. и др. Актинический ретикулоид. *Рос журн кожн и венерич болезней*. 2012;(1):16–18. [Rodin A. U., Fokina E. A., Serdyukova E. A. et al. Actinic reticuloid. *Ros J Skin and Venereal Diseases*. 2012;(1):16–18. (In Russ.)]
5. Дегтярев О. В., Сазыкина У. А., Умнова З. Г. Случай актинического ретикулоида в практике врача-дерматовенеролога. *Рос журн кожн и венерич болезней*. 2012;(1):19–20. [Degtyarev O. V., Sazykina W. A., Umnova Z. G. Case of actinic reticuloid in practice of dermatovenereologists. *Ros J Skin and Venereal Diseases*. 2012;(1):19–20. (In Russ.)]
6. Тлиш М. М., Катханова О. А., Наатыж Ж. Ю., Поповская Е. Б., Сычева Н. Л. Актинический ретикулоид: клиническое наблюдение. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;(3):105–109. [Tlish M. M., Katkhanova O. A., Naatij J. Y., Popovskay E. B., Sicheva N. L. Actinic reticuloid: case study. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;(3):105–109. (In Russ.)]
7. Олисова О. Ю., Савельева С. В., Ситникова Е. А. Актинический ретикулоид. *Рос журн кожн и венерич болезней*. 1999;(3):32–35. [Olishova O. U., Savelieva S. V., Sitnikova E. A. Actinic reticuloid. *Ros J Skin and Venereal Diseases*. 1999;(3):32–35. (In Russ.)]
8. Bilsland D., Crombie I. K., Ferguson J. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome: no association with lymphoreticular malignancy. *Br J Dermatol*. 1994;131(2):209–214.
9. Потекаев Н. С., Сергеев Ю. В. Псевдолимфомы. В кн.: Скрипкин Ю. К. (ред.) *Кожные и венерические болезни*. М.: Медицина; 1996. С. 106–112. [Potekaev N. S., Sergeev Y. V. Pseudolymphoma. In: Skripkin Yu. K. (ed.) *Skin and venereal diseases*. Moscow: Medicine; 1996. P. 106–112. (In Russ.)]
10. Акимов В. Г. Фотодерматозы. В кн.: Скрипкин Ю. К. (ред.) *Кожные и венерические болезни*. М.: Медицина; 1995. С. 341–364. [Akimov V. G. Photodermatosis. In: Skripkin Yu. K. (ed.) *Skin and venereal diseases*. Moscow: Medicine; 1995. P. 341–364. (In Russ.)]

Информация об авторах

Евгений Владиславович Соколовский — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Георгий Николаевич Михеев — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Екатерина Игоревна Демидова* — врач-интерн клиники дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: katerina_demidova91@mail.ru

Information about the authors

Evgeny V. Sokolovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of Dermatovenereology with a Hospital, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Georgy N. Mikheev — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Dermatovenereology with a Hospital, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Ekaterina I. Demidova* — intern, Department of dermatovenereology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: katerina_demidova91@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-42-51>

Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз

Знаменская Л. Ф., Чикин В. В.* , Нефедова М. А.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Цель: представить клинический случай линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза.

Материал и методы. Пациентке в возрасте 44 лет, обратившейся с жалобами на высыпания на коже туловища и конечностей, сопровождавшиеся выраженным зудом, были проведены морфологическое исследование биоптата кожи из очага поражения и исследование биоптата видимо непораженной кожи методом непрямой иммунофлюоресценции.

Результаты. У пациентки с высыпаниями в виде множественных пузырьков и мелких пузырей с плотной покрывкой, которые группировались в фигуры, напоминающие жемчужные ожерелья, обнаружено очаговое формирование субэпидермальных щелей, на одном из участков — субэпидермальный пузырь, а также линейное отложение IgA вдоль базальной мембраны эпидермиса. На основании данных клинической картины, гистологического и иммунофлюоресцентного исследований биоптатов кожи был установлен диагноз линейного IgA-зависимого дерматоза. Регресс высыпаний достигнут в результате системной терапии преднизолоном в дозе 50 мг в сутки.

Заключение. Для диагностики линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза необходимо проведение исследования биоптата кожи методом непрямой иммунофлюоресценции. Эффективным средством терапии больных этим заболеванием являются системные глюкокортикостероиды.

Ключевые слова: **буллезные дерматозы, линейный IgA-зависимый дерматоз, преднизолон**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Знаменская Л. Ф., Чикин В. В., Нефедова М. А. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):42–51. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-42-51>

Linear IgA bullous dermatosis

Ludmila F. Znamenskaya, Vadim V. Chikin*, Maria A. Nefedova

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

Aim: to present a clinical case of linear IgA bullous dermatosis.

Materials and methods. A 44 years old patient complaining of skin rashes on the trunk and extremities, accompanied by severe itching was examined. We carried out a morphological investigation of biopsy samples derived from the lesion and apparently unaffected skin areas using the method of indirect immunofluorescence.

Results. The patient having rashes in the form of multiple vesicles and small bubbles with a tight cover, which had been grouped into figures resembling pearl necklaces, demonstrated the presence of focal subepidermal cracks (subepidermal bubble in one location), as well as a linear deposition of IgA along the epidermal basement membrane. According to the clinical picture and following the histological and immunofluorescent investigation of skin biopsies, the patient was diagnosed with linear IgA bullous dermatosis. Lesion regression was achieved as a result of systemic therapy with prednisolone at a dose of 50 mg per day.

Conclusion. The diagnosis of linear IgA bullous dermatosis should be made on the basis of skin biopsy investigation by the method of indirect immunofluorescence. Systemic glucocorticosteroids are seen as an effective approach to the treatment of such patients.

Keywords: **bullous dermatosis, linear IgA dermatosis, prednisolone**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Znamenskaya L. F., Vadim V. Chikin V. V., Nefedova M. A. Linear IgA bullous dermatosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(6):42–51. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-42-51>

■ Линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз представляет собой аутоиммунное буллезное заболевание, которое характеризуется тремя клинико-гистологическими критериями: везикулезные или буллезные высыпания, поражающие кожу и слизистые оболочки, субэпидермальное расположение пузырей с инфильтратом преимущественно нейтрофильного характера, линейное отложение IgA в зоне дермоэпидермального соединения при отсутствии депозитов других иммуноглобулинов [1].

Линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз является редким заболеванием. В различных регионах мира заболеваемость им варьирует от 0,23 до 2,3 случая на миллион человек в год [2–6]. Не установлено преобладания среди больных по расе или по полу [6–8].

Заболевание может развиваться в любом возрасте, однако существуют два возрастных пика заболеваемости, первый из которых соответствует детскому возрасту [6, 7]. У детей болезнь известна как хроническое буллезное заболевание детского возраста. По данным разных исследователей, средний возраст, в котором у детей начиналось заболевание, составлял от 2,7 года (в Дании) до 7,5 года (в Тунисе) [4, 6, 9–12]. Второй пик заболеваемости линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом характеризует взрослых больных и соответствует возрасту от 50 до 60 лет [6, 7].

Линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз может быть идиопатическим (спонтанным), который наблюдается в большинстве случаев, и лекарственно-индуцированным. По данным K. Lings и A. Vugum (2015), лишь у 37,5 % взрослых больных развитие заболевания было связано с лекарственными препаратами и ни у одного из заболевших детей в анамнезе не было употребления лекарств [6].

Лекарственным препаратом, с которым наиболее часто ассоциируется развитие линеарного IgA-зависимого буллезного дерматоза, является ванкомицин [13, 14]. Другими лекарственными препаратами, с которыми связывали развитие этого заболевания, являются нестероидные противовоспалительные препараты, пенициллины и цефалоспорины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, флюконазол, верапамил, диклофен, лоперамид и метоклопрамид [6]. Развитие лекарственно-индуцированного линеарного IgA-зависимого буллезного дерматоза отмечалось в течение одного месяца после начала приема медикамента [15–17].

K. Lings и A. Vugum (2015) обнаружили, что средний возраст начала болезни у больных линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом, у которых заболевание было связано с приемом лекарств, составил 66,5 года и был выше, чем у больных с идиопатическим линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом, у которых заболевание начиналось в среднем в возрасте 51 года [6]. При этом следует учитывать, что вероятность назначения лекарственной терапии повышается с возрастом [6].

Среди сопутствующих заболеваний у больных идиопатическим линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом диагностировались злокачественные новообразования (рак молочной железы, печени, толстого кишечника и предстательной железы, толстого кишечника и поджелудочной железы, почек, гематологические новообразования: миелодиспластический

синдром, лимфома Ходжкина, моноклональные гаммапатии, хронический лимфолейкоз, плазмацитома), заболевания кишечника (целиакия, болезнь Крона, язвенный колит со склерозирующим холангитом), системная красная волчанка, болезнь Шегрена, псориаз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия [6, 18–28].

Развитие дерматоза связывается с нарушениями как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [5]. Обнаружено, что линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз ассоциирован с носительством человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) B8, DR3, DQ2, Cw7 [29]. В развитии воспалительной реакции принимают участие нейтрофилы, эозинофилы и CD4⁺ Т-лимфоциты. Механизмом, которым депозиты IgA могут способствовать формированию нейтрофильного инфильтрата, является иммунная адгезия [30]. Исследования *in vitro* показали, что нейтрофилы несут на своей поверхности специфические мембранные рецепторы для Fc-фрагмента IgA и поэтому могут связываться с IgA [31–35]. Связывание нейтрофилов с IgA может стимулировать выделение лизосомальных ферментов нейтрофилов [31, 35–37]. Локальная иммунная реакция, сопровождающаяся дегрануляцией нейтрофилов, тучных клеток и выделением протеолитических ферментов, приводит к повреждению тканей и формированию пузырей [7].

Установлено, что в развитии линеарного IgA-зависимого буллезного дерматоза принимают участие IgA1-антитела [38]. Мишенью для этих антител являются различные компоненты комплекса адгезии зоны дермоэпидермального соединения. Основными антигенами, к которым при линеарном IgA-дерматозе вырабатываются IgA-аутоантитела, считаются полипептиды весом 97-kDa и 120-kDa, названные соответственно LABD97 и LAD-1 [22, 39–41]. Эти полипептиды являются фрагментами коллагена XVII типа (BP180) — трансмембранного белка полудесмосом, участвующего в дермоэпидермальной адгезии [42, 43]. Они образуются, протеолитически отщепляясь от эктодомена коллагена XVII типа [39, 40, 44–46]. Другими аутоантигенами, к которым могут вырабатываться патогенные IgA-аутоантитела, являются полноразмерный BP180, неколлагеновый домен BP180 (NC)16A, BP230, ламинин-332, ламинин-γ1, α6β4-интегрин, коллаген VII типа и LAD285, который представляет собой антиген эпидермиса и дермы, не являясь коллагеном VII типа [1, 7, 46–56].

С разнообразием потенциальных антигенов-мишеней связывается различная локализация отложений IgA аутоантител в зоне дермоэпидермального соединения у больных линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом [22]. Так, депозиты IgA обнаруживались в светлой пластинке, в плотной пластинке и под плотной пластинкой в зоне якорных фибрилл или во всех этих местах [46, 57–69]. У 23 % больных линеарным IgA-зависимым буллезным дерматозом иммуноэлектронно-микроскопическая картина отложений IgA в зоне дермоэпидермального соединения характеризовалась «зеркальным изображением», при котором иммунные депозиты локализовались в верхней части светлой пластинки, примыкая к полудесмосомам и под плотной пластинкой в зоне якорных фибрилл [7, 22].

Заболевание характеризуется хроническим течением. Основными факторами риска длительного течения болезни считаются возраст младше 70 лет и поражение слизистых оболочек [22]. Отмечено улучшение состо-

яния больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом во время беременности, что связывается с гликозилированием IgA в присутствии повышенного количества эстрогенов и пролактина, что вызывает конформационные изменения IgA и снижение их способности связываться с антигенами [70].

Собственное наблюдение

Пациентка М., 44 лет, проживающая в сельской местности Чеченской Республики, поступила в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России 29.11.2016 с направительным диагнозом «Многоформная экссудативная эритема, буллезная форма». Больная предъявляла жалобы на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождавшиеся выраженным зудом.

Считает себя больной с сентября 2016 года, когда впервые отметила появление высыпаний на слизистой оболочке полости рта и на коже верхних конечностей в виде «пузырьков и эрозий». В течение двух недель высыпания распространились на кожу туловища, нижних конечностей, половых органов, сопровождались выраженным зудом. Пациентка обратилась к врачу-дерматовенерологу в КВД по месту жительства, где был установлен диагноз — «многоформная экссудативная эритема, буллезная форма» и проведена терапия в условиях стационара преднизолоном перорально в дозе 40 мг в сутки с последующим постепенным снижением дозы, а также дезинтоксикационная и наружная терапия с положительным эффектом. Высыпания полностью регрессировали. Однако через одну неделю после полного регресса высыпаний, в октябре 2016 года, на фоне приема преднизолона в дозе 7,5 мг в сутки снова появились пузырьные высыпания на коже туловища и конечностей, сопровождавшиеся зудом, в связи с чем больная обратилась к дерматовенерологу в КВД по месту жительства. Была проведена терапия преднизолоном 40 мг в сутки перорально с положительным эффектом в виде регресса всех высыпаний. Было рекомендовано продолжить прием преднизолона с постепенным снижением дозы.

Период ремиссии составил две недели. В ноябре 2016 года у больной на фоне быстрого снижения суточных доз до 5,5 мг в сутки снова появились высыпания, в связи с чем пациентка была госпитализирована в стационар ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

При поступлении патологический кожный процесс носил распространенный характер, высыпания локализовались на коже задней поверхности шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, в области ягодиц. Высыпания были представлены крупными очагами эритемы и эритематозными бляшками (рис. 1).

По периферии эритематозных бляшек располагались множественные пузырьки и мелкие пузыри размерами до 0,5 см в диаметре, с плотной крышкой и серозным содержимым, группируясь в фигуры, напоминающие жемчужное ожерелье (рис. 2). Имелись также эрозии, покрытые гнойно-геморрагическими корками. В местах прежних высыпаний гирляндобразно располагались гиперпигментированные пятна светло-коричневого цвета округлых очертаний размером до 3 см в диаметре.

При обследовании клинический анализ крови показал умеренный лейкоцитоз (при нормальных значениях всех остальных показателей). Обнаружено повышение

уровня общего иммуноглобулина Е до 126 IU/мл (при норме 0–87 IU/мл). В биохимическом анализе крови, общем анализе мочи, коагулограмме все показатели в пределах нормы. Проведено бактериологическое исследование мазка со дна эрозии — обнаружен *Staphylococcus epidermidis*.

Было определено количество эозинофилов в пузырьной жидкости — 8 % (при норме 2–4 %). При цитологическом исследовании мазка-отпечатка со дна эрозии акантолитические клетки не обнаружены.

Проведено гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения (рис. 3). Обнаружено, что эпидермис обычной толщины, на некоторых участках умеренно атрофичен, с незначительным гиперкератозом, папилломатозом. В верхних отделах дермы, непосредственно вблизи дермоэпидермальной границы, отмечается скопление сегментоядерных лейкоцитов с признаками лейкоклазии. Вдоль дермоэпидермальной границы отмечается очаговое формирование субэпидермальных щелей, на одном из участков — субэпидермального пузыря, заполненного серозным содержимым и клетками воспаления с признаками дистрофических изменений. Периваскулярно в поверхностных и средних отделах дермы — умеренные лимфоцитарные инфильтраты с примесью большого количества нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов.

Заключение: Выявленные изменения более характерны для буллезного пемфигоида. Для дифференциальной диагностики с герпетиформным дерматитом Дюринга и линейным IgA-дерматозом рекомендуется проведение РИФ (реакции иммунофлюоресценции).

При иммуноморфологическом исследовании (реакция прямой иммунофлюоресценции) наблюдалась отчетливая очаговая и линейная фиксация IgA вдоль дермоэпидермальной границы, значимой фиксации IgM, IgG не отмечалось (рис. 4). Выявленная иммунофлюоресцентная картина соответствовала IgA-линейному дерматозу.

На основании клинико-анамнестических и лабораторных данных (прямая РИФ, гистологическое исследование биоптата кожи, исследование содержимого пузыря и цитологическое исследование) был выставлен диагноз «линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз» (рис. 4).

Больной был назначен дапсон в дозе 100 мг в сутки, однако на фоне проводимой терапии в течение одной недели высыпания продолжали появляться. Была проведена терапия: преднизолон 60 мг + 0,9 % раствор хлорида натрия 400,0 мл внутривенно капельно № 1, преднизолон 15 мг в сутки перорально, дапсон 100 мг в сутки, тавегил 2 мл в/м № 10, панангин по 1 табл. 3 раза в сутки, омез 20 мг в сутки, кальций D₃ никомед по 1 табл. 3 раза в сутки, наружно — аэрозоль Палькортолон, раствор фукоцина. На фоне проводимой терапии в течение недели высыпания продолжали появляться, в связи с чем доза дапсона была повышена до 150 мг в сутки. Высыпания продолжали появляться, и было принято решение отменить дапсон и назначить преднизолон в дозе 50 мг в сутки.

Через три дня терапии преднизолоном отмечена положительная динамика со стороны кожного процесса в виде прекращения появления новых высыпаний, эпителизации эрозий, уменьшения интенсивности зуда на коже туловища, верхних и нижних конечностей. Больной



А



Б



В



Г

Рис. 1. Линейный IgA-дерматоз. Эритема, пузырьки и мелкие пузырьки на коже туловища, верхних и нижних конечностей
 Fig. 1. Linear IgA dermatosis. Erythema, vesicles and small blisters on the trunk, upper and lower extremities

было рекомендовано продолжать терапию преднизолоном в дозе 50 мг в сутки перорально под наблюдением врача-дерматовенеролога по месту жительства с постепенным медленным снижением суточной дозы преднизолона с учетом клинических проявлений.

