

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

№ 5, 2014



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 № ФС77-28563 от 15.06.2007.

Адрес редакции

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

Менеджер по рекламе

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

Издательство

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 3 467 экз.

Отпечатано в типографии ОАО ПКПП.

Индекс для подписчиков – 72082.

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

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

Редакционная коллегия

Главный редактор

Кубанова А.А.

Заместитель главного редактора

Самцов А.В.

Ответственный секретарь

Карамова А.Э.

Научные редакторы

Заславский Д.В.

Соколовский Е.В.

Редакционная коллегия

Аравийская Е.А. (С.-Петербург)

Бакулев А. Л. (Саратов)

Волкова Е.Н. (Москва)

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)

Охлопков В.А. (Омск)

Перламутров Ю.Н. (Москва)

Рахматулина М.Р. (Москва)

Савичева А.М. (С.-Петербург)

Сидоренко С.В. (С.-Петербург)

Скрипкин Ю.К. (Москва)

Тищенко А.Л. (Москва)

Фриго Н.В. (Москва)

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)

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

№ 5, 2014



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. ФС77-28563
dated June 15, 2007.

Editorial Address

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

Advertising Manager

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

Publishing House

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

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

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

Free price.

Run: 3,467 copies

Printed by the PHPP.

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

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

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

Editorial Board

Editor-in-Chief

Kubanova A.A.

Deputy Editors-in-Chief

Samtsov A.V.

Executive Editor

Karamova A.E.

Science Editors

Zaslavsky D.V.

Sokolovskiy E.V.

Editorial Board

Araviyskaya E.A. (St. Petersburg)

Bakulev A.L. (Saratov)

Volkova Ye.N. (Moscow)

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)

Okhlopov V.A. (Omsk)

Perlamutrov Yu.N. (Moscow)

Rakhmatulina M.R. (Moscow)

Savicheva A.M. (St. Petersburg)

Sidorenko S.V. (St. Petersburg)

Skripkin Yu.K. (Moscow)

Tishchenko A.L. (Moscow)

Frigo N.V. (Moscow)

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)

Lukyanov A.M. (Belarus)

Mavrov G.I. (Ukraine)

Molochkov V.A. (Russia)

Rubins A.Ya. (Latvia)

Sabirov U.Ju. (Uzbekistan)

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	ORGANIZATION OF HEALTH CARE AND EPIDEMIOLOGY
А.А. МАРТЫНОВ, А.В. ВЛАСОВА Основные направления развития специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология»	16 A.A. MARTYNOV, A.V. VLASOVA Major directions in the development of specialized medical aid in the field of dermatovenerology
А.А. КУБАНОВА, Л.Е. МЕЛЕХИНА, А.А. КУБАНОВ, Е.В. БОГДАНОВА Заболееваемость сифилисом в Российской Федерации и ее тенденции	24 A.A. KUBANOVA, L.E. MELEKHINA, A.A. KUBANOV, E.V. BOGDANOVA Syphilis incidence and its tendency in Russian Federation
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	LITERATURE REVIEW
T. STRUNK, L.R. BRAATHEN, R.-M. SZEIMIES Actinic keratoses — a systemic review	32 T. STRUNK, L.R. BRAATHEN, R.-M. SZEIMIES Actinic keratoses — a systemic review
T. STRUNK, L.R. BRAATHEN, R.-M. SZEIMIES Актинический кератоз — обзор литературы	42 T. STRUNK, L.R. BRAATHEN, R.-M. SZEIMIES Actinic keratoses — a systemic review
А.А. КУБАНОВ, М.Б. ЖИЛОВА, А.А. КУБАНОВА Фотостарение кожи: механизмы развития, особенности клинических проявлений	53 A.A. KUBANOV, M.B. ZHILOVA, A.A. KUBANOVA Skin photoageing: mechanisms of development and particular features of clinical manifestations
А.А. КУБАНОВ, М.Б. ЖИЛОВА Потенциальная канцерогенность методов фототерапии у больных псориазом	60 A.A. KUBANOV, M.B. ZHILOVA Carcinogenic effects of phototherapy in patients with psoriasis
НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	SCIENTTIFIC RESEARCHES
А.С. ЖУКОВ, И.Э. БЕЛОУСОВА, А.В. САМЦОВ Foxp3+ т-лимфоциты в патогенезе грибовидного микоза	68 A.S. ZHUKOV, I.E. BELOUSOVA, A.V. SAMTSOV Foxp3+ T-lymphocytes in the pathogenesis of mycosis fungoides
А.А. КУБАНОВ, А.А. МИНЕЕВА Молекулярно-генетические исследования предрасположенности к развитию псориаза среди населения Российской Федерации: изучение полиморфизмов генов <i>Tnfrif3</i> , <i>Tnfrif1</i> , <i>Tykr2</i> и <i>Rel</i>	73 A.A. KUBANOV, A.A. MINEYEVA Molecular and genetic studies of the predisposition to the development of psoriasis among the population of the Russian Federation: a study of polymorphisms of <i>Tnfrif3</i> , <i>Tnfrif1</i> , <i>Tykr2</i> and <i>Rel</i> genes
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	GUIDELINES FOR PRACTITIONERS
И.Н. КОНДРАХИНА, А.Н. МАРЕЕВА Неинвазивная диагностика нерубцовых алопеций методом трихоскопии	81 I.N. KONDRACHINA, A.N. MAREEVA Non-invasive diagnostics of scarring alopecias by the method of trichoscopy
В.В. ЧИКИН, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, А.А. МИНЕЕВА, Т.А. СМАЛЬ Патогенетические аспекты лечения больных псориазом	86 V.V. CHIKIN, L.F. ZNAMENSKAYA, A.A. MINEYEVA, T.A. SMAL Pathogenic aspects of treatment of psoriatic patients
НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ	CLINICAL CASES
Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ, Е.М. АНДРИЕНКО, И.Ю. АЛЕКСАНДРОВА, Е.Л. МАТВЕЕВА, С.Е. СЕМЕНОВА, М.Е. ЗУЕВ, А.А. ГАЙДУК Верификация лейшманиоза кожи	91 D.V. ZASLAVSKY, YE.M. ANDRIYENKO, I.Y. ALEKSANDROVA, YE.L. MATVEYEVA, S.YE. SEMYONOVA, M.E. ZUYEV, A.A. GAIDUK Verification of cutaneous leishmaniasis
О.В. АНТОНОВА, П.Н. ТРОФИМОВ, И.Э. БЕЛОУСОВА, А.В. САМЦОВ Ретикулярный эритематозный муциноз	96 O.V. ANTONOVA, P.N. TROFIMOV, I.E. BELOUSOVA, A.V. SAMTSOV Reticular erythematous mucinosis
ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ	DRUG TREATMENT IN DERMATOVENEROLOGY
А.В. СТАЦЕНКО, Ю.Г. ГОРБУНОВ, В.Р. ХАЙРУТДИНОВ, Н.Е. ШЕСТОПАЛОВ, О.В. АНТОНОВА Опыт применения азелаиновой кислоты в терапии больных акне	100 A.V. STATSENCO, U.G. GORBUNOV, V.R. KHAIRUTDINOV, N.E. SHESTOPALOV, O.V. ANTONOVA Experience use of azelaic acid in patients with acne
Е.В. МАТУШЕВСКАЯ, Е.В. СВИРЦЕВСКАЯ Топические формы сертаконазола в терапии грибковых заболеваний гладкой кожи	106 E.V. MATUSHEVSKAYA, E.V. SVYRZHEVSKAYA Topical forms of sertaconazole in the treatment of fungal infections of the skin

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
<p>В.В. ЧИКИН Метилпреднизолона ацепонат и декспантенол в топической терапии больных атопическим дерматитом</p>	<p>V.V. CHIKIN Topical methylprednisolone aceponate and dexpanthenol in the treatment of patients with atopic dermatitis</p>
<p>ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ</p>	<p>HISTORY OF MEDICINE</p>
<p>О.Р. ЗИГАНШИН, О.В. ЛЫСЕНКО, Ю.Н. КОВАЛЕВ, О.И. ЛЕТЯЕВА Славный путь длиною в жизнь: к 70-летию кафедры дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета</p>	<p>O.R. ZIGANSHIN, O.V. LYSENKO, YU.N. KOVALEV, O.I. LETYAYEVA A lifelong path of glory: on the 70th anniversary of the chair of dermatovenerology, south ural state medical university</p>
<p>ЮБИЛЕЙ</p>	<p>JUBILEES</p>
<p>МИХАИЛ АЛЕКСЕЕВИЧ ЗЕМЦОВ К 60-летию со дня рождения</p>	<p>M.A. ZEMTSOV On the 60th anniversary</p>
<p>БОРИС МУАЕДОВИЧ САСИКОВ К 65-летию со дня рождения</p>	

**ВЕСТНИК
ДЕРМАТОЛОГИИ
И ВЕНЕРОЛОГИИ**

II полугодие 2014 года

в каталоге агентства
«Роспечать»
«Газеты. Журналы»
во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки **72082**

Эффект колибри



Мардил Цинк® Макс

раствор цинка дихлорпропионата 1,5% в дихлорпропионовой кислоте

высокий уровень безопасности
высокий уровень клинической эффективности
длительный безрецидивный период
отличный уровень переносимости
однократное применение

- ▶ доброкачественные поражения кожи вирусного происхождения (вульгарные, подошвенные и плоские бордавки)
- ▶ доброкачественные эпителиальные опухоли кожи (себорейный кератоз, фиброэпителиальные полипы)
- ▶ доброкачественные меланоцитарные опухоли кожи (пограничные, смешанные, дермальные вирусы)

mc

МЕДИЦИНСКАЯ СИСТЕМА



www.papillome.net

119331, г. Москва, пр-т Вернадского 29
Тел. +7 (499) 131-30-19, +7 (499) 766-88-49

Регистрационное удостоверение № ЛСР-005285/09, 30.06.09.

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 - ПН012434/01; дата регистрации 19.11.2007; Полькортолон ТС - ПН012544/01; дата регистрации 19.11.2007; Неомидин - ПН-001197; дата регистрации 2011-11-11



Оксикорт (Oxycort)

Гидрокортизон + Окситетрациклин
(Oxytetracyclini hydrochloridum + Hydrocortisonum)
- аэрозоль для наружного применения, 55 мл.

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



Полькортолон ТС (Polcortolon TC)

Тетрациклин + Триамцинолон
(Tetracycline + Triamcinolone)
- аэрозоль для наружного применения, 30 мл.