Обсуждение и заключение

Диагностика линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза основывается на анализе клинических проявлений заболевания, результатов гистологического и иммунофлуоресцентного исследований биоптатов кожи. Поражение кожи у больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом обычно распространенное и наиболее выражено в нижней половине туловища, а также в области бедер, ягодиц, запястий и локтевых суставов, гениталий, на волосистой части головы, лице и шее. В детском возрасте часто поражается кожа вокруг рта и в промежности. Высыпания характеризуются полимор-

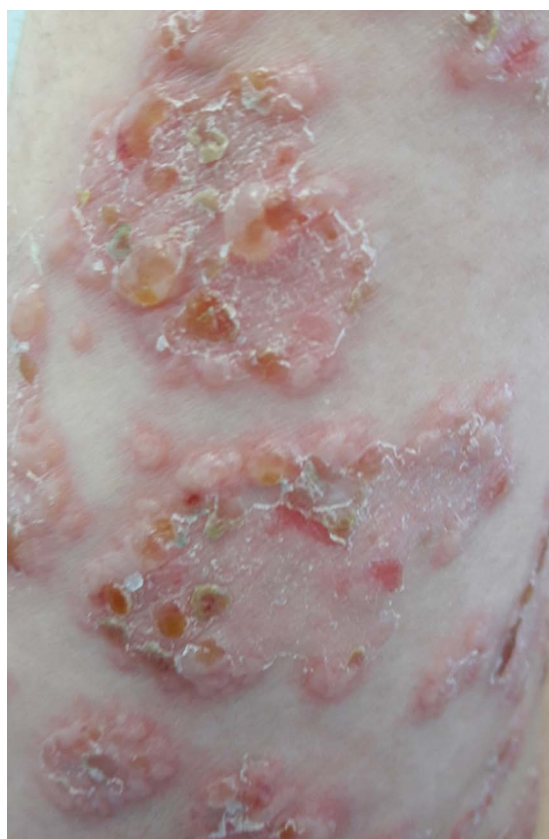
физмом и проявляются расположенными на фоне эритемы папулами, папуловезикулами, везикулами и пузырьками с плотной покрывкой [71].

Очаги поражения могут быть кольцевидными или полициклическими. Характерно формирование пузырей по периферии эритематозного очага поражения в виде «жемчужного ожерелья» [6, 72]. У находившейся под нашим наблюдением больной имелись высыпания, группировавшиеся в виде «жемчужного ожерелья», что указывало на клинический диагноз линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза. Этот симптом чаще наблюдается у детей, чем у взрослых [56]. J. Gottlieb и соавт. наблюдали его только у 35 % взрослых больных линейным IgA-дерматозом [22]. Возможна герпетическая группировка элементов сыпи.

Поражение слизистых оболочек было отмечено у 42,6 % больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом и может преобладать в клинической



А



Б

Рис. 2. Линейный IgA-дерматоз. Симптом «ожерелья». Эритематозно-отечные бляшки, по периферии которых располагаются пузырьки
Fig. 2. Linear IgA dermatosis. Skin lesion in the form of necklace. Erythematous and edematous plaques with blisters on the periphery

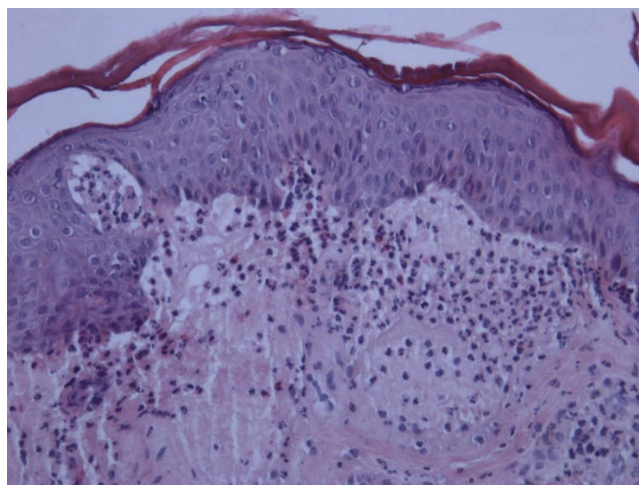


Рис. 3. Линейный IgA-дерматоз. Морфологическое исследование биоптата кожи из очага поражения. Очаговое формирование субэпидермальных щелей (указано стрелками). В воспалительном инфильтрате преобладают нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 3. Linear IgA dermatosis. Morphological study of skin biopsy from the lesion area. Focal formation of sub-epidermal cracks (indicated by arrows). Neutrophilous and eosinophilous granulocytes prevail in the infiltrate. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

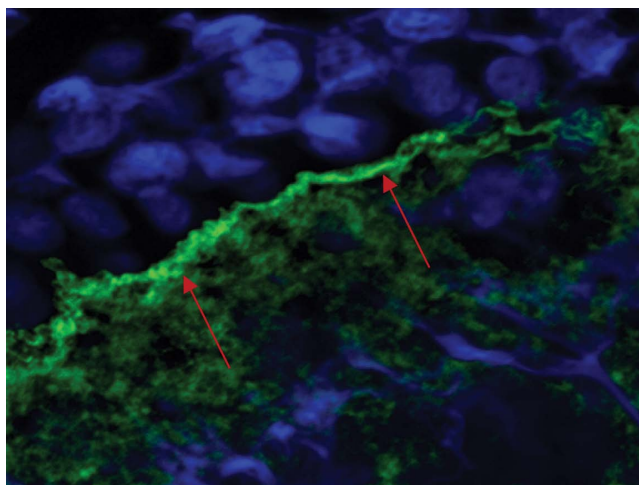


Рис. 4. Линейный IgA-дерматоз. Линейное отложение IgA вдоль базальной мембраны эпидермиса. Реакция иммунофлюоресценции, $\times 600$
Fig. 4. Linear IgA dermatosis. Linear deposition of IgA along the epidermal basement membrane. Immunofluorescence, $\times 600$

картине заболевания [22]. Возможно даже их изолированное поражение. Наиболее часто поражаются полость рта и орган зрения [7, 9]. Могут быть поражены полость носа, глотка, гортань, пищевод, гениталии, область ануса [7, 9, 42, 56, 73]. У 6 % больных отмечено тяжелое поражение слизистых оболочек с развитием стеноза гортани или синехий конъюнктивы [22].

Высыпания сопровождаются зудом и жжением, интенсивность которых может быть различной — от слабой до выраженной [6]. Вследствие расчесывания пузыри могут вскрываться с образованием эрозий и корок.

Разнообразие клинических проявлений линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза требует дифференциальной диагностики с другими заболеваниями кожи и слизистых оболочек. У детей заболевание следует отличать от буллезного импетиго, многоформной эритемы, простого герпеса и ветряной оспы [6]. У взрослых линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз отличается от буллезного пемфигоида, герпетиформного дерматита, приобретенного буллезного эпидермолиза, токсического эпидермального некролиза [5, 6, 43, 57, 74]. Изредка высыпания линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза могут напоминать узловатое пруриго, кореподобные лекарственные высыпания, крапивницу и дерматофитию [6, 75–79].

Диагностика линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза требует проведения морфологического исследования биоптата кожи из свежего очага поражения и исследование биоптата видимо неповрежденной кожи методом иммунофлуоресценции. Наиболее предпочтительным местом для биопсии кожи считается спина [22]. Биоптаты кожи предплечья обычно не дают положительного результата [56, 80].

При морфологическом исследовании биоптата кожи выявляется субэпидермальный пузырь с преимущественно нейтрофильным инфильтратом в поверхностной части дермы вдоль зоны базальной мембраны, более выраженным в зоне дермоэпидермального соединения [6]. Однако морфологические изменения при линейном IgA-дерматозе могут характеризоваться большим разнообразием. J. Gottlieb и соавт. (2017) при морфологическом исследовании биоптатов кожи у 30 % больных линейным IgA-дерматозом выявили характерные для герпетиформного дерматита Дюринга нейтрофильные микроабсцессы в сосочках дермы, а у 28 % — эозинофильный инфильтрат в дерме, который может наблюдаться при буллезном пемфигоиде [22].

В результате исследования биоптата видимо здоровой кожи методом иммунофлуоресценции у больных выявляются линейные отложения IgA вдоль базальной мембраны в зоне дермоэпидермального соединения [22]. Обнаружение линейных депозитов IgA вдоль базальной мембраны у нашей пациентки позволило установить диагноз «линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз».

Редко вместе с депозитами IgA могут также быть обнаружены, но не преобладать отложения IgG, IgM и C3-компонента комплемента [6, 7, 81–85]. По данным K. Lings и A. Vugum (2015), отложения C3-компонента комплемента обнаружены у 40 % больных с идиопатическим линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом, но не были найдены у больных, у которых заболеванием было ассоциировано с приемом лекарственных средств [6].

У 19 % больных отложения IgA в зоне дермоэпидермального соединения носили смешанный линейно-гра-

нулярный характер, что затрудняет дифференциальную диагностику с герпетиформным дерматитом [22, 57]. В таких случаях для исключения герпетиформного дерматита Дюринга учитывают клинические проявления заболевания, отсутствие симптомов поражения тонкого кишечника [6, 22].

При назначении лечения больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом необходимо учесть возможную связь развития болезни с приемом лекарственных препаратов. В таких случаях необходимо прекратить прием причинно-значимого препарата [6].

Основным лекарственным препаратом для лечения больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом является дапсон, который назначают в виде монотерапии или в комбинации с преднизолоном [6, 7, 10, 23]. Показана эффективность терапии взрослых больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом при назначении дапсона в дозе 50–150 мг в сутки и/или преднизолона 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки. Детям дапсон назначали в дозе 0,5–2 мг/кг массы тела в сутки, преднизолон — в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки [6].

Однако у находившейся под нашим наблюдением пациентки терапия дапсоном не была эффективной. В случае неэффективности или непереносимости монотерапии дапсоном для системной терапии больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом или тяжелого течения заболевания могут быть использованы глюкокортикостероиды, сульфасалазин, метотрексат или иммунодепрессанты по выбору — циклофосфамид, микофенолата мофетил, циклофосфамид, ритуксимаб, азатиоприн, внутривенные иммуноглобулины [1, 5–7, 22, 86, 87]. В случае тяжелого поражения слизистых оболочек сразу начинали терапию циклофосфамидом [22]. У нашей пациентки значительное улучшение было достигнуто после назначения преднизолона перорально в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки.

Для наружной терапии рекомендуются кортикостероидные препараты высокой и очень высокой активности [22]. При развитии рецидива заболевания на фоне терапии дозу назначаемого лекарственного препарата повышают [6].

Считается, что лечение не должно прекращаться до тех пор, пока не будут получены отрицательные результаты иммунофлуоресцентного исследования биоптата кожи из участка, в котором ранее обнаруживали свечение IgA [22, 88].

Отмечено, что в результате лечения клиническая ремиссия была достигнута у 36 % больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом, у 29 % больных на фоне терапии наблюдалось рецидивирующее течение болезни, у 35 % — высыпания сохранялись на всем протяжении лечения [22].

Длительность лечения детей, больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом, до наступления ремиссии составила от 2 до 6 лет, в среднем 3,2 года. Продолжительность терапии взрослых больных составила от 1 месяца до 22 лет, в среднем 4,1 года [6]. T. Chorzeliski и соавт. (1991) отметили развитие клинической ремиссии в среднем через 5,6 года терапии [43].

Продолжительность лечения взрослых больных с идиопатическим линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом составила от 1 до 22 лет (в среднем 6,9 года). Более быстрое наступление ремиссии отмечено у больных линейным IgA-зависимым бул-

лезным дерматозом, ассоциированным с приемом лекарственных средств. В большинстве случаев высыпания у этих больных регрессировали в срок до 5 месяцев после отмены лекарственного препарата, с которым было связано развитие болезни [6].

Показано, что на прогноз заболевания не влияло присутствие IgG-депозитов и особенности локализации иммунных депозитов в зоне дермоэпидермального соединения. Для детей прогноз считается более благоприятным [22]. Отмечено наступление длительной ремиссии у 62 % детей [12].

Таким образом, для диагностики линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза необходимо не толь-

ко морфологическое исследование биоптата кожи из очага поражения, но и исследование биоптата видимо неповрежденной кожи методом прямой иммунофлюоресценции. Это исследование позволяет определить тип патогенных аутоантител, характер и локализацию их отложения в коже. Несмотря на данные литературы об эффективности дапсона в лечении больных линейным IgA-зависимым буллезным дерматозом, у находившейся под нашим наблюдением больной терапия дапсоном была неэффективной, что потребовало отмены этого препарата и назначения системной терапии преднизолоном. Терапевтический эффект был достигнут в результате системной терапии преднизолоном в дозе 50 мг в сутки. ■

Литература/References

- Egan C. A., Zone J. J. Linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol.* 1999;38:818–827.
- Zillikens D., Wever S., Roth A. et al. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol.* 1995;131:957–958.
- Bernard P., Vaillant L., Labeille B. et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol.* 1995;131:48–52.
- Nanda A., Dvorak R., Al-Sabah H., Alsaleh Q. A. Linear IgA bullous disease of childhood: an experience from Kuwait. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:443–447.
- Chaudhari S., Mobini N. Linear IgA Bullous Dermatitis: A rare clinicopathologic entity with an unusual presentation. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8(10):43–46.
- Lings K., Bygum A. Linear IgA bullous dermatosis: a retrospective study of 23 patients in Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:466–471.
- Fortuna G., Marinkovich M. P. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol.* 2012;30:38–50.
- Mintz E. M., Morel K. D. Clinical features, diagnosis, and pathogenesis of chronic bullous disease of childhood. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):459–462.
- Wojnarowska F., Marsden R. A., Bhogal B., Black M. M. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19(5 Pt 1):792–805.
- Kanwar A. J., Sandhu K., Handa S. Chronic bullous dermatosis of childhood in north India. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:610–612.
- Kenani N., Mebazaa A., Denguezli M. et al. Childhood linear IgA bullous dermatosis in Tunisia. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:28–33.
- Khafri M., Khaled A., Karaa A. et al. Linear IgA bullous dermatosis: the more frequent bullous dermatosis of children. *Dermatol Online J.* 2010;16:2.
- Carpenter S., Berg D., Sidhu-Malik N. et al. Vancomycin-associated linear IgA dermatosis. A report of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:45–48.
- Fortuna G., Salas-Alanis J. C., Guidetti E., Marinkovich M. P. A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a real and separate nosological entity? *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):988–994.
- Ho J. C., Ng P. L., Tan S. H., Giam Y. C. Childhood linear IgA bullous disease triggered by amoxicillin-clavulanic acid. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(5):E40–E43.
- Nousari H. C., Costarangos C., Anhalt G. J. Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis. *Ann Intern Med.* 1998;129(6):507–508.
- Navi D., Michael D. J., Fazel N. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Dermatol Online J.* 2006;12(5):12.
- McEvoy M. T., Connolly S. M. Linear IgA dermatosis: association with malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:59–63.
- Van der Waal R. I., van de Scheur M. R., Pas H. H. et al. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with renal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2001;144:870–873.
- Shipman A. R., Reddy H., Wojnarowska F. Association between the subepidermal autoimmune blistering diseases linear IgA disease and the pemphigoid group and inflammatory bowel disease: two case reports and literature review. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37:461–468.
- Mavragani C. P., Asvesti K., Moutsopoulos H. M. Linear IgA dermatosis in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology.* 2013;52:403–404.
- Gottlieb J., Ingen-Housz-Oro S., Alexandre M. et al. Idiopathic linear IgA bullous dermatosis: prognostic factors based on a case-series of 72 adults. *Br J Dermatol.* 2017;177 (1):212–222.
- Horiguchi Y., Ikoma A., Sakai R. et al. Linear IgA dermatosis: report of an infantile case and analysis of 213 cases in Japan. *J Dermatol.* 2008;35 (11):737–743.
- Taniguchi T., Maejima H., Saito N. et al. Case of linear IgA bullous dermatosis-involved ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(9):1284–1285.
- Paige D. G., Leonard J. N., Wojnarowska F. et al. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol.* 1997;136(5):779–782.
- Cooke N., Jenkinson H., Wojnarowska F. et al. Coexistence of psoriasis and linear IgA disease in a patient with recent herpes zoster infection. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(6):643–645.
- Takagi Y., Sawada S., Yamauchi M. et al. Coexistence of psoriasis and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol.* 2000;142(3):513–516.
- Tobon G. J., Toro C. E., Bravo J. C. et al. Linear IgA bullous dermatosis associated with systemic lupus erythematosus: a case report. *Clin Rheumatol.* 2008;27(3):391–393.
- Collier P. M., Wojnarowska F., Welsh K. et al. Adult linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood: the association with human lymphocyte antigens Cw7, B8, DR3 and tumour necrosis factor influences disease expression. *Br J Dermatol.* 1999;141(5):867–875.
- Hendrix J. D., Mangum K. L., Zone J. J., Gammon W. R. Cutaneous IgA deposits in bullous diseases function as ligands to mediate adherence of activated neutrophils. *J Invest Dermatol.* 1990;94(5):667–672.