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



Неомицин (Neomycin)

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

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

Апрель 2014
Зарегистрирован
в России

КСОЛАР, ИЗМЕНЯЮЩИЙ ЖИЗНЬ

44 % пациентов избавились от зуда и высыпаний
благодаря препарату Ксолар в дозе 300 мг
через 12 недель¹⁻⁴



 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Ксолар
омализумаб

Новые возможности лечения ХИК

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

МНН: омализумаб. Лекарственная форма. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуанидинированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК) а также вспомогательные вещества. **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** Атопическая бронхиальная астма: В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Хроническая идиопатическая крапивница: Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предосторожности.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гелиминтных инфекций, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сыпороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочное действие.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции, включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангиит

(синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сыпороточная болезнь. Очень часто: головная боль. Часто: гипертермия (очень часто - у детей 6-12 лет с атопической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, зрительная боль, боль в верхней половине живота (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекция мочевыводящих путей, синусит, головная боль и головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. Нечасто: головокружение, сонливость, парестезия, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: гелиминтные инфекции, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: апноэция, отек суставов. **Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем - водой для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой растворителя и с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению, Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.

1. Инструкция по применению препарата Ксолар. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР ЛСР-000082. 2. Saini S. S., et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013; 111 (Suppl. 5): A18. 3. Maurer M, et al. N Engl J Med. 2013; 368: 924-935. 4. Kaplan A, et al. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 101-109.

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

279567/XOL/A4/08.2014/33 300

КАРТАЛИН®

Крем «Карталин» нормализует липидный слой кожи, приводя его в состояние физиологической нормы, обладает корнепротективным (восстанавливающим роговой слой кожи) действием. Оказывает выраженное противовоспалительное, кератолитическое, заживляющее и выравнивающее действие.

РЕКОМЕНДОВАНО ПРИ:

- псориазе
- атопическом дерматите
- нейродермите
- хронической экземе
- кератодермии
- аллергическом дерматите

Под воздействием крема «Карталин» происходит нормализация процессов кератинизации за счет содержащегося в составе растительных масел большого количества жирных кислот, которые встраиваются в мембрану роговых клеток и смягчают ее, делая более пластичной, в результате чего повышается регенерационная способность эпидермиса, улучшается проникающая способность для других биологически активных веществ.

«Карталин» восстанавливает роговой слой кожи, вследствие этого процесса клетки эпидермиса не подвергаются обезвоживанию. Восстановление барьерного слоя эпидермиса уменьшает способность кератиноцитов вырабатывать цитокины, опосредующие возникновение и дальнейшее развитие воспалительной реакции и, как следствие, эпидермальной гиперплазии при дерматозах различного генеза.

Крем «Карталин» имеет оригинальный состав, включающий в себя компоненты природного происхождения: растительные масла, лизоцим, мед пчелиный, череду трехраздельную, ромашку аптечную, витамин А, масло лавандовое и эвкалиптовое, салициловую кислоту, обладающие выраженной бактерицидной активностью, что является также важнейшим условием в современной наружной терапии хронических воспалительных дерматозов.

Совокупность ингредиентов, входящих в состав крема «Карталин», обеспечивает высокий терапевтический эффект, не вызывая побочных явлений или осложнений, достаточно хорошо переносится пациентами, не оказывает кожно-раздражающего и сенсибилизирующего действия, что подтверждено научными работами и отзывами клинических кафедр.

Крем «Карталин» рекомендован к применению как эффективное средство в комплексной терапии дерматозов различного генеза, в том числе в качестве профилактики псориаза, что отмечено в издании «Клинические рекомендации «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ 2010», подготовленном Экспертным советом Российского общества дерматовенерологов.



Производитель – ООО «Астрофарма-Т»



АГРЕССИВНЫЙ УХОД



СУХОСТЬ



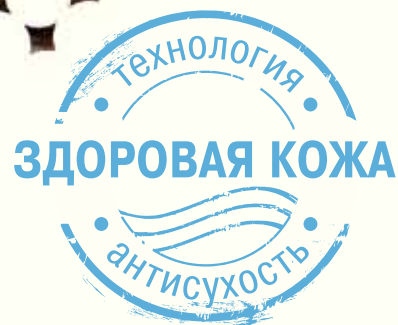
ВОСПАЛЕНИЯ



ЧЕРНЫЕ ТОЧКИ



ПРЫЩИ



ДЕЙСТВУЕТ НА ПРЫЩИ, А НЕ НА КОЖУ!

АКТИВНОЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
СРЕДСТВО, КОТОРОЕ НЕ ПЕРЕСУШИВАЕТ

142450, Московская обл., Ногинский район, г. Старая Купавна,
ул. Кирова, д. 29, ОАО «АКРИХИН», тел.: +7 495 702 95 03



 **акрихин**
www.akrihin.ru

URIAGE

EAU THERMALE



Гамма РОЗЕЛЬЯН С Термальной водой Урьяж

ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ КОЖА, СКЛОННАЯ К ПОКРАСНЕНИЮ КОЖА С РОЗАЦЕА
УМЕНЬШАЕТ ПОКРАСНЕНИЕ, УВЛАЖНЯЕТ, ЗАЩИЩАЕТ

СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ

Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ» www.afarm.ru

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

циклов дополнительного профессионального образования ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России на 2015 год

Наименование цикла, контингент слушателей	Стоимость	Сроки обучения	Выдаваемый документ
Профессиональная переподготовка «Косметология» 576 часов <i>Врачи-дерматовенерологи</i>	120 000 руб.	09.02.15 — 18.04.15 16.03.15 — 23.05.15 20.04.15 — 27.06.15 14.09.15 — 21.11.15 19.10.15 — 26.12.15	Диплом о профессиональной переподготовке установленного образца Сертификат специалиста государственного образца
Сертификационный цикл «Косметология» 144 часа <i>Врачи-косметологи</i>	27 000 руб.	12.01.15 — 06.02.15 01.06.15 — 26.06.15	Удостоверение о повышении квалификации установленного образца Продление сертификата специалиста государственного образца
Сертификационный цикл «Дерматовенерология» 144 часа <i>Врачи-дерматовенерологи</i>	20 000 руб.	12.01.15 — 06.02.15 23.11.15 — 18.12.15	Удостоверение о повышении квалификации установленного образца Продление сертификата специалиста государственного образца

Необходимые документы

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

Занятия проводятся по адресу: Москва, улица Короленко, дом 3, строение 6

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

Контактный телефон для получения дополнительной информации:

Заведующий научно-образовательным отделом
Волкова Елена Николаевна

+7 (499) 785-20-65

16+



SAM
SYMPOSIUM

XIV МЕЖДУНАРОДНЫЙ
СИМПОЗИУМ
ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЕ



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ
ВЫСТАВКА

21-23 ЯНВАРЯ 2015 ГОДА • МОСКВА, ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ НА КРАСНОЙ ПРЕСНЕ

В ПРОГРАММЕ:

XIV МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

21-23 ЯНВАРЯ 2015 ГОДА

Руководитель научной программы Симпозиума – Жукова И.К., к.м.н., главный редактор журнала «Эстетическая медицина»

21 ЯНВАРЯ

СЕССИЯ: Методы коррекции и профилактики возрастных изменений.

Модератор: Губанова Е.И., д.м.н.

- Эволюция инъекционных методов: новые техники мезотерапии и биоревитализации, сочетанные методы использования биоревитализантов и филлеров,

СЕССИЯ: Лазерные, радиочастотные процедуры, крио- и ультразвуковое воздействие – физика, биология и клиника аппаратной косметологии.

Модератор: Королькова Т.Н., д.м.н.

- Современная аппаратная косметология: возможности ультразвукового, радиочастотного, инфракрасного воздействия для омоложения кожи и лифтинга мягких тканей лица
- Инновационные продукты: аминокислоты, регуляторные пептиды в составе инъекционных препаратов, основы пептидной регуляции старения и использование биомиметических пептидов в эстетической и anti-age медицине.

ПАРАД ЗВЕЗД МИРОВОЙ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ. Выбор техники инъекционной контурной пластики в зависимости от индивидуальных особенностей и морфотипа лица пациента. Подробный разбор особенностей методики, клинических результатов.

22 ЯНВАРЯ

СЕССИЯ: Малоинвазивные хирургические методы в практике дерматокосметолога

Модератор: Шарова А.А., к.м.н.

- Филлеры: дермальная и объемная коррекция. Оптимальные схемы волюметрической коррекции лица. Осложнения контурной пластики и методы терапии.

СЕССИЯ: Методы нитевого лифтинга. Армирование мягких тканей лица и тела. Возможности косметолога в использовании различных видов нитей.

Модератор: Суламанидзе М.А., к.м.н.

- Выбор методов нитевого лифтинга в зависимости от типа нитей, индивидуальных особенностей пациента. Сочетание нитевого лифтинга с другими методами терапевтической косметологии.

ПАРАД ЗВЕЗД МИРОВОЙ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ. Методы нитевого армирования и нитевого лифтинга – альтернатива хирургической операции.

23 ЯНВАРЯ

СЕССИЯ: «Совершенное тело: профилактика и коррекция возрастных изменений».

Модератор: Жукова И.К., к.м.н.

- Коррекция локальных жировых отложений.
- Физиология жировой ткани и терапевтические методы воздействия на адипоциты. Липолиз и адипоцитолитический – два аспекта решения проблемы.
- Возможности аппаратных методов в коррекции фигуры. Обоснование безопасности предлагаемых современных методов уменьшения локальных жировых отложений.
- Инъекционный липолиз – возможности и тактика ведения пациентов. Расчет дозировок липолитиков, оптимальные техники введения в различных зонах.

СЕССИЯ: Клиническая косметология: вопросы и ответы. Лечение купероза, акне, гиперпигментаций, алопеции и гипертрихоза.

Модератор: Описова О.Ю., д.м.н.

ПАРАД ЗВЕЗД МИРОВОЙ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ. Современные тренды ботулинотерапии. Практическое решение вопросов коррекции мимического гипертонуса на лице. Новые техники и подходы к сохранению естественной красоты.

IX ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ФОРУМ «ИСКУССТВО ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ»

21–22 ЯНВАРЯ 2015 ГОДА

Руководитель научной программы Форума, член научного комитета Симпозиума – Неробеев А.И., д.м.н., проф.

21 ЯНВАРЯ

ТЕМА ДНЯ: Современные малоинвазивные методы пластической хирургии. Хирургические нити. Методы нитевого лифтинга на лице и теле. Оптимальный выбор нитей, методики установки. Проблемы и осложнения. Липофилинг для

коррекции эстетических проблем лица и тела. Подходы к забору, обработке и введению жировых трансплантатов.

22 ЯНВАРЯ

СЕКЦИЯ: Молочная железа – методы восстановительной хирургии и эстетической коррекции. Липофилинг в пластической хирургии молочных желез.

СЕКЦИЯ: Обзор современных методик face-lifting. Сравнительный анализ методов операций, клинической эффек-

тивности, реабилитации, осложнений. Выбор метода в зависимости от морфологических особенностей лица.