31. Spiegelberg H. L., Lawrence D. A., Henson P. Cytophilic properties of IgA to human neutrophils. *Adv Exp Med Biol.* 1974;45(0):67–74.
32. Fanger M. W., Shen L., Pugh J., Bernier G.M. Subpopulations of human peripheral granulocytes and monocytes express receptors for IgA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77(6):3640–3644.
33. Fanger M.W., Pugh J., Bernier G.M. The specificity of receptors for IgA on human peripheral polymorphonuclear cells and monocytes. *Cell Immunol.* 1981;60(2):324–334.
34. Fanger M. W., Goldstine S. N., Shen L. Cytofluorographic analysis of receptors for IgA on human polymorphonuclear cells and monocytes and the correlation of receptor expression with phagocytosis. *Mol Immunol.* 1983;20(9):1019–1027.
35. Fanger M. W., Goldstine S. N., Shen L. The properties and role of receptors for IgA on human leukocytes. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;409:552–563.
36. Sibille Y., Delacroix D.L., Merrill W.W. et al. IgA-induced chemokinesis of human polymorphonuclear neutrophils: requirement of their Fc-alpha receptor. *Mol Immunol.* 1987;24(6):551–559.
37. Weisbart R. H., Kacena A., Schuh A., Golde D. W. GM-CSF induces human neutrophil IgA-mediated phagocytosis by an IgA Fc receptor activation mechanism. *Nature.* 1988;332(6165):647–648.
38. Egan C. A., Martineau M. R., Taylor T. B. et al. IgA antibodies recognizing LABD97 are predominantly IgA1 subclass. *Acta Derm Venereol.* 1999;79(5):343–346.
39. Zone J. J., Taylor T. B., Kadunce D. P., Meyer L. J. Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest.* 1990;85:812–820.
40. Zone J. J., Taylor T. B., Meyer L. J., Petersen M. J. The 97 kDa linear IgA bullous disease antigen is identical to a portion of the extracellular domain of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen, BPAG2. *J Invest Dermatol.* 1998;110:207–210.
41. Marinkovich M. P., Taylor T. B., Keene D. R. et al. LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells. *J Invest Dermatol.* 1996;106:734–738.
42. Guide S. V., Marinkovich K. D. Linear IgA bullous dermatosis. *Clin Dermatol.* 2001;19(6):719–727.
43. Chorzelski T. P., Jablonska S., Maciejowska E. Linear IgA bullous dermatosis of adults. *Clin Dermatol.* 1991;9(3):383–392.
44. Zillikens D. BP180 as the common autoantigen in blistering diseases with different clinical phenotypes. *Keio J Med.* 2002;51:21–28.
45. Hirako Y., Nishizawa Y., Sitaru C. et al. The 97-kDa (LABD97) and 120-kDa (LAD-1) fragments of bullous pemphigoid antigen 180/type XVII collagen have different N-termini. *J Invest Dermatol.* 2003;121:1554–1556.
46. Zhou S., Ferguson D. J., Allen J., Wojnarowska F. The localization of target antigens and autoantibodies in linear IgA disease is variable: correlation of immunogold electron microscopy and immunoblotting. *Br J Dermatol.* 1998;139:591–597.
47. Darling T. N., Cardenas A. A., Beard J. S. et al. A child with antibodies targeting both linear IgA bullous dermatosis and bullous pemphigoid antigens. *Arch Dermatol.* 1995;131:1438–1442.
48. Ghohestani R. F., Nicolas J. F., Kanitakis J., Claudy A. Linear IgA bullous dermatosis with IgA antibodies exclusively directed against the 180- or 230-kDa epidermal antigens. *J Invest Dermatol.* 1997;108:854–858.
49. Tsuchisaka A., Ohara K., Ishii N. et al. Type VII collagen is the major autoantigen for sublamina densa-type linear IgA bullous dermatosis. *J Invest Dermatol.* 2015;135:626–629.
50. Li X., Tsuchisaka A., Qian H. et al. Linear IgA/IgG bullous dermatosis reacts with multiple laminins and integrins. *Eur J Dermatol.* 2015;25:418–423.
51. Seta V., Aucouturier F., Bonnefoy J. et al. Comparison of 3 type VII collagen (C7) assays for serologic diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita (EBA). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1166–1172.
52. Zillikens D., Herzele K., Georgi M. et al. Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol.* 1999;113:947–953.
53. Allen J., Wojnarowska F. Linear IgA disease: the IgA and IgG response to the epidermal antigens demonstrates that intermolecular epitope spreading is associated with IgA rather than IgG antibodies, and is more common in adults. *Br J Dermatol.* 2003;149:977–985.
54. Lally A., Chamberlain A., Allen J. et al. Dermal-binding linear IgA disease: an uncommon subset of a rare immunobullous disease. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:493–498.
55. Sakaguchi M., Bito T., Oda Y. et al. Three cases of linear IgA/IgG bullous dermatosis showing IgA and IgG reactivity with multiple antigens, particularly laminin-332. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1308–1313.
56. Venning V. A. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Dermatol Clin.* 2011;29:453–458.
57. Leonard J. N., Haffenden G. P., Ring N. P. et al. Linear IgA disease in adults. *Br J Dermatol.* 1982;107:301–316.
58. Yaoita H., Katz S. I. Immunoelectron microscopic localization of IgA in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* 1976;67:502–506.
59. Pehamberger H., Konrad K., Stingl G., Holubar K. Immunoelectron microscopy of linear dermatitis herpetiformis: report of a case. *Acta Derm Venereol.* 1977;57:462–465.
60. Dabrowski J., Chorzelski T. P., Jabłońska S. et al. The ultrastructural localization of IgA deposits in chronic bullous disease of childhood (CBDC). *J Invest Dermatol.* 1979;72:291–295.
61. Dabrowski J., Chorzelski T., Jabłońska S. et al. Immunoelectron microscopic studies in IgA linear dermatosis. *Arch Dermatol Res.* 1979;265:289–298.
62. Rantala I., Hietanen J., Soidinmäki H., Reunala T. Immunoelectron microscopic findings in oral mucosa of patients with dermatitis herpetiformis and linear IgA disease. *Scand J Dent Res.* 1985;93:243–248.
63. Bhogal B., Wojnarowska F., Marsden R.A. et al. Linear IgA bullous dermatosis of adults and children: an immunoelectron microscopic study. *Br J Dermatol.* 1987;117:289–296.
64. Prost C., De Leca A.C., Combemale P. et al. Diagnosis of adult linear IgA dermatosis by immunoelectron microscopy in 16 patients with linear IgA deposits. *J Invest Dermatol.* 1989;92:39–45.
65. Zambruno G., Manca V., Kanitakis J. et al. Linear IgA bullous dermatosis with autoantibodies to a 290 kD antigen of anchoring fibrils. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:884–888.
66. Chan L.S., Traczyk T., Taylor T.B. et al. Linear IgA bullous dermatosis. Characterization of a subset of patients with concurrent IgA and IgG anti-basement membrane autoantibodies. *Arch Dermatol.* 1995;131:1432–1437.
67. Kárpáti S., Stolz W., Meurer M. et al. Ultrastructural immunogold studies in two cases of linear IgA dermatosis. Are there two distinct types of this disease? *Br J Dermatol.* 1992;127:112–118.
68. Cauza K., Hinterhuber G., Sterniczyk B. et al. Unusual clinical manifestation of linear IgA dermatosis: a report of two cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:S112–117.
69. Yamasaki Y., Hashimoto T., Nishikawa T. Dermatitis herpetiformis with linear IgA deposition: ultrastructural localization of in vivo bound IgA. *Acta Derm Venereol.* 1982;62:401–405.
70. Collier P. M., Kelly S. E., Wojnarowska F. Linear IgA disease and pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(3):407–411.
71. Sobjanek M., Sokolowska-Wojdylo M., Sztaba-Kania M. et al. Clinical and immunopathological heterogeneity of 22 cases of linear IgA bullous dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1131.
72. Jabłońska S., Chorzelski T. P., Rosinska D., Maciejowska E. Linear IgA bullous dermatosis of childhood (chronic bullous dermatosis of childhood). *Clin Dermatol.* 1991;9:393–401.
73. Gluth M. B., Witman P. M., Thompson D. M. Upper aerodigestive tract complications in a neonate with linear IgA bullous dermatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(7):965–970.

74. Chanal J., Ingen-Housz-Oro S., Ortonne N. et al. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol.* 2013;169:1041–1048.
75. Torchia D., Caproni M., Del Bianco E. et al. Linear IgA disease presenting as prurigo nodularis. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):479–480.
76. Waldman M. A., Black D. R., Callen J. P. Vancomycin-induced linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(6):633–636.
77. Billet S. E., Kortuem K. R., Gibson L. E. et al. A morbilliform variant of vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis. *Arch Dermatol.* 2008;144(6):774–778.
78. Armstrong A. W., Fazeli A., Yeh S. W. et al. Vancomycin-induced linear IgA disease manifesting as bullous erythema multiforme. *J Cutan Pathol.* 2004;31(5):393–397.
79. Khan I., Hughes R., Curran S. et al. Drug-associated linear IgA disease mimicking toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(6):715–717.
80. Collier P. M., Wojnarowska F., Millard P. R. Variation in the deposition of the antibodies at different anatomical sites in linear IgA disease of adults and chronic bullous disease of childhood. *Br J Dermatol.* 1992;127(5):482–484.
81. Kersting E., Goebeler M., Hamm H. et al. Subepidermal blasenbildende Autoimmundermatose mit linearen Ablagerungen von IgA und IgG. *Hautarzt.* 2000;51:340–344.
82. Watanabe M., Tsunoda T., Tagami H. A subepidermal blistering dermatosis associated with coexistent IgG and IgA anti-dermal basement membrane zone antibodies; demonstration of IgG antibodies reactive against a 200-kDa dermal antigen. *Eur J Dermatol.* 2002;12:603–606.
83. Shimizu S., Natsuga K., Shinkuma S. et al. Localized linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:621–624.
84. Kakugawa T., Tomimura S., Hayashi T. et al. Interstitial pneumonia associated with linear immunoglobulin A/immunoglobulin G bullous dermatosis. *Respiration.* 2013;86:347–351.
85. Kromminga A., Scheckenbach C., Georgi M. et al. Patients with bullous pemphigoid and linear IgA disease show a dual IgA and IgG autoimmune response to BP180. *J Autoimmun.* 2000;15:293–300.
86. Sandoval M., Farias M.M., Gonzalez S. Linear IgA bullous dermatosis: report of five cases in Chile. *Int J Dermatol.* 2012;51:1303–1306.
87. Ingen-Housz-Oro S., Bernard P., Bedane C. et al. Linear IgA dermatosis. Guidelines for the diagnosis and treatment. *Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie.* 2011;138(3):267–270.
88. Franzke C.-W., Tasanen K., Schäcke H. et al. Transmembrane collagen XVII, an epithelial adhesion protein, is shed from the cell surface by ADAMs. *EMBO J.* 2002;21:5026–5035.

Информация об авторах

Людмила Федоровна Знаменская — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Вадим Викторович Чикин* — д.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: platonova1105@gmail.com

Мария Андреевна Нефедова — младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Ludmila F. Znamenskaya — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Dermatology, State Scientific Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Vadim V. Chikin* — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Dermatology, State Scientific Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: platonova1105@gmail.com

Maria A. Nefedova — Junior Researcher, Department of Dermatology, State Scientific Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-52-59>

Клинический случай опухоли из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток

Милихина Е. Н.¹, Чермных Т. В.¹, Кошкин С. В.^{2*}, Максимов О. Д.³

¹ ФГКУЗ «4 Военный госпиталь войск Национальной гвардии Российской Федерации»

610044, Российская Федерация, г. Киров, ул. Луганская, д. 57

² Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

610027, Российская Федерация, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

³ Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови

Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации

610027, Российская Федерация, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72

Поводом для написания данной статьи явились сложности в дифференциальной диагностике поражения кожи у пациента 40 лет, с предварительным диагнозом Т-клеточной лимфомы. При проведении обследования, включающего гистологический, иммуноморфологический, иммуногистохимический методы, выявлены маркеры различных клеточных линий (Т-, В-, миелоидной). Данная особенность характерна для лимфом из плазмоцитоидных дендритных клеток (ПДК), новой нозологической единицы. В классификации ВОЗ (2001 г.) опухоли с подобным фенотипом входили в раздел лимфом из естественных киллерных клеток (НК-бластных лимфом). Описанный нами клинический случай иллюстрирует необходимость комплексного подхода в диагностике лимфом, что дает возможность своевременного назначения адекватной терапии.

Ключевые слова: Т-лимфома, лимфома из плазмоцитоидных дендритных клеток, иммуноморфология, иммуногистохимия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Милихина Е. Н., Чермных Т. В., Кошкин С. В., Максимов О. Д. Клинический случай опухоли из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):52–59. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-52-59>

Clinical case of a blast plasmacytoid dendritic cell tumor

Elena N. Milikhina¹, Tatyana V. Chermnykh¹, Sergey V. Koshkin^{2,*}, Oleg D. Maximov³

¹ 4 Military Hospital of the National Guard of the Russian Federation
Luganskaya str., 57, Kirov, 610044, Russian Federation

² Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Karla Marksa str., 112, Kirov, 610027, Russian Federation

³ Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation
Krasnoarmeyskaya str., 72, Kirov, 610027, Russian Federation

The reason for writing this article was the difficulty in the differential diagnosis of skin lesions in a patient of 40 years, with a preliminary diagnosis of T-cell lymphoma. During the examination, including histological, immunomorphological, immunohistochemical methods, markers of various cell lines (T, B, myeloid) were detected. This feature is characteristic of lymphomas from plasmacytoid dendritic cells (MAC), a new nosological unit. In the WHO classification (2001), tumors with a similar phenotype were included in the lymphoma section of natural killer cells (NK-blast lymphomas). The clinical case described by us illustrates the need for an integrated approach in the diagnosis of lymphomas, which makes it possible to promptly assign adequate therapy.

Keywords: T-lymphoma, plasmacytoid dendritic cell lymphoma, immunomorphology, immunohistochemistry

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Milikhina E. N., Chermnykh T. V., Koshkin S. V., Maximov O. D. Clinical case of a blast plasmacytoid dendritic cell tumor. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(6):52–59. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-52-59>

Практически все опухоли лимфатической системы на разных этапах своего развития, но чаще в терминальной фазе, могут сопровождаться опухолевой инфильтрацией кожи [1]. Причина возникновения лимфом остается неизвестной. Среди факторов риска традиционно рассматриваются такие общие для всех неопластических заболеваний факторы, как ионизирующая радиация, химические канцерогены, неблагоприятные условия окружающей среды (канцерогенное действие УФ-лучей) [2]. В ряде случаев развития лимфом прослеживается взаимосвязь между воздействием вируса Т-клеточного лейкоза/лимфомы человека, Эпштейна — Барр, ВИЧ [3]. Среди лимфатических опухолей, при которых кожные поражения являются единственным или ведущим проявлением болезни выделяются следующие: к Т-клеточным лимфомам относятся различные формы грибовидного микоза и его генерализованная форма — синдром Сезари, кожная форма анапластической крупноклеточной лимфомы, лимфоматоидный папулез, паникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки, периферические Т-клеточные лимфомы с преимущественно кожным поражением; к В-клеточным лимфомам можно отнести кожный вариант фолликулярной лимфомы, лимфому маргинальной зоны с поражением кожи и диффузную В-крупноклеточную лимфому. Появление инфильтрации кожи возможно в терминальной фазе острых миелоидных и лимфобластных лейкозов (так называемые лейкемиды), в фазе бластного криза хронического миелолейкоза; различные варианты гистиоцитозов, мастоцитоза могут сопровождаться поражением кожи [1, 4]. Основными моментами, определяющими клинические черты заболевания и прогноз, являются стадия дифференцировки клеток, из которых состоит опухоль, и характер роста опухоли.

С клинической точки зрения наибольший интерес представляют те гематологические заболевания, при которых уже в дебюте заболевания кожные проявления являются единственным или ведущим проявлением болезни. Диагностика этих заболеваний достаточно сложна и требует дифференциальной диагностики от ряда неопухолевых заболеваний кожи, таких как псевдолимфомы кожи, псориаз, параспориоз, волчанка, различные формы дерматитов и др. В большинстве случаев максимально ранняя верификация диагноза и своевременно начатая терапия позволяют эффективно контролировать течение болезни и способствовать достижению полной ремиссии у данной категории пациентов. Наиболее информативным методом диагностики лимфом традиционно считается гистологическое исследование. Однако необходимость проводить повторные гистологические исследования достаточно часта, так как даже критерии, расцениваемые врачами как достоверные (клетки Сезари, эпидермотропизм, микроабсцессы Потрие — образование небольших гнезд лимфоцитов и гистиоцитов в эпидермисе), описаны при ряде воспалительных дерматозов. Псевдолимфомы клинически и гистологически часто сходны с лимфомами кожи. Существенно облегчил диагностику и определение стадии лимфомы метод молекулярно-генетического исследования, который позволяет обнаружить нарушения перестройки цепи Т-клеточных рецепторов лимфоцитов в коже и периферической крови. Современным методом, благодаря которому можно определить гисто-

генез, степень пролиферативной активности и анаплазии опухолевых клеток, уточнить прогноз и назначить эффективную селективную терапию, является иммуногистохимическая диагностика [5]. Лечение онкогематологических заболеваний помимо традиционной химиотерапии включает использование моноклональных антител, различных иммуномодулирующих агентов, а также применение лекарственных средств, влияющих на геном опухолевых клеток (ингибиторы тирозинкиназ, сигнальных путей и т. д.). В настоящее время прослеживается тенденция в разработке эффективных способов терапии для каждого конкретного заболевания.