Докладчики: Блохин С.Н., д.м.н., проф., Боровиков А.М., д.м.н., проф., Виссарионов В.А., д.м.н., проф., Жолтиков В.В., к.м.н., Карпова Е.И., д.м.н., Малаховская В.И., д.м.н., проф., Мантурова Н.Е., д.м.н., проф., Павлюченко Л.Л., д.м.н., проф., Прокудин С.В., д.м.н., Пшениснов К.П., д.м.н., проф., Суламанидзе М.А., к.м.н., Чирикова Е.Г., к.м.н., Шургая Ц.М., д.м.н. и другие.

ОРГАНИЗАТОРЫ ФОРУМА:



КОНФЕРЕНЦИЯ «ВОЗМОЖНОСТИ КОСМЕТОЛОГА В ANTI-AGE ТЕРАПИИ»

22 ЯНВАРЯ 2015 ГОДА

Модератор: Калинченко С.Ю., д.м.н.

• Возможности косметолога в anti-age терапии. Коррекция частых возраст-

ных нарушений в клинике эстетической медицины: витамины, БАДы, геропротекторы.

• Лечение и профилактика неврологических расстройств, бессонницы, мета-

болических нарушений. Гормоно-заместительная терапия.

• Общие и частные аспекты anti-age терапии с использованием пептидов.

BEAUTY TOP MEETING – IV АССАМБЛЕЯ ВЛАДЕЛЬЦЕВ И РУКОВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ КЛИНИК И ЦЕНТРОВ КРАСОТЫ

23 ЯНВАРЯ 2015 ГОДА

МЕДИЦИНСКАЯ КЛИНИКА: СЛАГАЕМЫЕ УСПЕШНОГО БИЗНЕСА. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И КОМПЕТЕНТНЫЕ ОТВЕТЫ

Модераторы: координаторы образовательных проектов «Старой крепости»

Разакова А.М., главный редактор журнала *Les Nouvelles Estétiques*; Москвичева Е.В., аналитик индустрии красоты

• Лицензирование. Можно ли соответствовать требованиям?
• Проверки. Разнообразие видов. Тактика подготовки
• Потребительский терроризм в эсте-

тической медицине. Совершенствование методов и инструментов воздействия на медицинский центр. Меры защиты

• Как избраться от недобросовестных конкурентов? Где найти хорошие кадры?

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ SAM-EXPO

21–23 ЯНВАРЯ 2015 ГОДА

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ:

• Косметические средства коррекции инволюционных изменений кожи
• Аппараты для коррекции фигуры

• Оборудование для пластической хирургии, косметологии и физиотерапии
• Препараты для мезотерапии, контурной пластики и пилингов
• Препараты ботулинического токсина

• Медицинские лазерные системы
• Имплантаты, шовные и расходные материалы
• Фармацевтические препараты и БАД
• Биологическое и диетическое питание
• Специализированная пресса

ОРГАНИЗАТОРЫ:



ООО «БьютиЭкспозитив»

Эстетическая
Медицина

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
СПОНСОР:



ИНСТИТУТ КРАСОТЫ

ПРОДАЖА БИЛЕТОВ:

Ольга Емельяненко,
emel@cosmopress.ru

+7(495) 228-70-71/72/73/74
Горячая линия 8-800-200-8500
www.sam-expo.ru

УЧАСТИЕ В ВЫСТАВКЕ:

Юлия Венедиктова,
sam-expo@cosmopress.ru



ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ, ОРГАНИЗУЕМЫХ РОССИЙСКИМ ОБЩЕСТВОМ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ В 2015 ГОДУ



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА



КРАСНОДАР

3—4 апреля

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Заседание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии

САМАРА

24—25 апреля

IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области



АРХАНГЕЛЬСК

29 мая

III Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа. Конференция посвящена 90-летию Архангельского клинического кожно-венерологического диспансера

МОСКВА

23—26 июня

XV Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов



АСТРАХАНЬ

11 сентября

Конференция дерматовенерологов и косметологов Астраханской области. Конференция посвящена 95-летию дерматовенерологии Астраханской области

ЯЛТА

25—26 сентября

Конференция дерматовенерологов и косметологов Крымского федерального округа



НОВОСИБИРСК

15—16 октября

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа

КАЗАНЬ

12—13 ноября

V Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Заседание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по дерматовенерологии и косметологии



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ДЛЯ МОЛОДЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ

МОСКВА

20—21 февраля

22—23 мая

27—28 ноября

Научно-практическая конференция для молодых специалистов дерматовенерологов и косметологов

Ki[®]

KOSMETIKEXPO

2014

Сеть косметических выставок России

В программе:

- Чемпионат Европы по парикмахерскому искусству
- ● ● Отборочный тур XX Чемпионата России по парикмахерскому искусству, декоративной косметике, моделированию и дизайну ногтей
- ● ● Отборочный тур XI Открытого чемпионата России по косметологии и массажу
- ● ● Отборочный тур XIII Открытого чемпионата России по перманентному макияжу «Конур века»
- ● ● Отборочный тур X Чемпионата по моделированию и дизайну ногтей NAILEXPO
- ● ● Отборочный тур III Чемпионата России по наращиванию ресниц
- ● ● Чемпионат по креативному макияжу на Кубок округа
- ● ● Конференция по косметологии и эстетической медицине
- ● ● Конференция по перманентному макияжу
- ● ● Обучающие семинары:
«Салонный менеджмент»
«Массажные технологии»
«Ногтевые технологии»
«Парикмахерские технологии»
- ● ● Мастер-класс по макияжу

IX Выставка для профессионалов индустрии красоты

ПОВОЛЖЬЕ

KOSMETIKEXPO

4–7 июня

Казань, Дворец спорта,
(ул. Московская, д.1)

V Выставка для профессионалов индустрии красоты

СИБИРЬ

KOSMETIKEXPO

HAIREXPO

11–13 сентября

Новосибирск,
МВЦ «Новосибирск Экспоцентр»
(ул. Станционная, 104)

IX Выставка для профессионалов индустрии красоты

УРАЛ

**KOSMETIKEXPO
& HAIR**

16–19 ноября

Екатеринбург,
МВЦ «Екатеринбург-Экспо»
(Экспо-Бульвар, д.2)

Оргкомитет в Москве

+7 (495) 937-13-19/21
expo@ki-expo.ru
www.ki-expo.ru

Оргкомитет в Екатеринбурге

тел. +7(982) 622-21-90,
+7 (922)214-32-52.
ki-ural@mail.ru

Оргкомитет в Казани

+7 (843) 264-59-25/35/15

Основные направления развития специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология»

А.А. Мартынов¹, А.В. Власова²

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

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

Представлены результаты анализа направлений развития специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи с учетом положений Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения»

Ключевые слова: **приоритетный национальный проект «Здоровье», региональные программы модернизации здравоохранения, государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь, организация оказания дерматовенерологической помощи.**

Контактная информация: ???, Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 16—23.

Major directions in the development of specialized medical aid in the field of dermatovenerology

A.A. Martynov¹, A.V. Vlasova²

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

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

The article presents the results of a survey of the lines of development for specialized medical aid including high-end one taking into consideration the provisions set out in the Order issued by the President of the Russian Federation under No. 598 “On the improvement of the state policy in the field of health care” on May 7, 2012.

Key words: **High-Priority National Project “Health”, regional healthcare modernization programs, Health Development State Program of the Russian Federation, specialized medical aid including high-end aid, organization of dermatovenerological aid.**

Corresponding author: ???, Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 16—23.

■ Последние два десятилетия в Российской Федерации отмечены рядом последовательно проводимых реформ в социальной сфере, которые сопровождались преобразованиями и в сфере здравоохранения. На смену плановой экономике пришли программно-целевые и проектные методы управления, был реализован ряд крупных проектов по развитию отдельных видов медицинской помощи, направленных на повышение ее доступности и качества. Наиболее значимые проекты: приоритетный национальный проект «Здоровье» (2006—2013 гг.), региональные программы модернизации здравоохранения (2011—2013 гг.).

Вместе с тем накопившиеся за многие десятилетия проблемы в организации оказания медицинской помощи за столь короткий период решить в полном объеме не удалось.

Современная система оказания медицинской помощи отличается рядом особенностей:

- уменьшением доступности специализированной (стационарной) медицинской помощи на фоне недостаточного развития амбулаторно-поликлинической и неотложных видов медицинской помощи;
- снижением доступности лекарственного обеспечения, в особенности на амбулаторном этапе лечения;
- отсутствием четких критериев бесплатности медицинских услуг и увеличением объема предоставляемых платных медицинских услуг в медицинских организациях государственной системы здравоохранения;
- дефицитом/дисбалансом медицинского персонала, особенно на удаленных территориях;
- несовершенством системы обязательного медицинского страхования;
- недостаточным уровнем развития материально-технической базы медицинских организаций, оказывающих помощь при социально значимых заболеваниях, в частности при инфекциях, передаваемых половым путем.

Новые задачи и ориентиры в организации оказания медицинской помощи определены Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» и государственной программой Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [1, 2].

В частности, в соответствии с Указом № 598 в течение 2013 г. Минздравом России совместно с органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации были разработаны и начаты реализовываться следующие программные документы:

- Комплекс мер, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи населению на основе государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [3];
- Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. [4];

- Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации и план ее реализации на период до 2025 г. [5];

- Комплекс мер по обеспечению системы здравоохранения Российской Федерации медицинскими кадрами [6].

Основной задачей Комплекса мер по обеспечению системы здравоохранения Российской Федерации медицинскими кадрами является устранение сложившегося дефицита/дисбаланса медицинского персонала в государственных медицинских организациях. Ключевым моментом развития кадровых программ является предоставление социальных гарантий медицинским работникам и повышение уровня их заработной платы [6]. Также комплексом мер предусматривается:

- создание эффективных механизмов повышения квалификации и оценки профессиональной квалификации медицинских и фармацевтических работников, участие в проведении оценки профессиональной квалификации медицинских и фармацевтических работников профессиональных некоммерческих организаций, создаваемых указанными группами работников;
- переход к аккредитации специалистов в сфере здравоохранения с 2016 г.;
- широкое внедрение в образовательный процесс дистанционных технологий;
- разработка «профессиональных стандартов» (к настоящему моменту обеспечено согласование с профсоюзом работников здравоохранения 27 проектов таких стандартов);
- переход на эффективный контракт работников здравоохранения.

Во всех субъектах Российской Федерации в течение 2013 г. разработаны и утверждены программы, направленные на повышение квалификации медицинских кадров, проведение оценки уровня их квалификации, поэтапное устранение дефицита медицинских кадров. А также программы, содержащие дифференцированные меры социальной поддержки медицинских работников, в первую очередь наиболее дефицитных специальностей. Финансовое обеспечение программ предусмотрено на плановый период 2014—2015 гг. за счет средств региональных бюджетов.