Далее мы приводим пример еще одного онкогематологического заболевания — опухоли из бластных плазматоидных дендритных клеток (ОБПДК). Данная опухоль уже в дебюте болезни характеризуется различными вариантами прогрессирующего поражения кожи, затем по мере развития заболевания в процесс вовлекаются костный мозг, лимфатические узлы, возникает лейкемизация процесса, и заболевание принимает черты острого лейкоза. Опухоль чрезвычайно редка, составляет примерно 0,5 % от всей онкогематологической патологии. Для нее не выявлены этнические и расовые предпочтения. Мужчины в среднем в три раза болеют чаще женщин. Средний возраст развития заболевания 60–67 лет, тем не менее ОБПДК может встречаться в различных возрастных группах, включая детей [1]. Поражение кожи может быть солитарными и множественным, проявляться в виде узлов и бляшек розово-фиолетового или багрового цвета, а также напоминать кожные кровоизлияния. При солитарных поражениях в процесс чаще вовлекаются шея и нижние конечности, размеры очагов достигают 10 см в диаметре. Множественные очаги могут локализоваться на самых различных участках тела. Гистологическая картина пораженной кожи характеризуется диффузным ростом в дерме бластных клеток среднего размера со скудной цитоплазмой, преимущественно с неправильной формой ядра, тонкодисперсной структурой хроматина, наличием нескольких ядрышек. Опухоль распространяется на подкожную жировую клетчатку, эпидермис и придатки кожи в патологический процесс обычно не вовлечены. В этой опухоли, которая характеризуется кожным и костномозговым тропизмом, пролиферирующие клетки являются непосредственными предшественниками плазматоидных дендритных клеток CD4(+), CD56(+). Диагностика может быть легко выполнена с помощью иммуногистохимии, с использованием панели плазматоидных маркеров дендритных клеток [6, 7].

Имуногистохимическое исследование выявляет на этих клетках маркеры CD4, CD43, CD45RA, CD56, CD123, CD303, TCL1. Кроме того, опухолевые клетки могут экспрессировать антигены CD7, CD33, иногда CD2, CD36, CD38. Имеет место положительная реакция с TdT (в 30 % случаев), причем CD34 и CD117 всегда негативны. Антиген CD68, обнаруживаемый на плазматоидных дендритных клетках в норме, при ОБПДК встречается только в 50 %. Granzym B, perforin и TAl1 при ОБПДК не встречаются, хотя они обычно выявляются на нормальных плазматоидных дендритных клетках. Индекс пролиферации (Ki-67) при этом заболевании составляет от 20 до 80 % [1, 2, 8]. Трудность диагностики данного заболевания заключается в определении при иммунофенотипировании маркеров раз-

личных клеточных линий. Так, маркеры CD2, CD7, CD4 относятся в Т-клеточной популяции, CD56 — к натуральным киллерам, CD68 — к моноцитарной, а CD33 — к миелоидной линии дифференцировки. Поскольку гематологические новообразования, такие как ОБПДК, AML, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип и зрелые Т-лимфомы с вовлечением или без участия кожи, могут экспрессировать CD56⁺ с CD4⁺ или без него, диагноз ОБПДК следует учитывать только после полного исследования маркеров плазмцитиоидных дендритных клеток, гарантируя отсутствие экспрессии миелоидных или моноцитарных маркеров на бласте [9]. Заболевание характеризуется агрессивным течением, средняя продолжительность жизни обычно составляет 10–19 месяцев. Ввиду редкости и трудности диагностики данной патологии ее терапия до конца не разработана. Предпринимаются попытки лечения пациентов по протоколам острых лимфобластных и острых миелоидных лейкозов. В случае достижения ремиссии заболевания у 90 % пациентов, как правило, возникают ранние, рефрактерные к терапии, рецидивы. Продолжительные ремиссии случаются в редких случаях, обычно у пациентов, которые получали лечение по протоколам острых лейкозов с последующей трансплантацией костного мозга в первой полной ремиссии заболевания [1, 10].

Приводим клиническое наблюдение пациента. Больной Б., 1977 г. р., поступил в инфекционное и кожное отделение ФКУЗ «4 военный госпиталь ВНГ РФ» 23.09.2015. Считает себя больным с января 2015 года, когда впервые отметил появление пятен, узелков розово-синюшного цвета на коже спины. В дальнейшем высыпания появились на коже волосистой части головы, лица, шеи, туловища, верхних конечностей. По этому поводу впервые обратился 01.06.2015 к дерматологу ФКУЗ «МСЧ МВД России по Кировской области», с предварительным диагнозом «лимфома?» рекомендовано стационарное обследование и лечение. При поступлении в отделение патологический кожный процесс распространенный, асимметричный, локализуется на коже головы, шеи, туловища, верхних конечностей.

Характеризуется резко ограниченными, несколько возвышающимися плоскими инфильтративными бляшками с грубой шагреновой поверхностью, размерами от 3 до 10 см. Бляшки отличаются насыщенным темно-красным или синюшным цветом с буроватым оттенком, плотнотэластической консистенции, безболезненные при пальпации (рис. 1–5). Ногтевые пластинки не изменены. Дермографизм смешанный. Периферические лимфоузлы не увеличены.

29.09.2015 консультирован гематологом Кировского НИИ гематологии, с диагнозом: неходжкинская лимфома кожи неуточненного типа. Рекомендовано проведение биопсии и гистологического исследования



Рис. 2. Безболезненные бляшки плотнотэластической консистенции темно-красного или синюшного цвета с буроватым оттенком
Fig. 2. Painless dense elastic dark-red or bluish-coloured plaques with a brownish tint



Рис. 1. Безболезненные бляшки плотнотэластической консистенции темно-красного или синюшного цвета с буроватым оттенком
Fig. 1. Painless dense elastic dark-red or bluish-coloured plaques with a brownish tint



Рис. 3. Безболезненные бляшки плотнотэластической консистенции темно-красного или синюшного цвета с буроватым оттенком
Fig. 3. Painless dense elastic dark-red or bluish-coloured plaques with a brownish tint



Рис. 4. Безболезненные бляшки плотнотэластической консистенции темно-красного или синюшного цвета с буроватым оттенком
Fig. 4. Painless dense elastic dark-red or bluish-coloured plaques with a brownish tint



Рис. 5. Безболезненные бляшки плотнотэластической консистенции темно-красного или синюшного цвета с буроватым оттенком
Fig. 5. Painless dense elastic dark-red or bluish-coloured plaques with a brownish tint

объемного образования, в связи с чем 01.10.2015 был переведен в стационар Кировского областного клинического онкодиспансера. По данным рентгенографии грудной клетки, ФГДС, ультразвукового исследования брюшной полости и почек признаков опухолевого поражения этих органов не обнаружено. Пациенту выполнена биопсия опухолевого образования на коже, гистологическое заключение — лимфосаркома, IIIb стадия с поражением кожных покровов, II клиническая группа.

Дальнейшее лечение пациент с 26.10.2017 проходил в ФГБУН «КНИИГиПФК ФМБА России». Результаты специальных исследований следующие.

Анализ крови общий от 27.10.2015: Гб. — 160 г/л, Эр. — $5,4 \times 10^{12}/л$, Л. — $7,56 \times 10^9/л$, СОЭ — 2–5 мм/час, тромбоциты — $222 \times 10^9/л$, метамиелоциты нейтр. — 1, палочкоядерн. нейтр. — 1, сегментоядерн. нейтр. — 64, сегментоядерн. баз. — 2, лимфоциты — 26, моноциты — 6; общий белок — 77 г/л, альбумины — 64 %, глобулины — 36%, индекс альбумин/глобулин — 1,77, альфа 1–5 %, альфа-2 — 7 %, бета — 12 %, гамма — 12 %. Биохимический анализ крови от 27.10.2015: креатинин — 89 мкмоль/л, билирубин общий — 7,2 мкмоль/л, мочевая кислота — 427 мкмоль/л, мочевина — 3,7 ммоль/л, АСТ/АЛТ — 18/15 Ед/л, глюкоза — 5,8 ммоль/л, ЛДГ — 160 ед/л, ТТГ — 1,87 мМЕД/мл. Анализ крови на РВ от 25.09.2015 № 1120: реакция отрицательная. Анализ крови на антитела/антиген к ВИЧ, HBsAg, анти-HCV от 28.09.15: не обнаружены. Анализ мочи общий от 25.09.2015: УВ — 1014, белок — 0,309 г/л, глюкоза — 95,8 ммоль/л, Л. — 3–5 в п/зр., Эр. неизм. — 1–2 в п/зр, кетоновые тела — отр.

УЗИ органов брюшной полости от 25.09.2015, заключение: диффузные изменения поджелудочной железы. ФГДС № 194 от 30.09.2015, заключение: органической патологии не выявлено. Рентгенография ОГК № 2510 от 24.09.2015: патологии не выявлено. Компьютерная томография от 27.10.2015: легочная ткань воздушна, очаговых изменений нет. В средостении объемных очагов не выявлено. КТ: признаков объемного образования органов брюшной полости и забрюшинного пространства нет. Множественные объемные об-

разования на передней брюшной стенке. Миелограмма от 28.10.2015: препарат костного мозга полиморфный. Нейтрофильный росток представлен всеми формами созревания. Наблюдается повышенное количество лимфоидных элементов: 25 % (3,2 % лимфобласты, 2 % пролимфоциты). Миелограмма от 11.11.2015: препарат пониженной клеточности. Представлены все ростки кроветворения, все формы созревания. Увеличено содержание лимфоидных элементов, среди которых зрелые клетки составляют 17,8 %, пролимфоциты — 1,4 %, лимфоциты — 2 %, мегакариоциты — единичные. Реанжировки Tsg генов не выявлено.

Результат фенотипирования от 11.11.2015: среди лимфоидных элементов костного мозга несколько расширена популяция зрелых Т-лимфоцитов без признаков иммунофенотипических aberrаций ($CD3^+CD4^+CD8^+CD2^+CD5^+CD7^+$). Выраженные признаки поражения костного мозга клетками лимфомы не выявлены. Выполнен пересмотр тканевого биоптата и проведено иммуногистохимическое исследование 30.10.2015: структура кожи частично стерта за счет диффузной мономорфной инфильтрации преимущественно глубоких слоев blastными клетками с ядрами средних размеров, округлой и неправильной формы, мелкодисперсным хроматином с нечеткими ядрышками, скудной цитоплазмой. Эпидермис истончен. Отмечается прорастание опухолевого субстрата в окружающие ткани, участки фиброза. В опухолевых клетках выявляются ядерные реакции с TdT⁺, TCL1⁺. В этих же клетках отмечаются положительные реакции CD56⁺, CD45RA⁺, CD43⁺, BCL2⁺, HLA-DR⁺. В-лимфоциты (CD20, PAX5, BOB1) и Т-лимфоциты (CD3, CD2, CD4, CD8, CD7) в небольшом количестве расположены дискретно по всему срезу. Доля Ki67 (маркер пролиферации) в опухолевых клетках составляет 70 %. Реакции с CD30, CD33, ALK1, CD1a, CD23, CD10, GrB, CD11c, CD14, CD68, CD123, MPO, S100, CD163, лизоцим — в опухолевых клетках отрицательные. Заключение: гистологическая и клиническая картина опухолевого образования кожи наиболее соответствует опухоли из blastоидных плазматоидных дендритных клеток. Трепанобиопсия от

11.11.2015: данных за поражение костного мозга клетками лимфомы не выявлено.

Хочется отметить, что пациенту дважды (28.10.2015 и 11.11.2015) выполнялось исследование миелограммы, где было выявлено повышенное количество лимфобластов (3,2 и 2 % соответственно), морфологически не отличимых от опухолевых клеток при ОБПДК. Однако данные трепанобиопсии задней ости подвздошной кости от 11.11.2015 не установили инфильтрацию костного мозга опухолевыми клетками, что в принципе полностью не исключает начальное поражение костного мозга, которое в соответствии с данными литературы в дебюте заболевания бывает незначительным.

С 19.11.2015 пациенту начата терапия, разработанная для лечения острых лимфобластных лейкозов по протоколу ОЛЛ 2009 года. Данный протокол рассчитан приблизительно на два с половиной года непрерывной химиотерапии несколькими цитостатическими препа-

ратами и включает индукционную, консолидирующую и поддерживающую терапию. На фоне проведенного лечения отмечался регресс кожных высыпаний — уплотнение элементов с остаточными явлениями в виде пигментации (рис. 6–8). По окончании лечения патологический кожный процесс был представлен очагами поствоспалительной гиперпигментации на местах разрешившихся элементов в виде пятен округлой формы с четкими границами, размерами от 1 до 5 см (рис. 9–12). Пациент закончил терапию в декабре 2017 года, у него в настоящее время сохраняется полная ремиссия заболевания. Тем не менее, учитывая неблагоприятный прогноз заболевания и высокую вероятность развития рецидива, для больного рассматривается вариант выполнения аллогенной трансплантации костного мозга от неродственного донора.

Разнообразие клинико-морфологических форм лимфом кожи и сходство их ранних клинических



Рис. 6. Регресс высыпаний на фоне лечения — уплощение элементов, гиперпигментация
Fig. 6. Regression of rashes during treatment — flattening of elements, hyperpigmentation



Рис. 8. Регресс высыпаний на фоне лечения — уплощение элементов, гиперпигментация
Fig. 8. Regression of rashes during treatment — flattening of elements, hyperpigmentation



Рис. 7. Регресс высыпаний на фоне лечения — уплощение элементов, гиперпигментация
Fig. 7. Regression of rashes during treatment — flattening of elements, hyperpigmentation

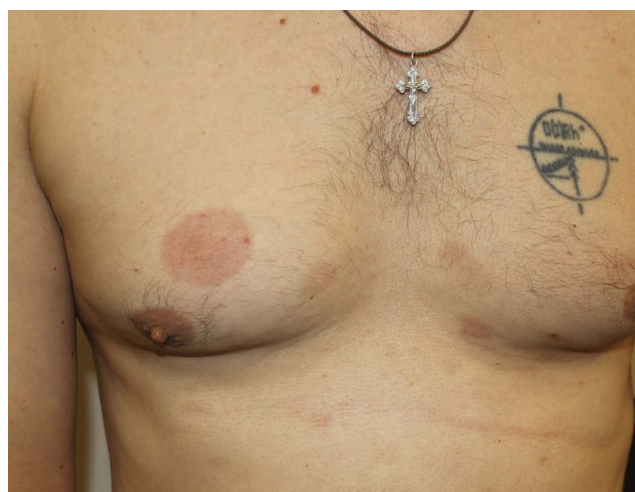


Рис. 9. Поствоспалительная гиперпигментация в местах разрешившихся элементов сыпи
Fig. 9. Post-inflammatory hyperpigmentation in the areas of resolved rash elements



Рис. 10. Поствоспалительная гиперпигментация в местах разрешившихся элементов сыпи
 Fig. 10. Post-inflammatory hyperpigmentation in the areas of resolved rash elements

проявлений с хроническими доброкачественными дерматозами (псориаз, парапсориаз, экзема, атопический дерматит и др.) существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания. Ошибочный диагноз приводит к назначению неэффективной терапии: нерациональной наружной терапии, физиотерапевтических процедур (УФО, УВЧ, лечебных ванн и грязей). Однако и ошибочно выставленный диагноз в пользу лимфомы может привести к неадекватному агрессивному химиотерапевтическому лечению, в то время как исключение провоцирующего фактора при псевдолимфоме приводит к полному регрессу клинических проявлений. Таким образом, клиницисту при подозрении на лимфо-пролиферативное заболевание необходимо помнить, что CD4⁺/CD56⁺-гематологические злокачественные опухоли могут быть ОБГДК. Такой пациент нуждается в проведении современных методов исследования: проточной цитометрии для миелоидных/ моноцитарных маркеров, иммуногистохимическом исследовании для высокоспецифических плазмацитоидных дендритных



Рис. 11. Поствоспалительная гиперпигментация в местах разрешившихся элементов сыпи
 Fig. 11. Post-inflammatory hyperpigmentation in the areas of resolved rash elements



Рис. 12. Поствоспалительная гиперпигментация в местах разрешившихся элементов сыпи
 Fig. 12. Post-inflammatory hyperpigmentation in the areas of resolved rash elements

клеточно-ассоциированных антигенов для установления точного диагноза и определения тактики эффективного лечения. ■

Литература/References

1. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L., Jaffe E. S., Pileri S. A., Stein H. et al. (eds) WHO classification of tumor of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed., revised. 2017.
2. Burg G., Kempf W., Cozzio A., Feit J., Willemze R., Jaffe E. et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol.* 2005;32(10):647–674.
3. Галил-Оглы Г. А., Молочков В. А., Сергеев Ю. В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех, 2005. С. 481–634. [Galil-Oglyi G. A., Molochkov V. A., Sergeev Yu. V. *Dermatooncology.* Moscow: Meditsina dlya vseeh, 2005. P. 481–634. (In Russ.)]
4. Молочков А. В., Ковригина А. М., Кильдюшевский А. В., Караулов А. В. Лимфома кожи. М.: БИНОМ, 2012. 184 с. [Molochkov A. V., Kovrigina A. M., Kildyushevskiy A. V., Karaulov A. V. *Cutaneous lymphoma.* Moscow: BINOM, 2012. 184 p. (In Russ.)]
5. Kempf W. CD30 lymphoproliferative disorders: histopathology, differential diagnosis, new variants and simulators. *J Cutan Pathol.* 2006;33(Suppl. 1):58–70.
6. Facchetti F., Cigognetti M., Fisogni S., Rossi G., Lonardi S., Vermi W. Neoplasms derived from plasmacytoid dendritic cells. *Mod Pathol.* 2016;29(2):98–111.
7. Cui X. B., Jin J., Pang X. L., Li S., Liu C. X., Li T. T. et al. A case of blasticplasmacytoid dendritic cell neoplasm with ecchymotic lesions on the whole body. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(7):4391–4399.
8. Глузман Г. Ф. Диагностическая онкогематология. Киев: ДИА 2011. 256 с. [Gluzman D. F. *Diagnosticalonkoematology.* Kiev: DIA, 2011. 256 p. (In Russ.)]
9. Lee M., Kim I.-S., Lee J. N., Park S. H., Kim H.-H., Chang Ch. L. et al. Acute Myeloid Leukemia with MLL Rearrangement and CD4⁺/CD56⁺ Expression can be Misdiagnosed as Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: Two Case Reports. *Ann Lab Med.* 2016;36(5):494–497.
10. Laribi K., Denizon N., Besançon A., Farhi J., Lemaire P., Sandrini J. et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: From Origin of the Cell to Targeted Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(8):1357–1367.