На федеральном уровне при Минздраве России создан Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования, в состав которого включены представители некоммерческих профессиональных организаций.

По данным мониторинга, осуществляемого Минздравом России, в медицинских организациях Российской Федерации в 2013 г. работало более 2 млн медицинских работников, из них на 1 января 2014 г. в учреждениях Минздрава России — 587 482 врача (в том числе 365 842 врача клинических специальностей) и 1 295 736 средних медицинских работников.

Обеспеченность населения (на 10 000) врачами выросла с 40,8 (2008 г.) до 41,0 (2013 г.). Несмотря на то что обеспеченность средними медицинскими работниками снизилась с 94,1 (2008 г.) до 90,4 (2013 г.), отмечается активный их приток в систему здравоохранения, в частности, за 2013 г. их численность увеличилась более чем на 11 тыс. человек.

Для закрепления кадров в отрасли доля целевого приема в образовательных учреждениях Минздрава России была увеличена до 38,5%, при этом эффективность целевого приема резко возросла и превысила 80%.

Программа «Земский доктор» позволила привлечь для работы в сельских медицинских организациях более 12 тыс. молодых врачей. И только в 2013 г. — 4,3 тыс., причем к сельским населенным пунктам присовокуплены и рабочие поселки.

В 2013 г. были разработаны новые федеральные государственные образовательные стандарты по всем основным 11 врачебным направлениям, а также стандарты по всем специальностям подготовки ординатуры (94 стандарта), начата работа по формированию клинических протоколов (за 2013 г. было подготовлено 420 протоколов, из которых утверждено более 310; до конца 2014 г. всего планируется утвердить около 1500 таких документов).

С 2013 г. начата работа по пересмотру норм труда в здравоохранении, стартовал пилотный проект по отработке основных принципов непрерывного образования для участковых терапевтов, педиатров и врачей общей практики. В 2014 г. в этом проекте принимают участие 15 образовательных организаций Минздрава России, 9 общественных профессиональных организаций, 735 врачей первичного звена.

Кроме того, по инициативе Национальной медицинской палаты, в настоящее время активно обсуждается проект концепции введения саморегулирования профессиональной деятельности медицинских работников в Российской Федерации, утверждение которого планируется до конца 2014 г.

Одновременно на основе анализа доступности медицинской помощи, оказываемой медицинскими организациями субъектов Российской Федерации, формируются механизмы эффективного использования мощностей кадровых ресурсов указанных организаций для организации медицинской помощи населению близлежащих субъектов Российской Федерации.

Основной целью Стратегии развития медицинской науки Российской Федерации до 2025 г. является развитие медицинской науки, ориентированной на создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и укрепление здоровья населения на основе трансфера технологий в практическое здравоохранение.

Стратегией предусматривается:

- развитие сектора медицинских исследований и разработок до мирового уровня и интеграция рос-

сийской медицинской науки в глобальное научное пространство;

- повышение уровня ориентированных фундаментальных и прикладных научных исследований;
- повышение эффективности управления медицинской наукой, развитие системы стратегического и проектного управления, внедрение программно-целевого метода финансирования, проведение институциональных преобразований и модернизация инфраструктуры;
- совершенствование механизмов мотивации научных сотрудников, укрепление научного кадрового потенциала.

Управление медицинскими исследованиями планируется осуществлять на основе сформированных научных платформ — интегрированных программ исследований по приоритетным направлениям и критическим технологиям развития медицинской науки, направленных на создание инновационных продуктов и технологий, реализуемых ведущими научными коллективами и исследователями.

Определено 14 научных платформ, в том числе онкология, кардиология и ангиология, неврология, эндокринология, педиатрия, психиатрия, иммунология, микробиология, фармакология, профилактическая среда, репродуктивное здоровье, регенеративная медицина, инвазивные технологии и инновационные фундаментальные технологии в медицине.

Реализация Стратегии позволит к 2025 г.:

- модернизировать более 50% научных лабораторий и до 100% клинических подразделений до уровня, соответствующего требованиям надлежащей лабораторной и клинической практик;
- увеличить на 8% долю научных сотрудников в возрасте до 39 лет в общем объеме научных сотрудников (до 33%);
- довести долю инновационных продуктов, выведенных на рынок, до 10% от числа впервые зарегистрированных продуктов.

В настоящее время прорабатываются вопросы финансового обеспечения развития инновационной медицины.

Глобальной задачей Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации является создание эффективной системы рационального использования лекарственных препаратов для медицинского применения. В этих целях планируется ряд мероприятий, в том числе:

- пересмотр ассортимента лекарственных препаратов, перечень которых определяется стандартами медицинской помощи, внедрение клеточных продуктов;
- отработка в пилотных регионах механизмов лекарственного возмещения для льготных категорий граждан.

В рамках реализации данной стратегии:

- утверждены правила формирования различных перечней лекарственных препаратов, предусмотренных законодательством Российской Федерации, в том числе перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее — перечень ЖНВЛП) [7]. Указанные правила, по сути, унифицируют подходы и требования к процедурам формирования различных перечней лекарственных препаратов, предусмотренных действующим законодательством, в том числе перечня ЖНВЛП, устанавливают прозрачный механизм включения лекарственных препаратов в перечни и исключения из них, предусматривают привлечение к этой работе представителей экспертного сообщества, а также конкретизируют сроки процедур формирования перечней лекарственных препаратов.
- усовершенствована методика установления производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП [8, 9]. В соответствии с обновленной методикой Минздравом России с 1 января 2013 года перерегистрированы цены на 1284 лекарственных препарата российских производителей;
- совершенствуются механизмы взаимодействия организаций здравоохранения, аптечных организаций, организаций социального обслуживания по обеспечению граждан пожилого возраста лекарственными препаратами, в том числе по доставке их на дом. Налажен обмен информацией между заинтересованными организациями; в течение 2013 г. регионами было приобретено более 600 единиц автотранспорта для оснащения мобильных бригад учреждений социального обслуживания. Это позволило в прошлом году воспользоваться услугой по доставке лекарственных препаратов на дом более 1,2 млн пожилых граждан, в том числе 75 тыс. инвалидов и участников Великой Отечественной войны, состоящих на учете в органах социальной защиты населения субъектов Российской Федерации.
- прорабатывается вопрос об установлении дополнительного требования к участникам размещения заказов на поставки медицинских изделий для федеральных нужд, а также нужд субъектов Российской Федерации или муниципальных нужд, в том числе о запрете на допуск медицинских изделий, страной происхождения которых не являются Российская Федерация, Республика Беларусь и Республика Казахстан и которые производятся на территории Российской Федерации в достаточном объеме для покрытия потребности российской системы здравоохранения;
- формируются условия оказания поддержки при государственных закупках отечественным производителям лекарственных средств, включенных

в перечень стратегически значимых лекарственных средств и перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. В том числе путем сохранения действовавших ранее предпочтений в отношении цены контракта в размере 15% участникам размещения заказа, заявки на участие которых содержат предложения о поставке товаров российского, белорусского и (или) казахского происхождения при размещении заказов на поставки товаров для нужд заказчиков путем проведения конкурса или аукциона, в том числе открытого аукциона в электронной форме. Также определяются условия и критерии, в соответствии с которыми лекарственные средства, произведенные на территории Российской Федерации с использованием компонентов иностранного происхождения, могут быть отнесены к лекарственным средствам российского происхождения;

- определены механизмы разработки перечня лекарственных препаратов, в отношении которых допускается размещение заказа по их торговым наименованиям, и порядок формирования указанного перечня [10];
- определены правила установления предельного значения начальной цены контракта в зависимости от объема денежных средств, направленных заказчиком на закупку лекарственных средств в предшествующем году [11];
- на федеральном уровне проводится мониторинг закупок лекарственных средств государственными и муниципальными заказчиками в целях определения предельного значения цены контракта (цены лота).

Кроме того, в настоящее время обсуждаются законодательные инициативы, касающиеся совершенствования государственной контрольно-разрешительной системы в сфере обращения лекарственных средств, а также механизмов борьбы с оборотом фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных препаратов для медицинского применения, реализации программы импортозамещения, изменения в целях осуществления государственных закупок подходов к классификации лекарственных препаратов, в частности исключение понятия «оригинальный лекарственный препарат»; введение понятий «инновационный лекарственный препарат», «взаимозаменяемые лекарственные препараты» и др.

Отдельным направлением всех проектов в сфере здравоохранения является совершенствование организационных и финансовых механизмов оказания высокотехнологичной медицинской помощи. За период до 2013 г. включительно обеспеченность граждан Российской Федерации высокотехнологичной медицинской помощью возросла [13]:

- по всем профилям — рост более чем в 8 раз (2002 г. — 43,0; 2013 г. — 352,3 на 100 000 населения);

- по профилю «дерматовенерология» — более чем в 4 раза (2002 г. — 0,4; 2013 г. — 1,7 на 100 000 населения).

Всего за период 2002—2013 гг. по профилю «дерматовенерология» было пролечено более 24 тыс. больных с тяжелыми формами дерматозов. Большая часть указанных больных — 20 тыс. (83%) — была обеспечена высокотехнологичной медицинской помощью за период 2006—2013 гг.

Наибольшая обеспеченность высокотехнологичной медицинской помощью по профилю «дерматовенерология» отмечается на территории Северо-Западного (33,3%) и Центрального (30,1%) федеральных округов, наименьшая — в Дальневосточном федеральном округе (0,6%).

Вместе с тем отмечается ряд проблем в области оказания данного вида медицинской помощи:

- снижение плановых объемов высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», особенно детскому населению (внутри профиля «дерматовенерология» объем помощи детям уменьшился почти в 3 раза: 2006 г. — 1,47%; 2013 г. — 0,48%);
- недостаточное планирование объемов оказываемой помощи за счет региональных бюджетов (более чем в 85% случаев регионы возлагают ответственность за данное направление на федеральный уровень);
- риски погружения отдельных видов высокотехнологичной медицинской помощи, в том числе по профилю «дерматовенерология», в систему обязательного медицинского страхования.

Основные принципы развития высокотехнологичной медицинской помощи в среднесрочной перспективе будут базироваться на:

- обеспечении доступности такой помощи для жителей всех субъектов Российской Федерации и увеличении объемов ее оказания не менее чем в 1,5 раза по сравнению с 2013 г.;
- изменении механизмов и объемов оплаты высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой по единым тарифам федеральными медицинскими учреждениями, в том числе за счет средств Федерального фонда обязательного медицинского страхования;
- внедрении новых видов высокотехнологичной медицинской помощи, базирующихся на инновационных технологиях.

В результате реализации региональных программ модернизации здравоохранения в 2011—2013 гг. были сформированы условия для повышения эффективности используемых ресурсов системы здравоохранения, что подразумевает, в том числе, оптимизацию неэффективных ресурсов.

В этой связи с 2014 г. значительные изменения претерпевают механизмы организации оказания специ-

ализированной медицинской помощи. Во многом этому также способствует перевод региональных медицинских учреждений на одноканальное финансирование через систему обязательного медицинского страхования за счет введения в течение 2013 г. единой структуры тарифа на оплату медицинской помощи по ОМС.

В среднесрочной перспективе оптимизация специализированной медицинской помощи будет предусматривать:

- увеличение объемов амбулаторной помощи и медицинской помощи, оказываемой в дневных стационарах;
- снижении объемов стационарной медицинской помощи;
- расширение функций средних медицинских работников;
- перераспределение объемов помощи от «узких» специалистов к врачам первичного звена (общей практики) и соответствующие структурные и кадровые перераспределения.

Определенные программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи структурные преобразования ориентированы на сохранение объемов медицинской помощи и стимулирование медицинских работников на достижение конечного результата — улучшение здоровья населения. Итогом такой работы должно стать:

- сокращение непроизводственных затрат;
- уменьшение числа случаев необоснованной плановой госпитализации;
- сокращение средних сроков лечения пациентов;
- повышение интенсивности работы койки, увеличение ее среднегодовой занятости;
- развитие информационных технологий в отрасли, включая дистанционное консультирование.

Также следует иметь в виду, что оптимизация бюджетной сети и развитие стационарозамещающих технологий в ближайшие годы будут предусматривать:

- использование нормативов финансирования медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях и в условиях дневного стационара, установленных с учетом развития стационарозамещающих технологий, профилактической медицинской помощи, медицинской помощи в неотложной форме, сокращение и перепрофилирование коечного фонда медицинских организаций без снижения доступности медицинской помощи для граждан;
- внедрение эффективных способов оплаты медицинской помощи, ориентированных на результат деятельности медицинских организаций, в том числе за законченный случай лечения заболевания, и основывающиеся на передовых мировых разработках — использовании клинико-статистических групп заболеваний;
- формирование программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской

помощи на последующий плановый период на основе дифференцированных нормативов объемов оказания медицинской помощи.

Упомянутые коэффициенты дифференциации нормативов объемов оказания медицинской помощи по субъектам Российской Федерации будут учитывать:

1) коэффициент плотности населения: 1-я группа — с низкой плотностью населения — до 20 человек на 1 км²; 2-я группа — со средней плотностью населения — от 20 до 80 человек на 1 км²; 3-я группа — с высокой плотностью населения — более 80 человек на 1 км²;

2) коэффициент расселения — учитывает долю населения, проживающего в мелких населенных пунктах;

3) коэффициент транспортной доступности — определяется в зависимости от величины плотности транспортных путей постоянного действия к среднему по Российской Федерации;

4) поправочный коэффициент на возрастную структуру населения — отношение доли населения в возрасте до 17 лет и лиц старше трудоспособного возраста в численности населения региона к соответствующему показателю в среднем по Российской Федерации;

5) поправочный коэффициент на заболеваемость населения — отношение показателя общей заболеваемости населения на 100 000 населения за 2012 г. к соответствующему показателю в среднем по Российской Федерации.

Данные коэффициенты планируется применять к каждому нормативу объема медицинской помощи с учетом видов и условий ее оказания. Ожидаемым эффектом использования таких коэффициентов станет возможность установления дифференцированных нормативов объемов оказания медицинской помощи в субъектах Российской Федерации с учетом половозрастного состава и плотности населения, транспортной доступности, уровня и структуры социально значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих, а также климатогеографических особенностей регионов.

К настоящему моменту разработан и утвержден Правительством Российской Федерации «Комплекс мер, направленных на дальнейшее развитие системы обязательного медицинского страхования». Мероприятиями данного комплекса мер предусматривается внедрение эффективных способов оплаты медицинских услуг, оказываемых застрахованным лицам по обязательному медицинскому страхованию, в том числе на основе клинко-статистических групп.

По экспертным оценкам, способ оплаты стационарной медицинской помощи по клинко-статистическим группам признан наиболее экономически эффективным. Около 60 стран в мире используют его для оплаты стационарной медицинской помощи.

Отработка данного способа оплаты стационарной медицинской помощи в Российской Федерации стартовала в 2009 г. на территории пяти регионов.

В конце 2012 г. Минздравом России совместно с Федеральным фондом обязательного медицинского страхования, в том числе в целях обеспечения сбалансированности системы обязательного медицинского страхования, были утверждены Методические рекомендации по формированию способов оплаты медицинской помощи в рамках Программы государственных гарантий на основе групп заболеваний, в том числе клинко-статистических групп болезней [14]. В рекомендациях представлены клинко-статистические группы и соответствующие им коэффициенты затратности. Каждое заболевание в клинко-статистических группах имеет свою структуру расходов базовой стоимости, которая зависит от особенностей оказания медицинской помощи по конкретному заболеванию. При этом указанными методическими рекомендациями предложено объединять в клинко-статистические группы заболевания, на которые установлены стандарты, и заболевания, на которые стандарты не установлены. По сути, норматив оплаты по клинко-статистическим группам является производением норматива среднего числа койко-дней и стоимости одного койко-дня по сходным группам заболеваний под имеющиеся объемы финансирования, предусмотренные в системе обязательного медицинского страхования.

В 2013 г. уже 34 субъекта Российской Федерации оплачивали стационарную медицинскую помощь по клинко-статистическим группам.

В целях обеспечения унифицированного подхода к реализации данного способа оплаты медицинской помощи были утверждены Методические рекомендации по способам оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинко-статистических групп и клинко-профильных групп за счет средств системы обязательного медицинского страхования [15, 16]. С учетом методических рекомендаций оплата специализированной медицинской помощи за счет средств системы обязательного медицинского страхования, оказанной в стационарных условиях и в условиях дневного стационара, осуществляется по клинко-статистическим группам.

В соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 г. и на плановый период 2015—2016 гг., в рамках реализации территориальной программы обязательного медицинского страхования оплата медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях, осуществляется по законченному случаю лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинко-статистическую группу) [17].

Кроме того, в целях стимулирования медицинских организаций, а также медицинских работников (осуществление выплат стимулирующего характера) к внедрению ресурсосберегающих медицинских

Таблица 1

Распределение клинико-статистических групп заболеваний (КСГ) по профилю «дерматология» медицинской деятельности (КПГ) и рекомендуемые коэффициенты относительной затратоемкости КСГ/КПГ

№ КСГ	Наименование КСГ	Коэффициент относительной затратоемкости	Примеры заболеваний группы
Тип «Терапевтический»			
Профиль № 6 «Дерматология» (КПГ по профилю — 0,984)			
28	«Большие» болезни кожи	1,48	Пузырчатка, псориаз, красная волчанка и др.
29	Инфекции кожи и подкожной клетчатки	0,92	Эризипеллоид, рожа, флегмона, пиодермия, эритразма и др.
30	«Малые» болезни кожи	0,96	Чесотка, атопический дерматит, угри и др.

Таблица 2

Рекомендуемая структура расходов базовой стоимости по клинико-статистическим группам заболеваний (КСГ) по профилю «дерматология»

КСГ	Наименование КСГ	Доля расходов, %			
		заработная плата	медикаменты и расходные материалы	питание	остальные
28	«Большие» болезни кожи	44	29	5	22
29	Инфекции кожи и подкожной клетчатки	59	16	5	20
30	«Малые» болезни кожи	62	15	4	18

и организационных технологий, в том числе дневных стационаров, в больничных учреждениях при оплате по клинико-статистическим группам может использоваться ряд поправочных коэффициентов (управленческий коэффициент, коэффициент сложности курации пациента, коэффициент уровня оказания медицинской помощи). Данные коэффициенты могут устанавливаться тарифным соглашением, принятым на территории субъекта Российской Федерации, с учетом региональной специфики.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки, согласно приведенным документам, разделены на три клинико-статистические группы внутри терапевтического типа заболеваний (табл. 1, 2).

На следующем этапе развития эффективных способов оплаты медицинской помощи планируется увеличение числа клинико-статистических групп с учетом формирования групп, включающих методы лечения, отнесенные к высокотехнологичной медицинской помощи.

Таким образом, к настоящему моменту в целом закончено формирование основной нормативно-правовой базы в сфере здравоохранения и определены направления совершенствования специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Вместе с тем имеющиеся экономические риски могут оказать существенное влияние на ход реализации поставленных задач. ■

Литература

1. Order No. 598 "On the improvement of the state policy in the field of healthcare" issued by the President of the Russian Federation on May 7, 2012. [Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения».]
2. Decree No. 294 "On the approval of the Health Development State Program of the Russian Federation" issued by the Government of the Russian Federation on April 15, 2014. [Постановление Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».]
3. Resolution No. 267-r on the approval of a set of measures to improve medical aid rendered to the population based on the Health Development State Program of the Russian Federation issued by the Government of the Russian Federation on February 28, 2013. [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 февраля 2013 г. № 267-р «Об утверждении Комплекса мер, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи населению на основе государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».]