Информация об авторах

Елена Николаевна Милихина — врач-дерматовенеролог, ФГКУЗ «4 Военный госпиталь войск Национальной гвардии Российской Федерации»

Татьяна Валентиновна Черных — врач-дерматовенеролог, ФГКУЗ «4 Военный госпиталь войск Национальной гвардии Российской Федерации»

Сергей Владимирович Кошкин* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

Олег Дмитриевич Максимов — врач-гематолог Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации

Information about the authors

Elena N. Milikhina — Dermatovenerologist, 4 Military Hospital of the National Guard of the Russian Federation

Tatyana V. Chermnykh — Dermatovenerologist, 4 Military Hospital of the National Guard of the Russian Federation

Sergei V. Koshkin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

Oleg D. Maksimov — Hematologist, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-60-66>

Терапия акне у детей подросткового возраста

Перламуртов Ю. Н., Ольховская К. Б., Ляпон А. О.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Современные знания патогенеза акне определяют необходимость раннего применения препаратов с противовоспалительной активностью.

Цель исследования: определение эффективности монотерапии с использованием крема Адаклин при лечении акне у детей подросткового возраста.

Материалы и методы. Всем подросткам с течением акне легкой и средней степени тяжести проводилось обследование с определением дерматологического индекса акне (ДИА), определение уровня продукции сальных желез, тестирование родителей пациентов. Была проведена монотерапия с использованием крема Адаклин.

Результаты исследования. Под наблюдением находилось 60 больных с акне. Формирование клинической ремиссии было зарегистрировано у 78,33 % подростков. Была отмечена хорошая переносимость терапии и высокий уровень комплаентности.

Заключение: констатирована высокая эффективность и переносимость терапии при использовании крема Адаклин у подростков с акне.

Ключевые слова: **дети подросткового возраста, акне, тяжесть течения, крем Адаклин, эффективность**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Перламуртов Ю. Н., Ольховская К. Б., Ляпон А. О. Терапия акне у детей подросткового возраста. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):60–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-60-66>

Acne therapy in adolescent children

Yuri N. Perlamutrov, Kira B. Olkhovskaia^{*}, Alexandra O. Lyapon

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation
Delegatskaya str., 20, bldg 1, Moscow, 127473, Russian Federation

Current knowledge of the pathogenesis of acne determines the need for early use of drugs with anti-inflammatory activity.

Aim: to determine the effectiveness of monotherapy using Adaklin cream in the treatment of acne in adolescent children.

Material and methods. All adolescents with acne of light and moderate severity were examined to determine the dermatological index of acne (DIA), determine the level of production of sebaceous glands, testing the parents of patients. Monotherapy was performed using Adaklin cream.

Results. 60 patients with acne were under observation. Formation of clinical remission was registered in 78.33 % of adolescents. A good tolerability of the therapy and a high level of compliance were noted.

Conclusion: the high efficacy and tolerability of therapy with the use of Adaklin cream in adolescents with acne was stated.

Keywords: **adolescent children, acne, severity, Adaklin cream, effectiveness**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Perlamutrov Y. N., Olkhovskaia K. B., Lyapon A. O. Acne therapy in adolescent children. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(6):60–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-60-66>

■ Актуальность

Акне — распространенное полиморфное воспалительное заболевание сальных желез, развитие которого характерно для 95 % подростков мужского и 85 % женского пола [1–3]. Психосоциальные отклонения при данном заболевании наиболее выражены в возрасте от 12 до 17 лет (подростковый возраст), а их выраженность соответствует дезадаптации при таких заболеваниях, как диабет, бронхиальная астма и эпилепсия [4]. Наличие акне у детей подросткового возраста может обуславливать формирование аффективных состояний (тревно-депрессивный синдром, дисморфофобия, психогенные эксориации), которые регистрируются примерно у 50 % пациентов данной возрастной категории [5, 6]. Как правило, к 18–20 годам отмечаются признаки спонтанного регресса заболевания. Однако у части пациентов оно приобретает хронический рецидивирующий характер, в отдельных случаях — с формированием к 30–40 годам поздних акне (*acnetarda*). С возрастом сальные железы постепенно уменьшаются в размерах и подвергаются частичной или полной атрофии [7]. Таким образом, крайне актуальным является вопрос рассмотрения современных данных патофизиологии заболевания и, как следствие, преимущественное использование в современной практике патогенетически обоснованных и эффективных терапевтических мероприятий с целью быстрого достижения клинического результата и предотвращения формирования стойких косметических дефектов.

Клинические проявления акне у подростков наиболее часто коррелируют со стадиями пубертатного периода. В редких случаях манифестация заболевания отмечается до наступления полового созревания, что может являться негативным прогностическим признаком течения акне. Преимущественной локализацией высыпаний на начальном этапе является кожа центральной части лица и ушных раковин, которые представлены закрытыми и открытыми комедонами. При продолжительном течении акне повышается вероятность формирования рубцов и вторичной пигментации [8].

Традиционно клинические проявления акне классифицируют на «невоспалительные» (закрытые и открытые комедоны) и на «воспалительные» (папулы, пустулы, узлы, кисты, флегмоны) элементы акне. Термин «невоспалительные элементы акне» по-прежнему используется в согласительных документах и клинических рекомендациях, однако в свете современных представлений о патогенезе заболевания данная градация элементов сыпи при акне является необоснованной. Последние научно-клинические исследования доказали, что формированию микрокомедона предшествует субклиническое перифолликулярное воспаление, что определяет комедон как воспалительное поражение структуры кожи. Морфологическое и гистохимическое исследование видимо здоровых участков кожи у больных акне выявило экспрессию CD3⁺/CD4⁺-лимфоцитов, макрофагов, провоспалительных цитокинов (IL1 α , IL6, TNF- α) и изменение микроциркуляции, характерное для воспалительного процесса. В исследовании при помощи цифрового фотографирования кожи больных в течение 12 недель было показано, что папулы и пустулы при акне только в 54 % случаев образуются из комедонов, а в 28 % — на неизменной коже. Данные исследования сыграли решающую роль в деконструкции догмы, что развитие

акне обусловлено первичным формированием гиперкератоза и комедоногенеза, и определили, что все этапы специфических изменений кожи при данном заболевании характеризуются субклиническими или активными воспалительными процессами [9–11].

Экспрессия цитокинов происходит в результате активизации Toll-подобных рецепторов 2-го типа (TLR-2) бактериями *P. acnes* через активизацию ядерного фактора-kB и фактора транскрипции-активирующего протеина 1 (AP-1). Под влиянием AP-1 происходит индукция генов матриксных металлопротеиназ, продукты которых вызывают деградацию и повреждение дермального матрикса, что обуславливает формирование рубцов при разрешении как папул и пустул, так и комедонов. По данным исследований, при акне *P. acnes* выделяются только из 17 % фолликулов, а у здоровых — из 12 %. При биопсиях кожи не было выявлено существенных различий между содержанием *P. acnes* на неповрежденной коже и в элементах сыпи акне, а часть комедонов, папул и пустул (от 20 до 54 %) стерильны. Высказывается предположение, что динамика роста бактерий *P. acnes* и других микроорганизмов является не причиной акне, а следствием изменившейся среды сально-волосяного фолликула вследствие воспаления [12, 13].

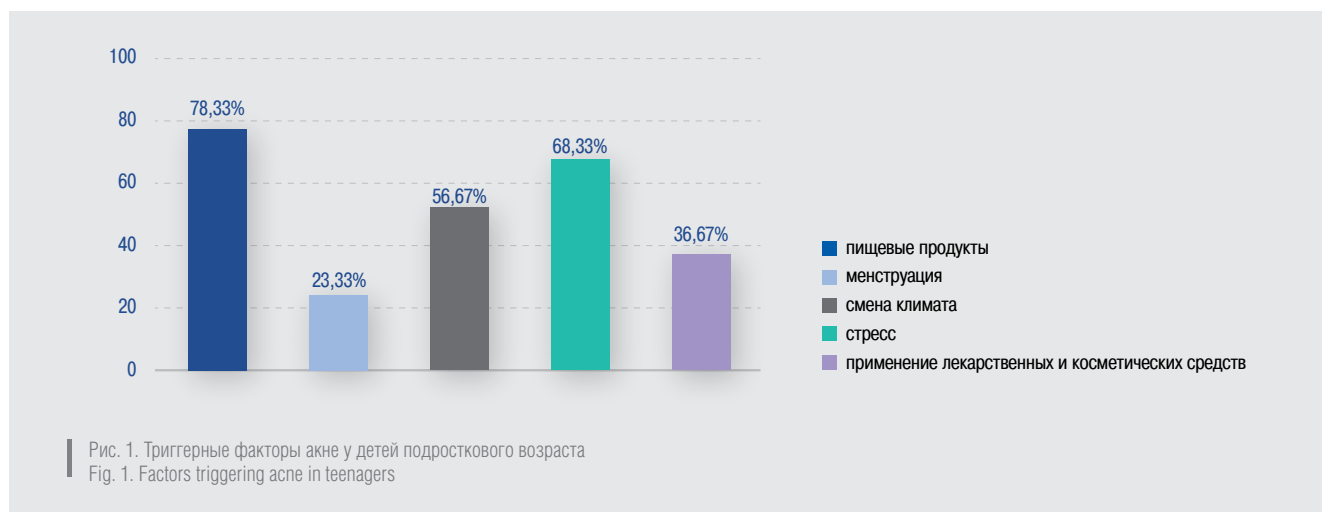
Наиболее выраженным противовоспалительным действием среди препаратов, рекомендованных для лечения акне, обладают антибиотики и ароматические ретиноиды. Учитывая данные о высокой частоте встречаемости антибиотикорезистентных штаммов *P. acnes*, применение топических антибиотиков в качестве монопрепаратов и использование системных антибактериальных препаратов в качестве монотерапии исключено из современных зарубежных и Российских клинических рекомендаций. Важно подчеркнуть, что топические ретиноиды, в частности адапален, доказали свою эффективность в многолетнем клиническом опыте и относятся по настоящее время к рекомендациям уровня «B» (доказательность эффективности основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации) [14].

Таким образом, на современном этапе базовыми препаратами лечения акне являются топические ретиноиды, которые являются высокоэффективными средствами для лечения акне с легкой степенью воспаления и назначаются дерматологами каждому второму взрослому пациенту. В то же время в современной детской дерматологической практике их назначение ограничено. По данным В. А. Yentzer и соавт. (2008), педиатры прибегают к использованию данной группы лекарственных препаратов только у 12 % детей с проявлениями угревой сыпи [15].

Целью настоящего исследования являлось определение эффективности монотерапии с использованием крема Адаклин при лечении акне у детей подросткового возраста.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст 14,52 \pm 2,09 года) с акне легкой и средней степени тяжести, без выявленных отклонений в гормональном статусе. Среди пациентов, вошедших в исследование, было 35 (58,33 %) юношей и 25 (41,67 %) девушек. В рамках протокола исследования был проанализирован анамнез жизни



и заболевания, проводилось тестирование родителей, клинический осмотр больных с определением дерматологического индекса акне (ДИА), учитывающего количество комедонов, папул, пустул и узлов по следующим параметрам: единичные <5 баллов, умеренное количество 6–15 баллов, большое количество >15. Интерпретация результатов проводилась по следующим параметрам: ДИА <5 — легкая степень тяжести, ДИА 6–10 — средняя и ДИА 10–15 — тяжелая степень акне [16]. При инструментальном обследовании была определена активность продукции сальных желез при помощи себометра Multi Probe Adapter MPA 5/9 Courage+Khazaka electronic GmbH. Исследование уровня продукции себума осуществлялось фотометрическим методом измерения прозрачности жирных пятен, которые остаются на специальной абсорбирующей ленте после ее контакта с поверхностью образца. Степень прозрачности оценивалась фотометрической оптической системой, встроенной в устройство. После лечения производилась оценка терапевтического эффекта и переносимость проводимой терапии.

Результаты исследования

На момент скрининга больные предъявляли жалобы на высыпания на коже лица (100 %), в области туловища (35 %), а также на повышенную «сальность» кожи лица и волосистой части головы (55 %). При изучении анамнеза заболевания было установлено, что длительность течения акне составляла от 4 месяцев до трех лет (в среднем составила $2,17 \pm 0,38$ года). При регистрации данных семейного анамнеза наличие заболевания у родителей было установлено у 49 (81,67 %) больных. Были определены основные триггеры возникновения и рецидивов заболевания. В подавляющем большинстве

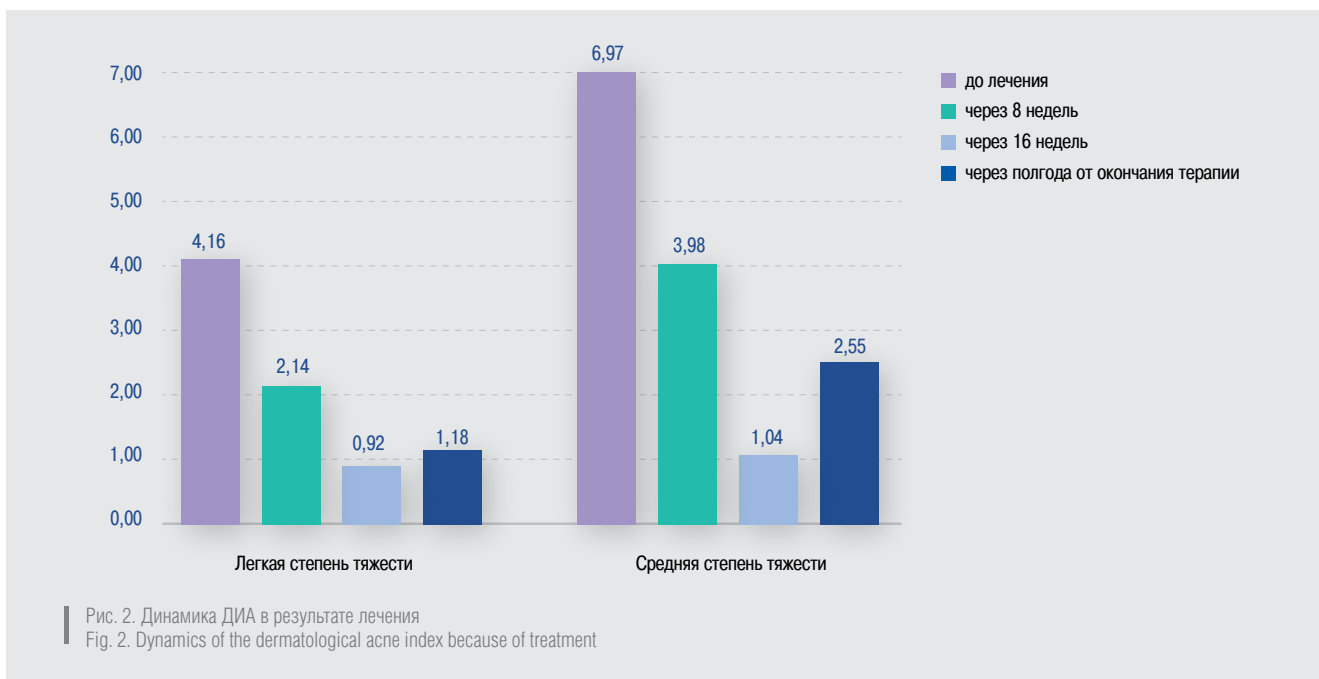
обострению акне способствовала погрешность в питании, которая заключалась в чрезмерном употреблении пищи, богатой углеводами, и цельного молока. Реже отмечалось воздействие на течение дерматоза смены климата, стресса, применение лекарственных препаратов и косметических продуктов, а также гормональных колебаний (рис. 1).

Перед началом лечения были проанализированы методы предшествующей терапии. Было установлено, что в 68,33 % случаев (41 больной) для коррекции изменений кожи родителями и пациентами использовались лечебные косметические средства, 5 (8,33 %) — применяли топические антибиотики, 8 (13,33 %) — препараты на основе азелаиновой кислоты, 6 (10 %) — на основе адалапена. При этом только 14 (23,33 %) человек были консультированы врачами. Преимущественно пациенты и их родители использовали информацию о заболевании и методах его терапии из интернет-ресурсов и телевизионной рекламы. В этой связи родители были протестированы в отношении их информативности о причинах и методах лечения акне (табл. 1).

Было установлено, что представление об акне у тестируемых было весьма ограниченным и в подавляющем большинстве родители не обладали информацией об истинных причинах заболевания — 47 (78,33 %). При этом информативность о методах лечения была отличной у 14 (23,33 %) родителей, однако отсутствие знаний о клинических подходах к терапии акне были отмечено у 33 (55,00 %) родственников. Вследствие установленной низкой информативности родителей о заболевании был выявлен и объяснен высокий удельный вес приверженности подростков к пище, богатой «быстрыми» углеводами (44 (73,33 %) и молочными продуктами (29 (48,33 %)).

Таблица 1. Информативность родителей подростков о причинах и методах лечения акне
Table 1. Awareness demonstrated by the teenagers' parents about the reasons and methods of acne treatment

| Информативность о причине акне | Родители (n = 60), абс. (отн.) | Информативность о лечении акне | Родители (n = 60), абс. (отн.) |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Отсутствует | 47 (78,33 %) | Отсутствует | 33 (55,00 %) |
| Удовлетворительная | 9 (15,00 %) | Удовлетворительная | 9 (15,00 %) |
| Хорошая | 4 (6,67 %) | Хорошая | 4 (6,67 %) |
| Отличная | — | Отличная | 14 (23,33 %) |



Всем больным в рамках исследования был рекомендован рациональный уход за кожей с использованием специализированных косметических средств, предназначенных для жирной и проблемной кожи, рационализация режима питания детей. В качестве лечебного средства был применен крем Адаклин 1 раз в день, тонким слоем на очищенную кожу в течение 4 месяцев, с последующим назначением поддерживающей терапии с использованием крема Адаклин 3 раза в неделю в течение 6 месяцев.