4. Resolution No. 2580-р "On the approval of the strategy of the development of medical science in the Russian Federation up to 2025" issued by the Government of the Russian Federation on December 28, 2012. [Паспортирование Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 года № 2580-р «Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года».]
5. Order No. 66 "On the approval of the strategy of the drug provision program for the population of the Russian Federation" issued by the Russian Ministry of Health on February 13, 2013. [Приказ Минздрава России от 13 февраля 2013 г. № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».]
6. Resolution No. 614-р "On the approval of a set of measures to provide the health care system of the Russian Federation with medical staff" issued by the Government of the Russian Federation on April 15, 2013. [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2013 г. № 614-р «Об утверждении Комплекса мер по обеспечению системы здравоохранения Российской Федерации медицинскими кадрами».]
7. Decree No. 871 "On the approval of regulations for the formation of lists of drugs for medical administration and minimum range of drugs needed for rendering medical aid" issued by the Government of the Russian Federation on August 28, 2014. [Постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».]
8. Decree No. 865 "On state regulation of prices for drugs included in the list of essential and important drugs" issued by the Government of the Russian Federation on October 29, 2010. [Постановление Правительства Российской Федерации от 29 октября 2010 г. № 865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов».]
9. Order No. 961n/527a "On the approval of methods for drug manufacturers for fixing maximum sales prices for certain drugs included in the list of essential and important drugs" issued by the Ministry of Healthcare and Social Development and Federal Tariff Service on November 3, 2010. [Приказ Минздравсоцразвития России и Федеральной службы по тарифам от 3 ноября 2010 г. № 961n/527a «Об утверждении методики установления производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов».]
10. Decree No. 1086 "On the approval of regulations for the formation of lists of drugs to be purchased according to their trade names and on the introduction of amendments into the Regulations on the Governmental Public Healthcare Commission" issued by the Government of the Russian Federation on November 28, 2013. [Постановление Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2013 г. № 1086 «Об утверждении Правил формирования перечня лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями, и о внесении изменения в Положение о Правительственной комиссии по вопросам охраны здоровья граждан».]
11. Decree No. 929 "On the determination of the maximum initial contract price (lot value) not to be exceeded for drugs with different international non-proprietary names (or chemical (group) names if such names are not available) to be the subject of the same contract (the same lot)" issued by the Government of the Russian Federation on October 17, 2013. [Постановление Правительства Российской Федерации от 17 октября 2013 г. № 929 «Об установлении предельного значения начальной (максимальной) цены контракта (цены лота), при превышении которого не могут быть предметом одного контракта (одного лота) лекарственные средства с различными международными непатентованными наименованиями или при отсутствии таких наименований с химическими, группировочными наименованиями».]
12. Draft Federal Law No. 555485-6 "On the introduction of amendments into the Federal Law on the Circulation of Drugs." [Проект федерального закона № 555485-6 «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"».]
13. A.A. Martynov, A.V. Vlasova. Efficacy of measures aimed at providing specialized medical aid including high-end medical aid in the dermatovenerology sector. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014. No. 3. 37—42. [Мартынов А.А., Власова А.В. Результативность мер по обеспечению доступности специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по профилю «дерматовенерология»] *Вестн дерматол и венерол* 2014; 3: 37—42.]
14. Information letter of the Russian Healthcare Ministry dated December 20, 2012 No. 14-6/10/2-5305. [Информационное письмо Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 14-6/10/2-5305.]
15. Information letter of the Russian Healthcare Ministry dated November 11, 2013 No. 66-0/10/2-8405. [Информационное письмо Минздрава России от 11 ноября 2013 г. № 66-0/10/2-8405.]
16. Order No. 292 "On the approval of Methodical Guidelines for methods of payment for specialized medical aid at hospitals and day hospitals based on groups of diseases including clinical and statistical as well as clinical and profile groups at the expense of the compulsory medical insurance system" issued by the Federal Compulsory Medical Insurance Fund on November 14, 2013. [Приказ Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 14 ноября 2013 г. № 229 «Об утверждении «Методических рекомендаций по способам оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп и клинико-профильных групп за счет средств системы обязательного медицинского страхования».]
17. Decree No. 932 "On the approval of the Program of State Guarantees of Free Medical Aid in 2014 and for the planning period of 2015 and 2016" issued by the Government of the Russian Federation on October 18, 2013. [Постановление Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 г. № 932 «Об утверждении Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 г. и на плановый период 2015 и 2016 г.»]

об авторах: ▶

А.А. Мартынов — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 А.В. Власова — к.м.н., доцент кафедры Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ
 им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

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

Заболееаемость сифилисом в Российской Федерации и ее тенденции

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

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

Проанализированы динамика и структура заболеваемости сифилисом в Российской Федерации за период 2004—2013 гг.

Ключевые слова: **заболеваемость сифилисом, структура заболеваемости сифилисом, врожденный сифилис, статистическая информация.**

Контактная информация: stat@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 24—31.

Syphilis incidence and its tendency in Russian Federation

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

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

The article provides analysis of changes and structure of syphilis incidence in 2004—2013 in Russian Federation.

Key words: **incidence of syphilis, structure of syphilis incidence, congenital syphilis, statistical data.**

Corresponding author: stat@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 24—31.

■ По данным Всемирной организации здравоохранения, миллионы людей во всем мире ежегодно заражаются различными инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), которые относятся к серьезным и распространенным заболеваниям и могут наносить огромный ущерб не только здоровью больного, но и обществу в целом. Очевидно, что наиболее социально значимым заболеванием среди инфекций, передаваемых половым путем, является сифилис.

По данным федерального статистического наблюдения, в Российской Федерации в 2013 г. было зарегистрировано 333 852 вновь выявленных случая ИППП, из них 41 455 вновь выявленных случаев сифилиса, что составило 233,4 и 28,9 на 100 000 населения соответственно.

Своевременное и раннее выявление заболеваний, а также предотвращение факторов, способствующих их развитию, и контроль за их распространением являются основополагающими задачами практического здравоохранения. При этом основная роль отводится врачам первичного звена медицинской помощи, устанавливающим взаимодействие врач—пациент—лечение, активное наблюдение за больным и осуществление профилактической работы с контактами пациента.

Реализация государственных программ, направленных на профилактику по предупреждению распространения социально значимых заболеваний, лечение и внедрение современных методов лабораторных исследований в лечебно-диагностический процесс,

позволила существенно снизить к 2013 г. заболеваемость ИППП — почти в 4 раза по сравнению с 1997 г. (875,8 на 100 000 населения), годом наивысшего уровня заболеваемости [1].

В 2013 г. в Российской Федерации доля сифилиса среди всех ИППП составила 10,5%, и, несмотря на то, что уровень заболеваемости сифилисом достиг 28,9 человек на 100 000 населения, мониторинг эпидемиологической ситуации сифилиса остается достаточно актуальным. Анализ статистических данных показал, что заболеваемость сифилисом в целом по Российской Федерации за последние десять лет снизилась на 63,6% (рис. 1).

Оценивая структуру заболеваемости сифилисом за анализируемый период (2004—2013 гг.), можно наблюдать интенсивное снижение доли ранних форм сифилиса, на которые в 2013 г. приходилось 79,5% (2004 г. — 97,6%), и резкое нарастание доли поздних форм — 12,2% (2004 г. — 1,2%) (рис. 2).

Несколько настораживает десятикратный рост доли неуточненных форм сифилиса, составившей в 2013 г. 8,1% (2004 г. — 0,8%). Снижился процент врожденного сифилиса до 0,2% (2004 г. — 0,35%) [1] (рис. 3).

Более детальное изучение структуры форм сифилиса показывает непосредственное соотношение ранних и поздних форм сифилиса между собой. Так, в 2013 г. среди ранних форм сифилиса наибольший процент приходился на долю сифилиса раннего скрытого — 58,6%, вторичный сифилис составил 30,3%, при этом 29,0% —

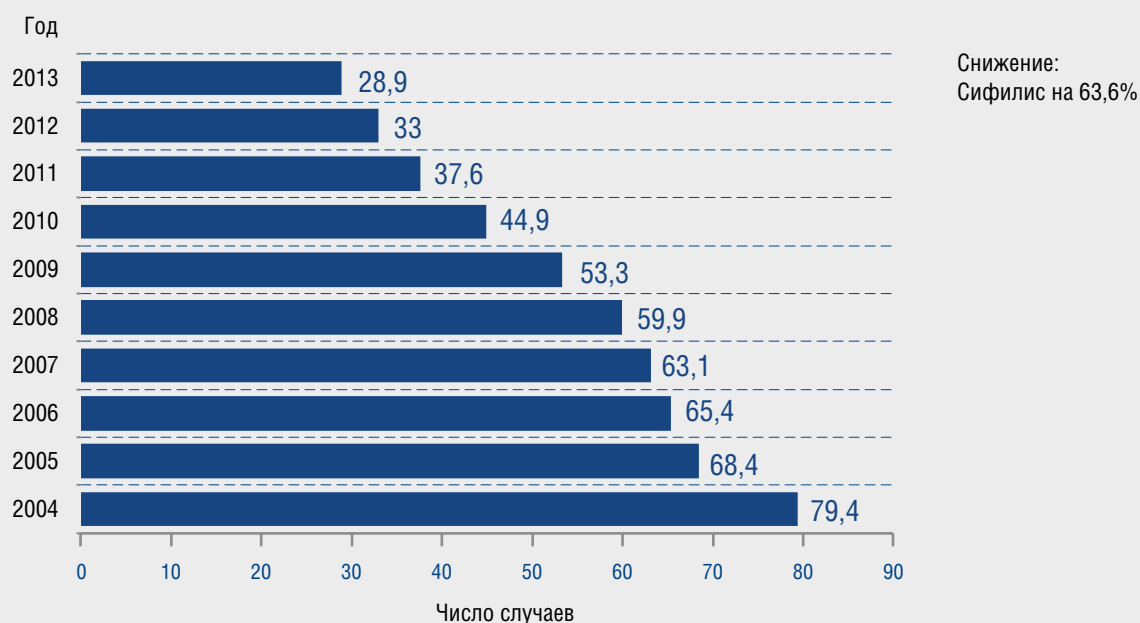


Рис. 1. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации (2004—2013 гг.; на 100 000 населения)



Рис. 2. Заболеваемость ранними и поздними формами сифилиса в Российской Федерации (2002—2013 гг.; на 100 000 населения)

с поражением кожи и слизистых и 1,3% — другие формы вторичного сифилиса. Среди других форм вторичного сифилиса наибольший процент был у раннего нейросифилиса — 58,6% (248 случаев, что в расчете на 100 000 населения составило 0,2) (рис. 4).



Рис. 3. Структура заболеваемости сифилисом в Российской Федерации (2013 г.)

Анализ динамики заболеваемости ранним нейросифилисом показал, что в течение последних десяти лет колебания уровня заболеваемости составили 0,1—0,2 на 100 000 населения (2004, 2008—2011, 2013 гг. — 0,2 на 100 000 населения; 2005—2007, 2012 гг. — 0,1 на 100 тыс. населения).

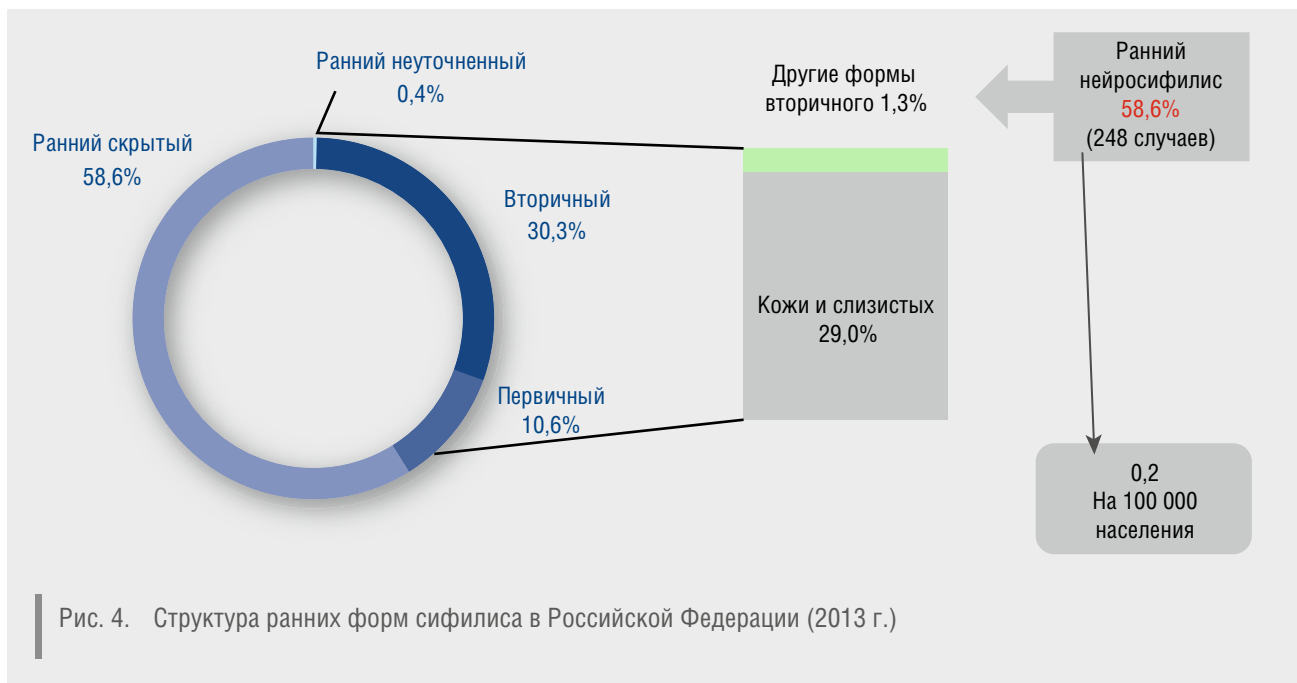
В структуре поздних форм сифилиса (рис. 5), преобладает поздний скрытый сифилис — 76,0%, на втором месте — поздний нейросифилис — 19,6% [1].

Среди поздних форм сифилиса акцент следует сделать на нейросифилис в связи с увеличением частоты его встречаемости. В 2013 г. в России всего было зарегистрировано 987 случаев позднего нейросифилиса, это 0,7 на 100 000 населения, что в 3,5 раза превышает аналогичный показатель 2004 г. (313 случаев; 0,2 на 100 000 населения).

Также следует обратить особое внимание на увеличение числа случаев сифилиса неуточненного как раннего, так и позднего: с 920 в 2004 г. до 3354 в 2013 г., которые могут являться резервуаром для возникновения новой волны распространения инфекции среди населения.

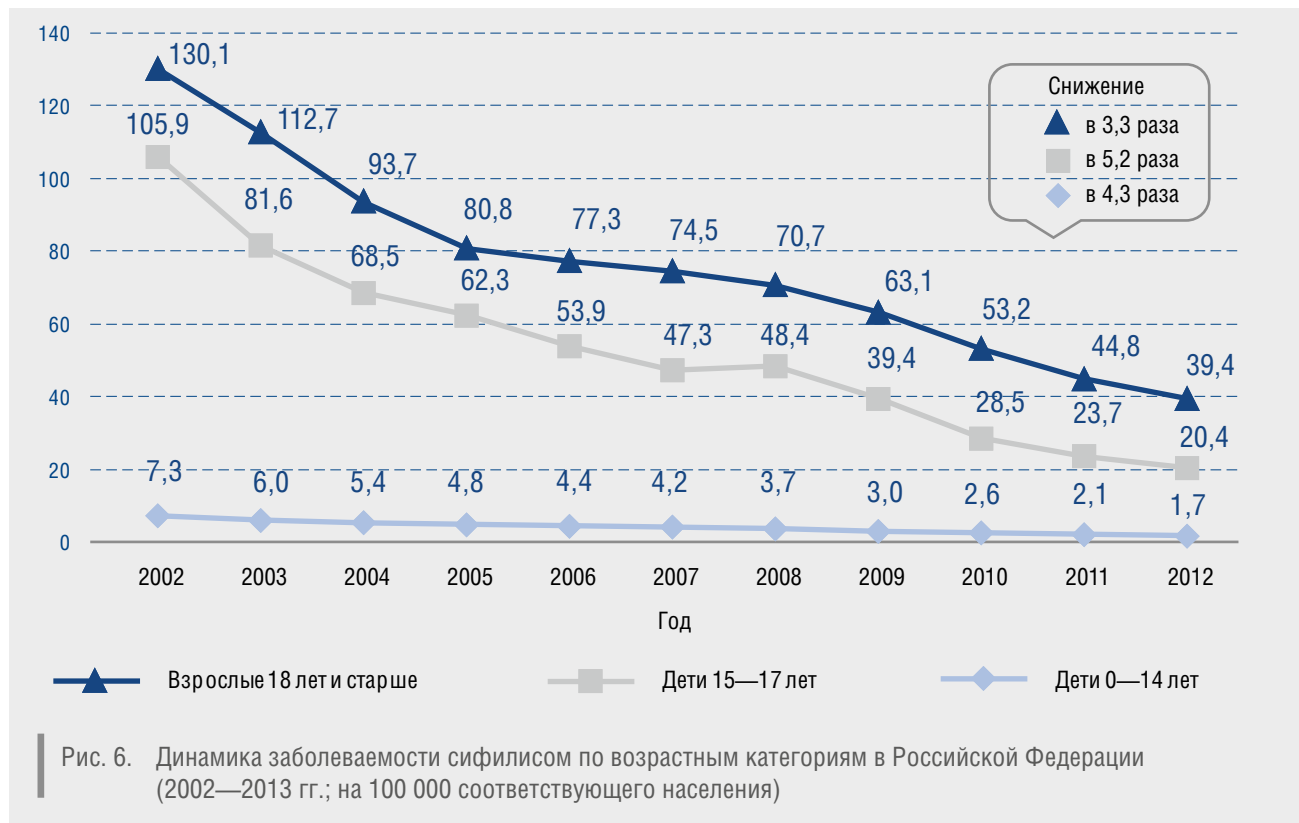
Таким образом, результаты анализа произошедших в структуре форм сифилиса изменений позволяют предполагать в прогностическом плане сохранение благоприятной тенденции в отношении снижения заболеваемости сифилисом в целом по Российской Федерации.

Что касается динамики заболеваемости сифилисом среди населения разных возрастных категорий, то здесь прослеживается неоднозначная интенсивность ее снижения. Так, показатель заболеваемости сифи-



лисом среди взрослого населения за анализируемый период снизился только в 3 раза, среди подростков (дети в возрасте 15—17 лет) — в 5 раз, а среди детей 0—14 лет — в 4 раза [1] (рис. 6). Как видно на рис. 6, в возрастной популяции детей 0—14 лет снижение заболеваемости сифилисом происходит менее интен-

сивно, чем у детей 15—17 лет. Это связано с тем, что большую роль в инфицировании детей 0—14 лет играет «взрослый фактор». Так, по официальным данным статистики, у детей этой возрастной группы, инфицированных половым путем, заболеваемость снизилась за 2004—2013 гг. в 9 раз, а заболеваемость среди детей,



заразившихся бытовым путем, — только в 2,5 раза. Это говорит о том, что восприимчивость к информированию о высокой контагиозности сифилиса (и потому при занятии сексом необходимо использовать барьерные контрацептивы), у детей старшего возраста значительно выше, чем у взрослых. Таким образом, если исключить взрослый фактор, заболеваемость в данной возрастной группе составляла бы 0,2, а не 1,7 на 100 000 соответствующего населения (рис. 7).

Несмотря на то что доля врожденного сифилиса составляет всего 0,2% от всех случаев сифилиса с вновь установленным диагнозом, зарегистрированных в 2013 г., показатель заболеваемости врожденным сифилисом остается все еще высоким — 6 на 100 000 живорожденных при исчислении по международным стандартам [1] (рис. 8).

В Российской Федерации произошло значимое (в 5 раз) снижение заболеваемости врожденным си-



филлисом, в 2012 г. уровень заболеваемости врожденным сифилисом в Российской Федерации составил 6,7 [1].

Учитывая существующий вертикальный путь передачи сифилиса от матери плоду, потенциальную опасность в возникновении врожденного сифилиса представляют беременные женщины, своевременно не обследованные на сифилис. К сожалению, из всех женщин, находившихся под наблюдением по поводу беременности в женских консультациях в 2013 г., 10% не были обследованы на сифилис в первой половине беременности и 12% — во второй половине, что является недопустимым [1, 2].

В 2013 г. 245 беременных женщин, больных сифилисом, были выявлены только при поступлении в медицинские организации на роды. Из них 196 женщинам было проведено лечение, 49 не получили лечения по причине отказа или самовольного ухода из медицинских организаций. В 2013 г. по отношению к 2004 г. число детей, родившихся с врожденным сифилисом, снизилось с 404 до 116, но число случаев позднего врожденного сифилиса увеличилось с 2 до 4 [1].

На фоне обозначенных негативных явлений следует отметить, что в 2013 г. по сравнению с предыдущим годом в 2 раза снизилось число мертворожденных детей с диагнозом сифилиса, подтвержденных по результатам патоморфологического исследования (2012 г. — 8 случаев, 2013 г. — 4 случая). Снизилось число детей, родившихся у матерей, больных сифилисом, нуждающихся в проведении превентивного лечения по поводу сифилиса, за счет своевременно проведенного качественного лечения женщин, больных сифилисом, до наступления

беременности или в первые триместры беременности (2012 г. — 2711 детей, 2013 г. — 2503 ребенка). Продолжает увеличиваться число женщин, больных сифилисом, сохраняющих беременность, число родов по сравнению с предыдущим годом увеличилось (в 2012 г. — 9189, в 2013 г. — 9353), а количество искусственных аборт снизилось (в 2012 г. — 729, в 2013 г. — 538) [1].

Но, несмотря на позитивные характеристики складывающихся обстоятельств, ситуация с врожденным сифилисом остается напряженной и требует пристального внимания со стороны как специалистов акушеров-гинекологов, так и дерматовенерологов.

Активизировалась профилактическая работа по выявлению больных сифилисом. За анализируемый период (2004—2013 гг.) количество больных сифилисом, выявленных специалистами разного профиля, увеличилось на 10%, составляя в среднем 80%. Повысилась работа врачей-дерматовенерологов по выявлению больных сифилисом среди контактов заболевших: 2004 г. — 1:0,5 на одного больного, 2013 г. — 1:1,5. Таким образом, на основании данных форм федерального статистического наблюдения за больными ИППП, можно сказать, что в 2013 г. каждый 6-й больной сифилисом из числа взятых на учет с вновь установленным заболеванием был выявлен среди контактов.