Крем Адаклин содержит 0,1 % адапалена, который относится к III поколению производных витамина А (полиароматические ретиноиды). Адапален (Адаклин) имеет ряд свойств и преимуществ перед ретиноидами первого и второго поколения, одним из самых значи-

мых которых является доказанное более выраженное противовоспалительное действие. Благодаря селективному связыванию с особыми ядерными RAR-g-рецепторами клеток поверхностных слоев эпителия адапален способен наиболее эффективно регулировать процессы терминальной дифференцировки кератиноцитов, нормализовать процессы отшелушивания роговых чешуек и, следовательно, воздействовать на гиперкератоз в области устья волосяного фолликула. Следствием этого являются удаление участков фолликулярного гиперкератоза (кератолитический эффект) и предотвращение образования новых микрокомедонов (комедонолитический эффект), в результате чего он может применяться в качестве монотерапии при легкой и средней степени тяжести течения любых

Таблица 2. Динамика показателей себометрии в результате терапии
Table 2. Dynamics of sebometry indicators as a result of therapy

| Локализация | Степень тяжести акне | До лечения | Через 8 недель | Через 16 недель | Через 6 месяцев после окончания лечения | |
|-------------|------------------------------|-------------------------|----------------|-----------------|---|---------------|
| Лоб | Легкая степень тяжести акне | 61,16 ± 3,07 | 42,14 ± 01,11* | 55,04 ± 2,08* | 55,39 ± 5,19 | |
| | Средняя степень тяжести акне | 88,14 ± 3,09 | 44,61 ± 3,17* | 50,12 ± 2,13* | 58,31 ± 5,12* | |
| | Правая щека | Легкая степень тяжести | 51,11 ± 1,44 | 33,14 ± 1,05* | 39,31 ± 2,15* | 44,09 ± 2,17* |
| | | Средняя степень тяжести | 58,99 ± 6,99 | 36,14 ± 2,07* | 41,12 ± 1,14* | 45,31 ± 3,94* |
| Левая щека | | Легкая степень тяжести | 52,84 ± 1,14 | 31,09 ± 2,18* | 38,61 ± 2,54* | 41,32 ± 2,57* |
| | | Средняя степень тяжести | 59,11 ± 2,21 | 33,17 ± 1,95* | 38,12 ± 4,83* | 46,31 ± 2,07* |

форм акне [17]. Крем оптимален для нормальной и склонной к сухости кожи.

В результате проводимой терапии была зарегистрирована клиническая эффективность проводимой терапии у всех пациентов (рис. 2).

При легкой степени тяжести через два месяца снижение средних значений ДИА составило 48,56 % и через 4 месяца — 77,88 %. В группе больных со средней степенью тяжести показатели дерматологического индекса акне снижались менее интенсивно, однако к концу терапии не отличались от результатов в группе с легким течением заболевания, а общая депрессия его значений составила 85,08 %. При проведении интермиттирующего курса поддерживающей терапии показатели ДИА увеличились, но достоверно отличались от их уровня до лечения в обеих группах.

Клинические результаты лечения коррелировали с показателями себометрии (табл. 2).

Из таблицы следует, что монотерапия с использованием крема Адаклин способствовала достоверному снижению продукции кожного сала уже через 8 недель от начала терапии, при продолжении которой динамика в отношении данных показателей не отмечалась, однако уровень секреции сальных желез сохранял достоверно более низкие значения, чем до начала терапии.

Анализируя переносимость проводимой монотерапии кремом Адаклин у детей подросткового возраста, были зарегистрированы ожидаемые нежелательные явления: ретиноевый дерматит — у 39 (65,00 %) больных, повышенная фоточувствительность кожи — у 8 (13,33 %) и реакция «обострения» — у 21 (35,00 %) пациента. Все нежелательные явления со стороны кожи легко переносились пациентами.

Хорошая переносимость при применении Адапалена в форме крема обуславливает его возможность применения в качестве средства для поддерживающей терапии с целью профилактики рецидивов акне, в том числе после отмены системного изотретиноина в течение длительного времени (от 6 месяцев и более, ежедневно или по интермиттирующей схеме — 2 раза в неделю) [18].

Заключение

Результаты полученных нами данных указывают на то, что терапия Адаклином у детей подросткового возраста отмечалась длительным эффектом у 47 (78,33 %) больных и не было резистентности к препарату. Удобство нанесения Адаклина (1 раз в сутки), хорошая переносимость и результативность лечения обусловили комплаентность 52 (87 %) больных. ■

Литература/References

1. Pawin H., Chivot M., Beylot C. et al. Living with acne. A study of adolescents personal experiences. *Dermatology*. 2007;215(4):308–314. DOI: 10.1159/000107624
2. James W. D. Clinical practice. Acne. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1463–1472. DOI: 10.1056/NEJMcп033487
3. Thiboutot D. M. Overview of acne and its treatment. *Cutis*. 2008;81(Suppl. 1):3–7.
4. Mallon E., Newton J. N., Klassen A., Stewart-Brown S. L., Ryan T. J., Finlay A.Y. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):672–676. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02768.x
5. Baldwin H. E. The interaction between acne vulgaris and the psyche. *Cutis*. 2002;70(2):133–139.
6. Gupta M. A., Gupta A. K. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):846–850. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1998.02511.x
7. Адаскевич В. П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга, 2005. [Adaskevich V. P. Acne vulgaris and rosacea. Moscow: Medicinskaya kniga, 2005. (In Russ.)]
8. Krowchuk D. P. Managing adolescent acne: a guide for pediatricians. *Pediatr Rev*. 2005;26(7):250–261. DOI: 10.1542/pir.26-7-250
9. Jeremy A. H., Holland D. B., Roberts S. G., Thomson K. F., Cunliffe W. J. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003;121(1):20–27. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x
10. Do T. T., Zarkhin S., Orringer J. S. et al. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):603–608. DOI: 10.1016/s0093-3619(09)79319-0
11. Weiss J. S. Messages from molecules: deciphering the code. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(6):70–72.
12. Zouboulis C. C. Propionibacterium acnes and sebaceous lipogenesis: a love-hate relationship? *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2093–2096. DOI: 10.1038/jid.2009.190
13. Shaheen B., Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2011;65(3):474–485. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10375.x
14. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б. Терапия больных с тяжелой и средней степени тяжести акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(3):141–146. [Perlamutrov Yu. N., Olhovskaya K. B. Treatment of patients with severe and moderate acne. *Vestn Dermatol Venerol*. 2015;(3):141–146. (In Russ.)]
15. Yentzer B. A., Irby C. E., Fleischer A. B., Feldman S. R. Differences in acne treatment prescribing patterns of pediatricians and dermatologists: an analysis of nationally representative data. *Pediatric dermatology*. 2008;25(6):635–639. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00790.x
16. Игнатев Д. В., Кочергин Н. Г. Дерматологические индексы в доказательной медицине. IX Всероссийский съезд дерматовенерологов. 2005;2:11–12. [Ignatev D. V., Kochergin N. G. Dermatological indices in evidence based medicine. IX Vserossiyskiy s'ezd dermatovenerologov. 2005;2:11–12. (In Russ.)]
17. Аравийская Е. Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности. *Лечащий врач*. 2003;(04/03):4–6. [Aravijskaya E. R. Modern view on acne treatment: the state of the problem and new opportunities. *Lechashchij vrach*. 2003;(04/03):4–6. (In Russ.)]
18. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2012;26(Suppl. 1):20. DOI: 10.3410/f.14260957.15768252

Информация об авторах

Юрий Николаевич Перламутров — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кира Брониславовна Ольховская* — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: olhovskaya_kira@mail.ru

Александра Осиповна Ляпон — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Yuri N. Perlamutrov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Kira B. Olkhovskaia* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: olhovskaya_kira@mail.ru

Alexandra O. Lyapon — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Skin and Venereal Diseases, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-67-76>

Опыт терапии больных псориазом с использованием селективного ингибитора сигнальных путей — препарата апремиласт

Кунгуров Н. В., Зильберберг Н. В., Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Гришаева Е. В.

Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии
620076, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

В статье приведена краткая характеристика препарата апремиласт — представителя нового класса средств для терапии псориаза и псориатического артрита. Показана эффективность и безопасность нового средства в лечении больных тяжелым псориазом.

Ключевые слова: **псориаз, системная терапия, эффективность, апремиласт**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Кунгуров Н. В., Зильберберг Н. В., Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Гришаева Е. В. Опыт терапии больных псориазом с использованием селективного ингибитора сигнальных путей — препарата апремиласт. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):67–76. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-67-76>



Experience in the treatment of psoriasis patients using Apremilast, a selective signalling pathway inhibitor

Nikolay V. Kungurov, Natalia V. Zilberberg, Muza M. Kokhan*, Julia V. Keniksfest, Elena V. Grishaeva

Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology
Shcherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russian Federation

The article presents a brief description of Apremilast — the target synthetic anti-inflammatory drug, which is representative of a new class of agents for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. The efficiency and safety of the new drug in the treatment of patients with severe psoriasis are shown.

Keywords: **psoriasis, systemic therapy, efficacy, apremilast**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Kungurov N. V., Zilberberg N. V., Kokhan M. M., Keniksfest Ju. V., Grishaeva E. V. Experience in the treatment of psoriasis patients using Apremilast, a selective signalling pathway inhibitor. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(6):67–76. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-6-67-76>

■ Проблема эффективной терапии больных псориазом, в особенности со среднетяжелыми и тяжелыми проявлениями заболевания, остается важной и не до конца решенной в мировой и отечественной дерматологии [1, 2]. В настоящее время псориаз рассматривается как хроническое, воспалительное иммуномедиированное заболевание, в основе которого лежит генетическая предрасположенность, нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, реализуемые аккумуляцией в коже активированных иммунокомпетентных клеток различных типов. Они продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов и хемокинов, приводящих к хронизации воспаления, гиперпролиферации кератиноцитов, неоангиогенезу [3–6].

Уточнение иммунологических аспектов развития псориаза способствовало разработке и широкому внедрению в клиническую практику нового класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), основным отличительным признаком которых является таргетность воздействия путем блокирования конкретного провоспалительного цитокина (или их сочетания). Бесспорная эффективность ГИБП, доказанная в ходе клинических исследований, подтверждается и в реальной практике, однако данные национальных Регистров больных с псориазом, проекта PSOLAR, обобщающего международные данные такого рода, свидетельствуют о прекращении терапии ГИБП у части больных в связи со снижением эффективности лечения, формированием нежелательных явлений, активацией латентных инфекций, развитием злокачественных новообразований [7].

В настоящее время в центре внимания клиницистов находится новый препарат для системной пероральной терапии псориаза и псориатического артрита — апремиласт (АПР).

Апремиласт относится к классу малых молекул, или таргетных синтетических базисных противовоспалительных средств (тсБПВП), и обладает рядом особенностей патогенетического воздействия и практического применения специалистами-дерматовенерологами, что обуславливает актуальность определения места данного лекарственного средства в алгоритме терапии псориаза и псориатического артрита, а также обобщения уже имеющегося отечественного опыта терапии больных [8].

АПР — это ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ4), которая в значимых концентрациях детектируется в клетках иммунной системы и кератиноцитах. Ингибиторы ФДЭ4, действуя внутриклеточно, могут продлевать или усиливать эффекты цАМФ, а воздействие на пути сигнальной трансдукции только в клетках воспаления обеспечивает отсутствие тотальной иммуносупрессии. Таким образом, АПР работает внутриклеточно, чтобы прервать основание воспалительного каскада на ранней стадии, в отличие от биологических препаратов, нацеленных на один провоспалительный маркер (например, ФНО- α , отдельные интерлейкины). Характер воздействия АПР на иммунные механизмы развития псориаза многообразен. Но в целом можно заключить, что препарат модулирует соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в воспаленных тканях: снижает продукцию фактора некроза опухоли- α , продукцию IFN- α , IL-2, IL-17A, IL-12/23 p40, IL-8 (хемоаттрактанта нейтрофилов в тканях) с одновременным повышением содержания противовоспалительного цитокина IL-10. Указанный механизм действия АПР обуславливает кли-

нические эффекты терапии с регрессом псориатических высыпаний, в том числе при «проблемных» локализациях процесса, что сопровождается уменьшением активности системного воспаления, а при ПА препарат эффективен в отношении поражений периферических суставов, энтезитов, дактилитов, спондилита [9–11]. АПР характеризуется благоприятным соотношением риск/польза даже при длительном применении: стабильный эффект терапии, отсутствие иммуногенности, признаков гепато- и кардиотоксичности, минимальная частота развития серьезных инфекций [8].

В 2016 году препарат апремиласт (Apremilast) с торговым названием Отелса зарегистрирован в Российской Федерации в фармакотерапевтической группе селективных иммунодепрессантов (Регистрационный номер ЛП-003829-060917). Показаниями для назначения АПР являются бляшечный псориаз средней и тяжелой степени тяжести у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости базисной противовоспалительной терапии, включая циклоспорин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетовым А-облучением (ПУВА), а также псориатический артрит у взрослых в монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БПВП.

В 2016 году апремиласт был включен в Российские федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом и псориатическим артритом [12], а с 2018 года Распоряжением Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-р АПР поименован в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

В настоящее время терапия больных псориазом и псориатическим артритом препаратом АПР проводится во многих территориальных учреждениях дерматовенерологического и ревматологического профиля, а результаты ее представлены пока в единичных отечественных публикациях [13–15].

В ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» (Екатеринбург) накоплен свой опыт применения АПР, что представлено в настоящей статье.

С апреля 2017 года терапия АПР была начата 7 пациентам с тяжелым течением псориаза.

Период титрования дозы апремиласта (1–6-й дни приема препарата) все пациенты перенесли хорошо. У одного больного на 2-й неделе лечения развились бессонница и тревожность, а при детальном расспросе пациент признался в употреблении значительного объема алкоголя в этот период и от терапии отказался. Остальные пациенты продолжали лечение. На рисунке 1 представлены данные оценки индекса PASI до начала лечения, через каждые 2–4 недели его проведения.

Наблюдения показали, что первичных «неответчиков» на проводимую терапию АПР не было, а снижение выраженности псориатических проявлений фиксировалось у всех пациентов уже после двух недель лечения. У одной из больных (6) после 4-й недели терапии процесс вновь стал более активным, обострение не удалось купировать в сроки до 16-й недели, и терапия была отменена. У 5 больных в сроки 24 недель индекс PASI составлял от 2,5 до 9,9 балла, при продолжении

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, получающих терапию препаратом апремиласт
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients receiving Apremilast therapy

| № пациента Пол Возраст | Диагноз | PASI* до начала терапии (баллов) | ВАШ ПА** (баллов) | Предшествующая терапия | Сопутствующая патология |
|------------------------------|--|----------------------------------|-------------------|--|--|
| 1 Ж 47 лет | Псориаз распространенный, внесезонный, стационарная стадия | 27,3 | 0 | Курсы ФХТ, ацитретин; противопоказания для цитостатиков и ГИБТ | Гепатит В |
| 2 Ж 38 лет | Псориаз распространенный, внесезонный, прогрессирующая стадия, торпидное течение | 29,9 | ПА 4 + 3 (7) | Метотрексат, циклоспорин, ацитретин, энбрел | Хронический холецистит, ЖКБ, хронический панкреатит, хронический колит (ремиссия), железодефицитная анемия |
| 3 Ж 58 лет | Псориаз распространенный, внесезонный, стадия прогрессирования | 34,2 | ПА 9 + 6 (15) | Метотрексат, циклоспорин | Бронхиальная астма смешанного генеза. ИМТ 31,3. Атерогенная дислипидемия, стенокардия напряжения |
| 4 М 31 год | Псориаз распространенный, стационарная стадия, торпидное течение | 33 | ПА 7 + 8 (15) | Метотрексат, циклоспорин, курсы ФХТ неоднократные, ацитретин | Гепатит С |
| 5 М 28 лет | Псориаз распространенный, внесезонный | 29,7 | ПА 3 + 5 (8) | Метотрексат, ФХТ | — |
| 6 Ж 26 лет | Псориаз распространенный, стационарная стадия, торпидное течение | 34,8 | ПА 4 + 4 (8) | Метотрексат, ФХТ, энбрел | — |
| 7 М 55 лет | Псориаз распространенный, прогрессирующая стадия | 21,4 | ПА 3 + 3 (6) | Метотрексат, курсы ФХТ неоднократные | Метаболический синдром, артериальная гипертензия II стадии |

Примечание: PASI* — индекс распространенности и тяжести псориаза; ВАШ ПА** — визуально-аналоговая шкала оценки тяжести ПА, производимая пациентом и врачом (баллов)
Note: PASI* — index of the prevalence and severity of psoriasis; ВАШ ПА** — visual analogue scale for the assessment of psoriasis severity filled in by the patient and the doctor (in points)

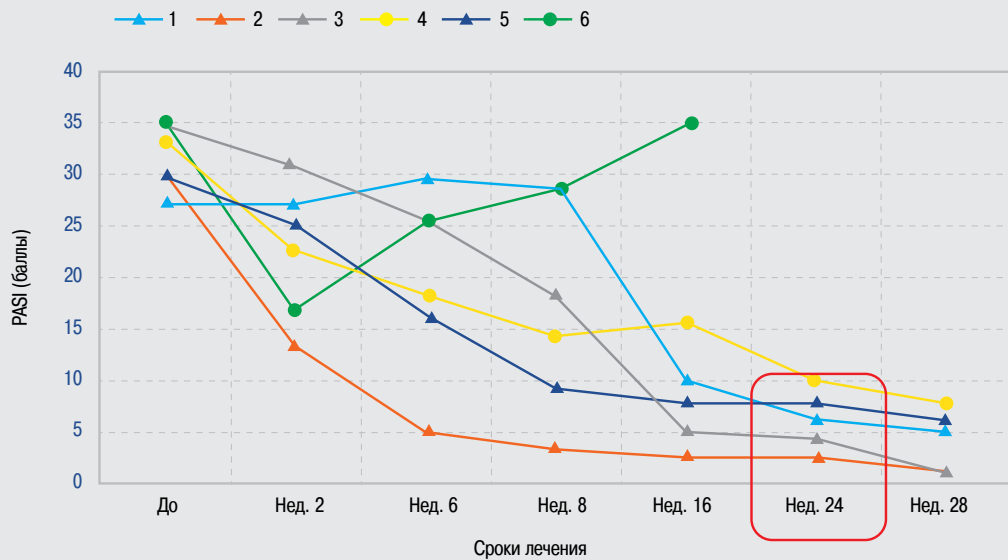


Рис. 1. Динамика регресса индекса PASI в процессе терапии препаратом апремиласт
Fig. 1. Dynamics of the PASI index during Apremilast therapy

терапии препаратом АПР далее (более 24 недель) имелась тенденция к дальнейшему разрешению высыпаний и снижению индекса PASI.

Индивидуальный анализ показал, что показатель регресса PASI 50 и PASI 75 были достигнуты у всех больных, продолжавших лечение (табл. 2).

Примечательно, что у больной 2 наблюдался позитивный ответ на терапию с регрессом индекса PASI 50 после 2 недель лечения, а PASI 75 зафиксирован уже после 6-й недели терапии. У пациентов 4 и 5 разрешение псориазических высыпаний до показателя PASI 50

был достигнут уже после 8 недель лечения, а PASI 75 — после 16–24 недель терапии.

На 24-й неделе лечения у всех пациентов индекс PASI составлял менее 10 баллов (рис. 1). У 4 из 5 пациентов с псориазом до начала лечения имелись проявления псориазического артрита средней степени выраженности по оценке по ВАШ пациентами и лечащими врачами (табл. 1), в указанные сроки наблюдения отмечалась положительная динамика суставных проявлений, а после 24 недель терапии АПР зафиксировано отсутствие признаков активности псориазического артрита.

Таблица 2. Сроки достижения показателей персепса PASI 50 и PASI 75 у наблюдаемых больных псориазом
Table 2. Dynamics of reduction in the PASI 50 and PASI 75 scores in the psoriasis patients

| ФИО | Индекс PASI 50 достигнут | Индекс PASI 75 достигнут |
|-----|--------------------------|--------------------------|
| 1 | К 10-й неделе | К 16-й неделе |
| 2 | Ко 2-й неделе | К 6-й неделе |
| 3 | К 10-й неделе | К 16-й неделе |
| 4 | К 8-й неделе | К 24-й неделе |
| 5 | К 8-й неделе | К 16-й неделе |
| 6 | Ко 2-й неделе | С 4-й недели обострение |

Мониторинг в процессе терапии препаратом АПР не выявило фактов формирования нежелательных явлений и осложнений.

В целом хорошую переносимость препарата отметили все пациенты, подчеркивая удобство приема перорального препарата.

Приводим наши клинические наблюдения.

Пациентка П., 58 лет. Диагноз: распространенный нумулярно-бляшечный псориаз, внесезонная форма,

непрерывно-рецидивирующее течение, торпидный к проводимым стандартным методам терапии, с поражением ногтевых пластинок. Псориазический периферический полиартрит умеренной степени активности.

Сопутствующая патология: ИМТ 31,3; Бронхиальная астма смешанного генеза. Атерогенная дислипидемия, стенокардия напряжения. Предшествующая терапия: более 5 лет получала базисную терапию метотрексатом в дозе 15–20 мг в неделю — неэффективность в последний год лечения, годичный курс циклоспорина в дозе 3,0–4,0 мг/кг — с развитием артериальной гипертензии; по БА — курсы ингаляционных ГКС.

Пациентка Ф., 48 лет. Диагноз: распространенный нумулярный и бляшечный псориаз, внесезонная форма, прогрессирующая стадия, торпидное течение. Сопутствующая патология: вирусный гепатит В, минимальная активность.

Предшествующая терапия: неоднократно курсы фотохимиотерапии, метотрексат, циклоспорин в дозе 2,5 мг/кг, с потерей эффекта через 4 месяца лечения.

Пациентка Т., 38 лет. Диагноз: распространенный нумулярно-бляшечный псориаз, внесезонная форма, непрерывно-рецидивирующее течение, торпидный к проводимым стандартным методам терапии. Псориазический

Таблица 3. Безопасность и переносимость терапии препаратом апремиласт
Table 3. Safety and tolerability of Apremilast therapy

| Контролируемые параметры | Лабораторные и клинические данные за 28 недель лечения апремиластом | Комментарии |
|--|--|---|
| Гемограмма | Без особенностей | — |
| Биохимическое исследование сыворотки крови Уровень СРБ | У пациента 1 (гепатит В) транзитное повышение АЛТ и АСТ на 4-й неделе Без выраженной динамики | При повторном исследовании — нормализация показателей |
| Контроль больных с диагностированным гепатитом В и гепатитом С | Совместное ведение с гастроэнтерологом, данных за активность и увеличения вирусной нагрузки не установлено | Дальнейшее мониторирование |
| Наличие очагов инфекции (активация) | Клинически не установлено | Дальнейшее мониторирование |
| Нежелательные явления | У пациентки 2 умеренная диарея до 3 дней на 2-й неделе лечения | Не приводило к отмене препарата |



Рис. 2. Пациентка П., 58 лет. PASI 34,2 балла. До лечения препаратом АПР
Fig. 2. Patient P, 58 years old. PASI 34.2 points. Prior to Apremilast therapy



Рис. 3. Та же пациентка. После двух недель лечения. PASI 30,8 балла
Fig. 3. The same patient. Following 2 weeks of *Apremilast* therapy. PASI 30.8 points



Рис. 4. Та же пациентка. После 16 недель лечения. PASI 6,4 балла
Fig. 4. The same patient. Following 16 weeks of *Apremilast* therapy. PASI 6.4 points

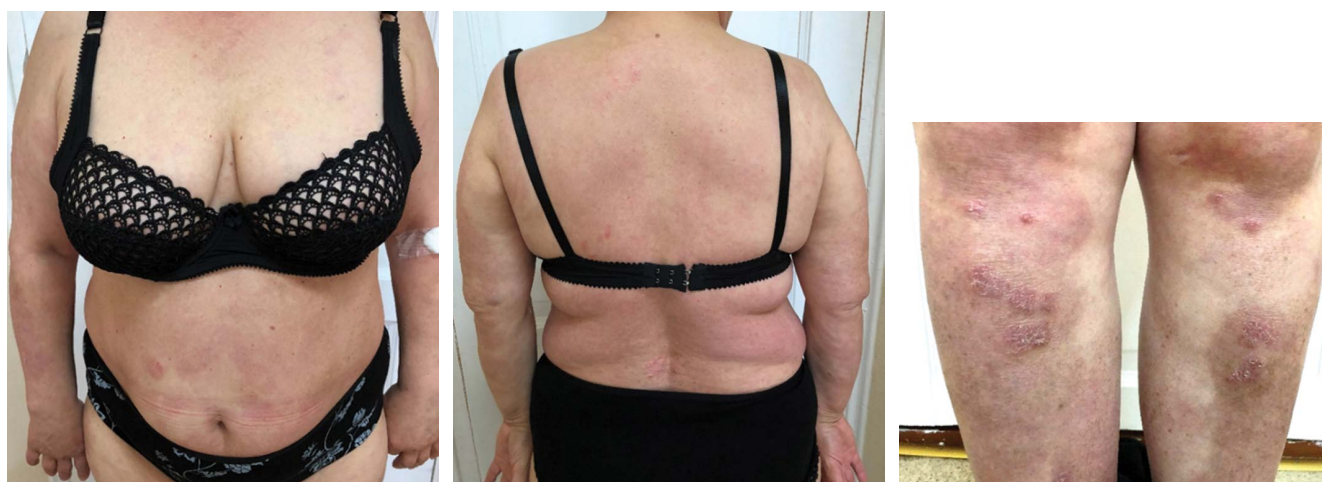


Рис. 5. Та же пациентка. После 28 недель лечения препаратом АПР. PASI 4,3 балла
Fig. 5. The same patient. Following 28 weeks of *Apremilast* therapy. PASI 4.3 points



Рис. 6. Пациентка Ф, 48 лет. PASI 27,2 балла. До начала терапии препаратом АПР
Fig. 6. Patient F, 48 years old. PASI 27.2 points. Prior to *Apremilast* therapy



Рис. 7. Та же пациентка. После 16 недель терапии. PASI 9,8 балла.
Fig. 7. The same patient. Following 16 weeks of *Apremilast* therapy. PASI 9.8 points



Рис. 8. Та же пациентка. После 28 недель терапии препаратом АПР. PASI 5,2 балла
Fig. 8. The same patient. Following 28 weeks of *Apremilast* therapy. PASI 5.2 points

периферический полиартрит умеренной степени активности. Сопутствующая патология: хронический холецистит, панкреатит, колит; хроническая ЖКБ; железодефицитная анемия.

Предшествующая терапия: многократные курсы фототерапии, метотрексат, циклоспорин — у пациентки развилась непереносимость перечисленных методов терапии с развитием острых аллергических реакций,



Рис. 9. Пациентка Т., 38 лет. PASI 29,9 балла. До начала терапии препаратом АПР
 Fig. 9. Patient T., 38 years old. PASI 29.9 points. Prior to *Apremilast* therapy

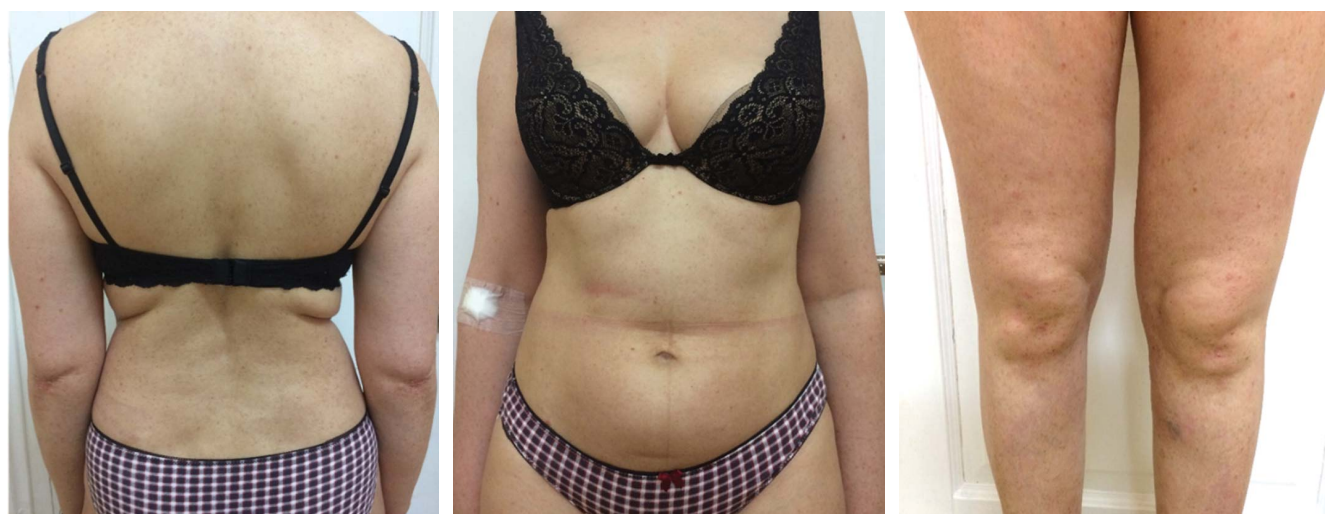


Рис. 10. Та же пациентка. После 24 недель терапии. PASI 3,2 балла
 Fig. 10. The same patient. Following 24 weeks of *Apremilast* therapy. PASI 3.2 points

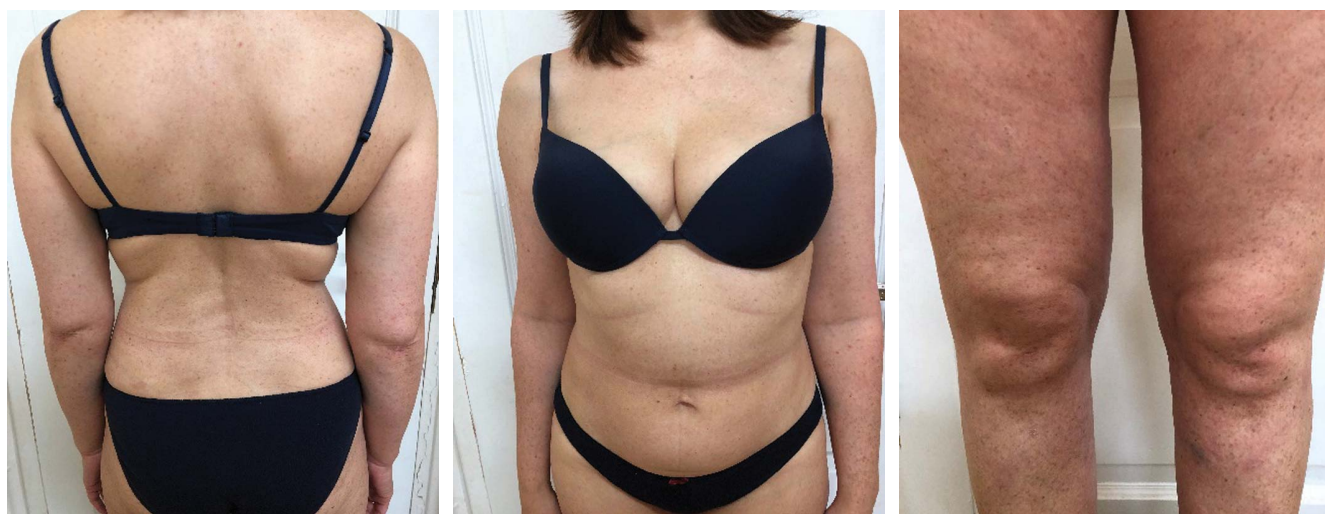


Рис. 11. Та же пациентка. После 32 недель терапии препаратом АПР. PASI 3,2 балла
 Fig. 11. The same patient. Following 32 weeks of *Apremilast* therapy. PASI 3.2 points

диспепсических расстройств, нарушение общего самочувствия. С 2013 года терапия этанерцептом с хорошим эффектом в течение 2 лет со стойкой ремиссией по суставному процессу. С августа 2015 года отметила резкое ухудшение кожного процесса с развитием генерализованного пустулезного псориаза. Получала ацитретин 50 мг в день, с последующим снижением до 25 и 10 мг в сутки. В последующем — обострения в форме вульгарного псориаза, без стойкой ремиссии.

Заключение

Препарат апремиласт, относящийся к классу селективных иммунодепрессантов, предназначен для лечения больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также ПА при неэффективности базисной противовоспалительной терапии. Эффективность и безопасность АПР была продемонстрирована в серии международных контролируемых клинических исследований во многих странах. Опыт использования АПР в реальной клинической практике отечественных дерматовенероло-

логов пока достаточно ограничен и нуждается в анализе и обобщении. Опыт терапии больных с тяжелыми проявлениями псориаза препаратом АПР в ГБУ СО «УрНИИДВиИ» демонстрирует высокую эффективность с достижением клинической ремиссии и регрессом показателя PASI на 75 % от исходного у 5 из 6 (84,0 %) пролеченных больных. После 24 недель лечения у всех больных индекс PASI фиксировался менее 10 баллов, а при продолжении терапии препаратом АПР выявлена тенденция к дальнейшему снижению активности процесса. Отмечена хорошая переносимость препарата АПР у всех пациентов: во время курса лечения нежелательных явлений и побочных действий препарата зарегистрировано практически не было. При общении пациентов с лечащими врачами всеми больными высказывались позитивные оценки процесса терапии препаратом в таблетированной форме и эффективности лечения, выражалось мнение о значительном превосходстве данного метода терапии над другими способами лечения псориаза. ■

Литература/References

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подковой клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;6:22–33. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E., Bogdanova E. V. The Assessment of the Incidence of Skin Disorders in Russian Federation in 2003–2016. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;(6):22–33. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33. (In Russ.)]
2. Global report on psoriasis. Publications of the World Health Organization. Available at: www.who.int
3. Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Филимонкова Н. Н., Кениксфест Ю. В., Горбунов А. П., Кашеева Я. В., Топычанова Е. П. Алгоритмы терапии больных псориазом различной степени тяжести. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2013;27(VIII):20–29. [Kungurov N. V., Kohan M. M., Filimonkova N. N., Keniksfest Yu. V., Gorbunov A. P., Kashcheeva Ya. V., Topychkanova E. P. Algorithms for treating patients with psoriasis of various severity. Modern Problems of Dermatovenereology, Immunology and Medical Cosmetology. 2013; 27(VIII) 20–29. (In Russ.)]
4. Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Иммунный патогенез псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;(4):20–26. [Khairutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V. Immune pathogenesis of psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2016;(4):20–26. (In Russ.)]
5. Boehncke W.-H., Schön M. P. Psoriasis. Lancet. 2015;386:983–994.
6. Hawkes J. E., Chan N. C., Krueger J. G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:645–653.
7. Menter A., Papp K. A., Gooderham M., Pariser D. M., Augustin M., Kerdel F. A. et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(7):1148–1158.
8. Бакулев А. Л. Блокаторы сигнальных путей: механизм действия, эффективность, безопасность терапии у больных псориазом и псориатическим артритом. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;5:89–96. [Bakulev A. L. Blocking signalling pathways: Mechanism of action, effectiveness, safety of therapy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;5:89–96. (In Russ.)]
9. Gottlieb A. B., Matheson R. T., Menter A., Leonardi C. L., Day R. M., Hu C. et al. Efficacy, tolerability, and pharmacodynamics of apremilast in recalcitrant plaque psoriasis: a phase II openlabel study. J Drugs Dermatol. 2013;12:888–897.
10. Schafer P. H., Parton A., Capone L., Cedzik D., Brady H., Evans J. F. et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. Cell Signal. 2014;26(9):2016–2029.
11. Gisondi P., Girolomoni G. Apremilast in the therapy of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. Drug Design, Development and Therapy 2016;10:1763–1770.
12. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. [Federal Clinical Recommendations. Dermatovenereology. 2015: Skin diseases: Sexually transmitted infections. 5th ed., revised and enlarged. Moscow: Delovoy Express, 2016. 768 p. (In Russ.)]
13. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Артамонова О. Г. Эффективность селективного ингибитора ФДЭ-4 у больных псориазом: клинические наблюдения. Вестник Российской академии медицинских наук. 2018;73(2):81–87. [Kubanov A. A., Karamova A. E., Artamonova O. G. The effectiveness of a selective PDE-4 inhibitor in patients with psoriasis: Clinical observations. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2018;73(2):81–87. (In Russ.)]
14. Хотко А. А., Глузмин М. И. Эффективность применения ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов со среднетяжелым псориазом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018;1:119–122. [Hotko A. A., Gluzmin M. I. The effectiveness of the use of the phosphodiesterase 4 inhibitor in patients with moderate psoriasis. Kremlin Medicine Journal. 2018;1:119–122. (In Russ.)]
15. Хобейш М. М., Соколовский Е. В., Данилюк М. И. Успешный опыт терапии апремиластом в реальной клинической практике. Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018;2:15–19. [Khoheysh M. M., Sokolovskiy E. V., Danilyuk M. I. Successful experience of Apremilast therapy in a real clinical practice. Dermatology (Supplement to the Consilium Medicum Journal). 2018;2:15–19. (In Russ.)]

Информация об авторах

Николай Васильевич Кунгуров — профессор, директор Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии

Наталья Владимировна Зильберберг — профессор, заместитель директора по научной работе Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии

Муза Михайловна Кохан* — профессор, руководитель научного клинического отдела дерматологии Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии; e-mail: mkokhan@yandex.ru

Юлия Владимировна Кениксфест — д.м.н., доцент, заведующая отделением хронических дерматозов для взрослых Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии

Елена Владимировна Гришаева — к.м.н., заведующая клиникой Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии

Information about the authors

Nikolay V. Kungurov — Prof., Director, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology

Natalia V. Zilberberg — Prof., Vice-Director for Research, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology

Muza M. Kokhan* — Prof., Head of the Scientific Clinical Department of Dermatology, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology; e-mail: mkokhan@yandex.ru

Julia V. Keniksfest — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chronic Dermatoses for Adults, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology

Elena V. Grishaeva — Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical Department, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology

Адапален, крем для наружного применения 0,1% 30 г

- ✓ Адапален включен в мировые рекомендации наружной терапии акне¹
- ✓ Поддержание ремиссии через предотвращение развития микрокомедонов²⁻³
- ✓ Адаклин обладает хорошей переносимостью⁴
- ✓ Благоприятная форма выпуска – крем бережно воздействует на сухую, чувствительную и нормальную кожу⁵



На акне свет сошелся клином?
 Ответ: лечение Адаклином!

УВЕРЕННОЕ* ЛЕЧЕНИЕ ВСЕХ ФОРМ АКНЕ

Rx-Derm-Health-1-1-19



РУ ЛП №000828

ДЛЯ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ И ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АКНЕ^{1,6}

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Сотрет МНН: изотретиноин. **Лекарственная форма:** капсулы, изотретиноин 10, 20 мг. **Показания к применению:** тяжелые формы акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов); акне, не поддающиеся другим видам терапии. **Противопоказания:** беременность, кормление грудью; способность к деторождению у женщин, не соблюдающих контрацепцию при приеме препарата Сотрет; печеночная недостаточность; гиповитаминоз А; выраженная гиперлипидемия; сопутствующая терапия тетрациклинами; повышенная чувствительность к изотретиноину или вспомогательным веществам препарата Сотрет; аллергия на азокс и сою; детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению):** внутрь, во время еды два раза в день. Лечение препаратом Сотрет следует начинать с дозы 0,5 мг/кг/сутки. В большинстве случаев доза колеблется между 0,5 и 1 мг/кг/сутки, в редких случаях доза может достигать 2,0 мг/кг/сутки. Ожидать существенной дополнительной пользы в дозе свыше 120-150 мг/кг не следует. Для достижения ремиссии обычно достаточно курса терапии в 16-24 недели. **Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению):** головная боль, дерматит, сухость кожи и слизистых оболочек, ониходистрофия, усиленное разрастание грануляционной ткани, сыпь, зуд, эритема лица, хейлит, легкая травмируемость кожи, гематурия, протеинурия, миалгия, артралгия, транзиторное и обратимое повышение активности «печеночных» трансаминаз, анемия, увеличение скорости оседания эритроцитов, тромбоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения, носовой полости кровотечения, сухость слизистой оболочки носа и гортани, назофарингит, блефарит, конъюнктивит, синдром сухого глаза, раздражение глаз, гипертриглицеридемия, снижение показателей липопротеидов высокой плотности, гиперхолестеринемия, гиперлипемия. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Полная информация по препарату** представлена в инструкции по применению.

За дополнительной информацией просьба обращаться в Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва
 Адрес: 107023, Москва, Электростроительская ул., д. 27, стр. 8, пом. 14/1. Телефон: +7 (495) 234-56-11;
 факс: +7 (495) 234-56-19; www.sunpharma.com.

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании Сан Фарма просьба информировать об этом своего регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании Сан Фарма в России по телефону: +7(495) 234 56 11 (доб.4) или по электронной почте drugsafety.russia@sunpharma.com



РУ ЛП № 001247

ДЛЯ ПАПУЛО-ПУСТУЛЕЗНЫХ АКНЕ^{1,2}

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Адаклин МНН: адапален. **Лекарственная форма:** крем для наружного применения, 1 грамм крема содержит 1 мг адапалена. **Показания к применению:** угревая сыпь легкой и средней степени тяжести, в т.ч. при наличии комедонов, папул и пустул. **Противопоказания:** беременность, период лактации, повышенная чувствительность к адапалену или любому другому компоненту препарата, детский возраст младше 12 лет. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению):** наружно. Перед применением необходимо очистить и высушить кожу лица. Легким прикосновением равномерно нанести крем на пораженную поверхность 1 раз/сут перед сном, избегая попадания препарата на слизистые оболочки глаз и губ. Терапевтический эффект развивается после 4-8 недель лечения, стойкое улучшение наступает после 3-х месячного лечения. **Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению):** сухость кожи, раздражение кожи, ощущение жжения кожи, эритема. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** отпускают без рецепта. **Полная информация по препарату** представлена в инструкции по применению.

* под уверенным лечением подразумевается убеждение в правильности назначаемой терапии.¹ Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. (2016). Москва: Деловой экспресс; Nast, (2016). European Evidence-based (E3) Guideline for the Treatment of Acne. European Dermatology Forum; 1-56; Zaenglein A, L. (2016). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 74, Issue 5, 945-973.e33. 2. Инструкция к медицинскому применению препарата Адаклин. 3. Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review Theresa N. Canavan, Edward Chen, Boni E. Elewski/Dermatol Ther (Heidelb) (2016) 6:555-578. 4. M.M. Тлиш, Т.Т. Кузнецова, Ж.Ю. Наабыж, Ф.А.Тсаков «Место ретиноидов в алгоритм наружной терапии акне»/CONSILIUM MEDICUM. Pediatrics 2017 | NO. 4



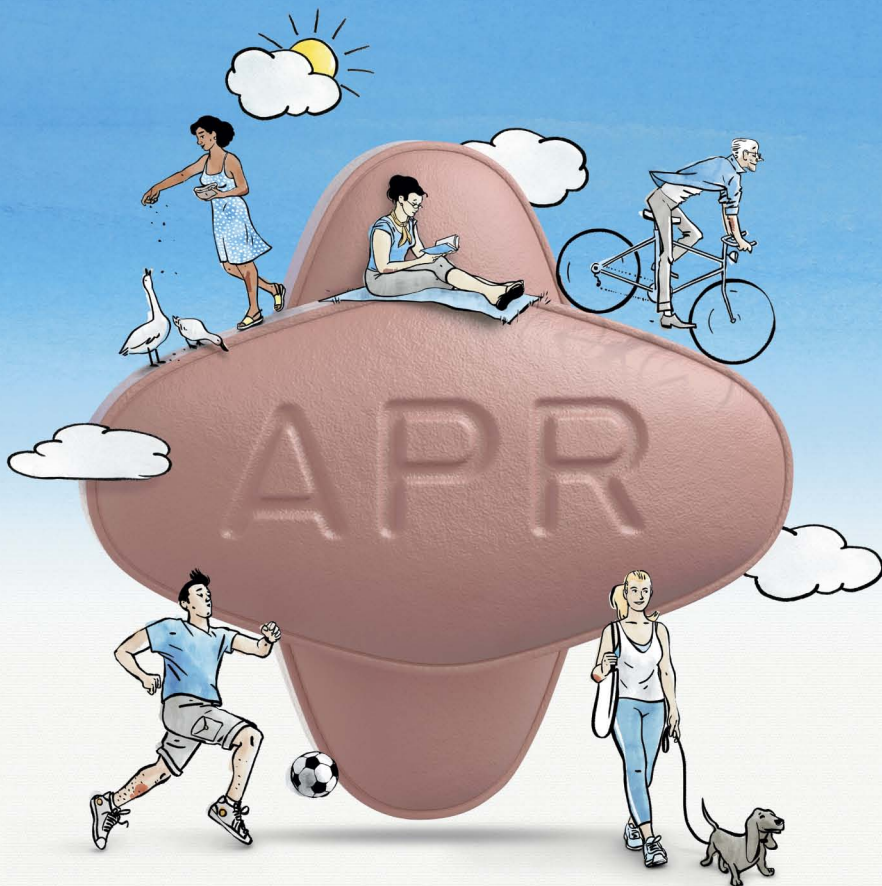
РУ ЛП №001768

ДЛЯ КОМЕДОНАЛЬНОЙ ФОРМЫ АКНЕ И ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ⁷

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Азисик-Дерм МНН: азелаиновая кислота. **Лекарственная форма:** крем для наружного применения, 1 грамм крема содержит 200 мг азелаиновой кислоты. **Показания к применению:** угревая сыпь легкой и средней степени тяжести, в т.ч. при наличии папул и пустул; гиперпигментация типа мелазмы, например хлоазма. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к азелаиновой кислоте и другим компонентам препарата, детский возраст до 12 лет (угревая сыпь), до 18 лет (гиперпигментация типа мелазмы). **Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению):** наружно. Перед применением следует тщательно промыть кожу чистой водой и затем высушить, или использовать мягкое очищающее косметическое средство. Крем наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день (утром и вечером), слегка втирая в кожу (2,5 см крема достаточно для всей поверхности лица). У детей от 12 до 18 лет препарат Азисик-Дерм применяется при лечении угревой сыпи, коррекция дозы не требуется. Эффективность и безопасность применения препарата у детей моложе 2 лет при лечении угревой сыпи не установлена. Эффективность и безопасность применения препарата у детей моложе 19 лет при лечении мелазмы не установлена. Важно, чтобы препарат Азисик-Дерм использовался регулярно в течение всего периода лечения. Улучшение наступает, как правило, через 4 недели лечения. При лечении мелазмы минимальный период применения препарата Азисик-Дерм – 3 месяца. В период лечения мелазмы следует обязательно применять солнцезащитные средства с широким спектром защиты от ультрафиолетового излучения. Если в течение 1 месяца при лечении угревой сыпи и 3 месяцев при лечении мелазмы улучшения не наступило или наступило обострение заболевания, то следует прекратить применение препарата Азисик-Дерм и обратиться к врачу. В случае появления раздражения на коже следует уменьшить количество крема при каждом нанесении или сократить частоту применения крема до 1 раза в день. **Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению):** жжение, зуд, эритема (покраснение), десквамация (отслоения эпидермиса), боль, сухость, изменение цвета кожи, раздражение на коже. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** отпускают без рецепта. **Полная информация по препарату** представлена в инструкции по применению.

Все об акне читайте на сайте:
www.acneclean.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
 ОЗНАКОМЬТЕСЬ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



РЕЗУЛЬТАТ — оправдывает — ОЖИДАНИЯ

ОТЕСЛА®
(апремилласт) 30 мг
таблетки

- + Долгосрочная эффективность при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита¹⁻⁴
- + Благоприятный профиль безопасности, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями⁴⁻⁵
- + Таблетированная форма выпуска

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. 4 Инструкция по медицинскому применению препарата ОТЕСЛА®. 5 Mease P, et al. ACR 2015. Abstract number 2840.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОТЕСЛА®

Регистрационный номер: ЛП-003829. **Торговое название:** ОТЕСЛА®. **Международное непатентованное название:** апремилласт. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. **Показания:** псориазический артрит. Лечение активного псориазического артрита (ПСА) у взрослых в монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БПВП. Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости базисной противовоспалительной терапии, включая циклоспорин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетовым-А облучением (ПУВА). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апремилласту или другим компонентам, входящим в состав препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта); редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу). **С осторожностью.** У пациентов, имеющих нарушения психики или у взрослых на наличие таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения (см. раздел «Способы указания»). У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. раздел «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы», «Способы указания»). У пациентов с недостаточной массой тела (см. раздел «Способы 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 апремилласта у беременных женщин ограничены. Апремилласт противопоказан при беременности. У мышей и обезьян его эффекты заключаются в эмбриональных потерях, снижении веса плода и задержке оксификации у мышей при дозах выше, чем максимальные дозы для человека. Если экспозиция у животных составляла 1,3 от значения клинической экспозиции,

то негативное действие не развивалось (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Период грудного вскармливания.** Апремилласт обнаруживался в молоке мышей (см. раздел «Фармакологические свойства»). Неизвестно, поступает ли апремилласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании, то апремилласт 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 самцов при экспозиции апремилласта 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 псориазического артрита. Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи. **Дозы.** Рекомендуемая доза апремилласта — 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 первичного титрования повторного титрования не требуется. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) в ходе клинических исследований III фазы были нарушения 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 НЛР были расценены как тяжелые. Эти НЛР возникли преимущественно в первые 2 недели лечения и обычно разрешались в течение 4 недель. Другими частыми НЛР были инфекции верхних дыхательных путей (18,4%), головная боль (7,9%) и головная боль напряжения (7,2%). В целом, большинство НЛР были легкой или средней степени тяжести. Реакции гиперчувствительности редко регистрировались в ходе клинических исследований апремилласта. НЛР зарегистрированы в ходе клинических исследований апремилласта при псориазическом артрите (1945 пациентов) и псориазе (1184 пациента). **Инфекци-**

Таблица 1: Схема титрования дозы

| День 1 | | День 2 | | День 3 | | День 4 | | День 5 | | День 6 и далее | |
|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|----------------|-------|
| Утро | Вечер | Утро | Вечер | Утро | Вечер | Утро | Вечер | Утро | Вечер | Утро | Вечер |
| 10мг | 10мг | 10мг | 10мг | 10мг | 20мг | 20мг | 20мг | 20мг | 30мг | 30мг | 30мг |

онные 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, депрессия. **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, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное кровотечение. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** кожная 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. **Передозировка.** Апремилласт изучали на здоровых добровольцах в максимальной суточной дозе 100 мг (по 50 мг 2 раза в день) в течение 4,5 дней без признаков дозозамещающей токсичности. При передозировке рекомендуется наблюдение за симптомами и признаками НЛР. При необходимости назначают симптоматическое и поддерживающее лечение. **Особые указания.** Пациентам с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, с врожденной недостаточностью лактазы или с нарушениями всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать данный препарат. **Нарушение психики:** применение апремилласта ассоциируется с повышенным риском развития нарушений психики, таких как бессонница и депрессия. Случаи появления суицидальных мыслей и поведения, включая суицид, были отмечены у пациентов как с указанием на депрессию в анамнезе, так и без него (см. раздел «Побочное действие»). Риски и польза начала и продолжения терапии апремилластом должны быть тщательно оценены у тех пациентов, которые сообщают об имеющихся у них наруше-

ниях психики или наличии таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения. Пациент и лица, заботящиеся о пациенте, должны сообщать врачу, назначившему препарат, о любых изменениях поведения или настроения пациента, а также о появлении у него суицидальных мыслей. **Тяжелая почечная недостаточность:** у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести доза препарата ОТЕСЛА® должна быть снижена до 30 мг 1 раз в день (см. раздел «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»). **Пациенты с недостаточной массой тела:** у пациентов с недостаточной массой тела в начале курса терапии необходимо регулярно контролировать массу тела в процессе лечения. В случае необъяснимого или клинически значимого снижения массы тела необходимо провести тщательное медицинское обследование пациента и рассмотреть вопрос о прекращении лечения. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** апремилласт не влияет или влияет в незначительной степени на способность управлять транспортными средствами или на работу с механизмами. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2 года. Не применять после даты истечения срока годности. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту.

Организация, принимающая претензии: Представительство корпорации «Селджен Интернашнл Холдингз Корпорэйшн», США
Россия, 125047, г. Москва, ул. 1-ая Тверская - Ямская, д.21
Телефон: 8 (495) 777 65 65
2018-RUS-010