Заболеваемость сифилисом в разрезе федеральных округов имеет аналогичные тенденции в развитии эпидемического процесса, что и в целом по Российской Федерации, прослеживается положительная динамика в снижении заболеваемости во всех субъектах Российской Федерации. В 2013 г. наиболее высокие показатели заболеваемости сифилисом, пре-

Федеральный округ	Сифилис (на 100 тыс. нас.)		
	2004	2013	% снижения
РФ	79,4	28,9	63,6
ДВФО	120,6	53,5	55,6
СФО	110,4	52,6	47,6
СЗФО	70,6	30,7	56,5
ПФО	81,7	28,1	65,6
УФО	83,9	23,6	71,9
ЮФО	74,1	21,5	70,9
ЦФО	68,5	21,2	69,1
СКФО	39,3	13,8	35,1

Рис. 9. Заболеваемость сифилисом в федеральных округах (2004, 2013 гг.; на 100 000 населения)

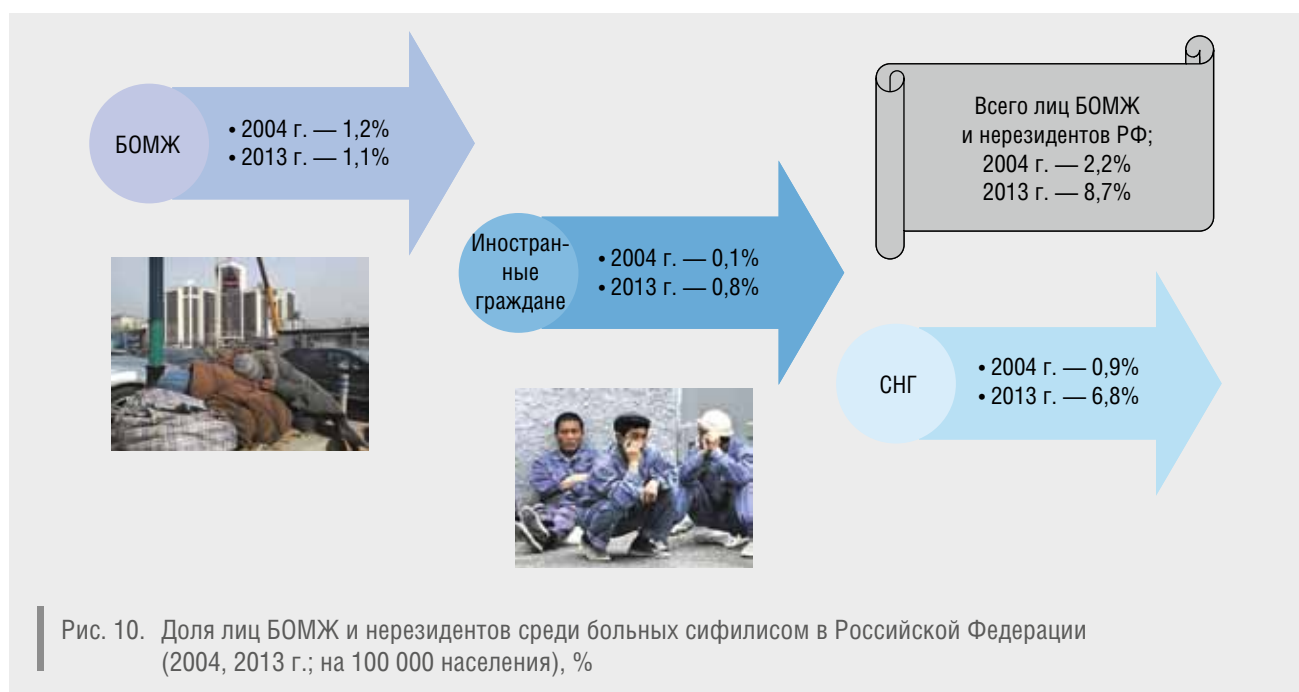


Рис. 10. Доля лиц БОМЖ и нерезидентов среди больных сифилисом в Российской Федерации (2004, 2013 гг.; на 100 000 населения), %

вышающие почти в 2 раза показатель заболеваемости в целом по России, наблюдались в Дальневосточном, Сибирском и Северо-Западном федеральных округах (53,5, 52,6, 30,7 на 100 000 населения соответственно). В Сибирском федеральном округе определяющую роль в высокой заболеваемости сифилисом играет заболеваемость в республике Тыва (176,5 на 100 000 соответствующего населения). В Северо-Западном федеральном округе 31% больных сифилисом составляют иностранные граждане, граждане

СНГ и лица БОМЖ. В Дальневосточном федеральном округе по уровню заболеваемости сифилисом лидируют Еврейская автономная область (85,1 на 100 000 соответствующего населения) и Амурская область (92,1 на 100 000 соответствующего населения) [1] (рис. 9).

Определенную роль в развитии эпидемиологической ситуации играют миграционные процессы. Анализ данных социального состава и категорий больных показал, что за последние 10 лет увеличилась



Рис. 11. Распределения больных сифилисом по социальным группам в Российской Федерации (2013 г.), %

доля больных сифилисом, не являющихся резидентами Российской Федерации: с 2,2% в 2004 г. до 8,7% в 2013 г., т. е. в 4 раза. Следовательно, мигранты, относящиеся к ядерной группе, также поддерживают распространение ИППП в Российской Федерации. Что касается социального состава заболевших, то основную долю составляет неработающий контингент (рис. 10, 11).

В заключение можно сделать вывод, что относительное эпидемиологическое благополучие в отношении распространения сифилиса в Российской Федерации продолжает сохраняться: заболеваемость снижается, активизируется профилактическая работа по выявлению больных сифилисом, что дает основания в прогностическом плане рассчитывать на благоприятное развитие ситуации. ■

Литература

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2002—2013 гг. [Статистические материалы]. Москва.
2. Форма федерального статистического наблюдения № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» 2012, 2013 гг.

об авторах: ▶

А.А. Кубанова — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 Л.Е. Мелехина — старший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 Е.В. Богданова — к.м.н., старший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

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

Actinic keratoses — a systemic review

T. Strunk¹, L.R. Braathen², R.-M. Szeimies¹

¹ Department of Dermatology and Allergology, Klinikum Vest GmbH, Academic Teaching Hospital, Recklinghausen, Germany

Dorstener Str. 151, D-45657 Recklinghausen

² Dermatology Bern, Ittigen, Switzerland

Mainly elderly people with pale skin are affected by actinic keratoses (AK). Due to the demographic change, the prevalence of AK increased over the last years. An established risk factor is chronic UV-exposure (outdoor workers) inducing mutations of the tumor suppressor gene TP53 and the oncogene H-ras. This leads to an intraepidermal proliferation of atypical keratinocytes. The term “field cancerization” characterises the presentation of multiple AK in UV-exposed areas. AK are also termed squamous cell carcinoma (SCC) *in situ*. The risk for AK turning into a SCC is 6—10%. In order to avoid invasive growth, an early treatment is recommended. During the last years multiple therapeutic options have been established. Depending on the clinical extent, lesion- or field-directed therapies with excellent clinical response and cosmetic results are available.

Ключевые слова: **Actinic keratosis — UV-exposition — SCC in situ — atypical keratinocytes — photodynamic therapy.**

Контактная информация: Strunk@klinikum-vest.de. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 32—40.

■ The disease pattern of actinic keratoses (AK) was first described by Freudenthal in 1926. In 1958, the term „actinic keratoses“ was mentioned by Pinkus for the first time [1]. Chronic UV radiation leads to a proliferation of atypical keratinocytes in the basal layer of the epidermis, wherefore AK are also termed squamous cell carcinoma (SCC) *in situ*. The incidence of AK increased significantly over the last years. In the daily routine of a dermatologist the treatment of AK is one of the most frequent tasks.

Epidemiology

AK are predominantly found in patients with pale skin, blue eyes and red hair (Fitzpatrick skin types I/II). The risk of getting AK is significantly (40%) increased in patients who sunburn more easily than in individuals with brown hair and eyes [2, 3, 4]. The prevalence of AK reaches 6—15% in the European population over the age of 40. There is gender predominance; men are significantly more often affected. The prevalence is also age-related, it increases with higher age and represents 20% in 60 year-old individuals and 52% by the age of 70 [2]. In summary, a significant increase of AK during the last 10 years was noticed. Cause of this increment

is the demographic change with many elderly people [3]. Outdoor workers with high UV exposure demonstrate significantly more AK than people working in an office [5—7]. Other risk factors include organ transplantation and/or chronic immunosuppression. After 20 years of immunosuppression the risk of getting AK is 40—60% with a high tendency to malignant transformation into squamous cell carcinoma [8].

Pathogenesis

The prevalence of AK is linked to chronic UV exposure, especially UVB radiation [5—11]. UV radiation leads to a mutation of the tumor suppressor gene TP53. This gene is located at chromosome 17p13.1 coding for the protein p53. p53 is an important regulator of the cell cycle, inducing apoptosis of mutated cells. UV-radiation causes the „UV-typical“ signature change from cytidine to thymidine in TP53. This leads to an inactivation of TP53, which results in an uncontrolled proliferation of genetically unstable keratinocytes and development of AK [9—11].

Furthermore, UV radiation leads to a mutation in codon 12 of the Ras-oncogene *H-Ras*, which is an important regulator of the Erk1/Erk2-pathway, regulating the

proliferation of cells. As a consequence of the mutation, the pathway is permanently activated, also resulting in an uncontrolled cell proliferation. This mutation was also detected in non melanoma skin cancers (NMSC) like AK and SCC (Figure 1) [12, 13]. In melanoma patients with metastatic disease and therapeutic intervention with the so-called BRAF-inhibitors, a significant side effect is the development of NMSC, based on the iatrogenic imbalance in the generation of those tumors via an activation of the H-Ras pathway [14].

Repeatedly discussed is an association of AK respectively SCC and infections with human papilloma virus (HPV). Zaravinos et al. detected HPV-DNA by PCR in 31% of the investigated AK and in 33% of the investigated SCC [15]. Other analyses showed significantly higher levels of viral load in AK compared to SCC and normal skin. [16]. In conflict with these results are observations showing that HPV-DNA is also detected on normal skin and in hair follicles and therefore should probably only be seen as a coincidental connection [17].

Clinical aspects

AK are often detected in sun exposed areas of elderly people like the scalp, forehead, bridge, ear helices, cheek, forearm and dorsum of the hand. In many cases more AK are observed in the left face, probably due to UV transmission of window glass of the side windows in cars. AK become clinically manifest as isolated, about 0,1—2,5 cm sized circumscribed, skin-coloured, erythematous, occasionally pigmented, scaly and rough plaques, sometimes with crusting and hyperkeratoses (Figure 2). Usually AK

are symptomless. In rare cases they appear with itching and burning [9]. AK localised in the area of the lower lip are rare and termed „Cheilitis actinica“. „Field cancerisation“ is a confluence of isolated AK in different stages. [18]. Due to the variable clinical appearance of AK, 4 clinical subtypes are defined:

- erythematous type
- keratotic type
- pigmented type
- Lichen-planus type



Fig. 2. Typical AK at the right temple in a 72-year old patient: not sharply defined edges, erythematous, nonhyperkeratotic plaque

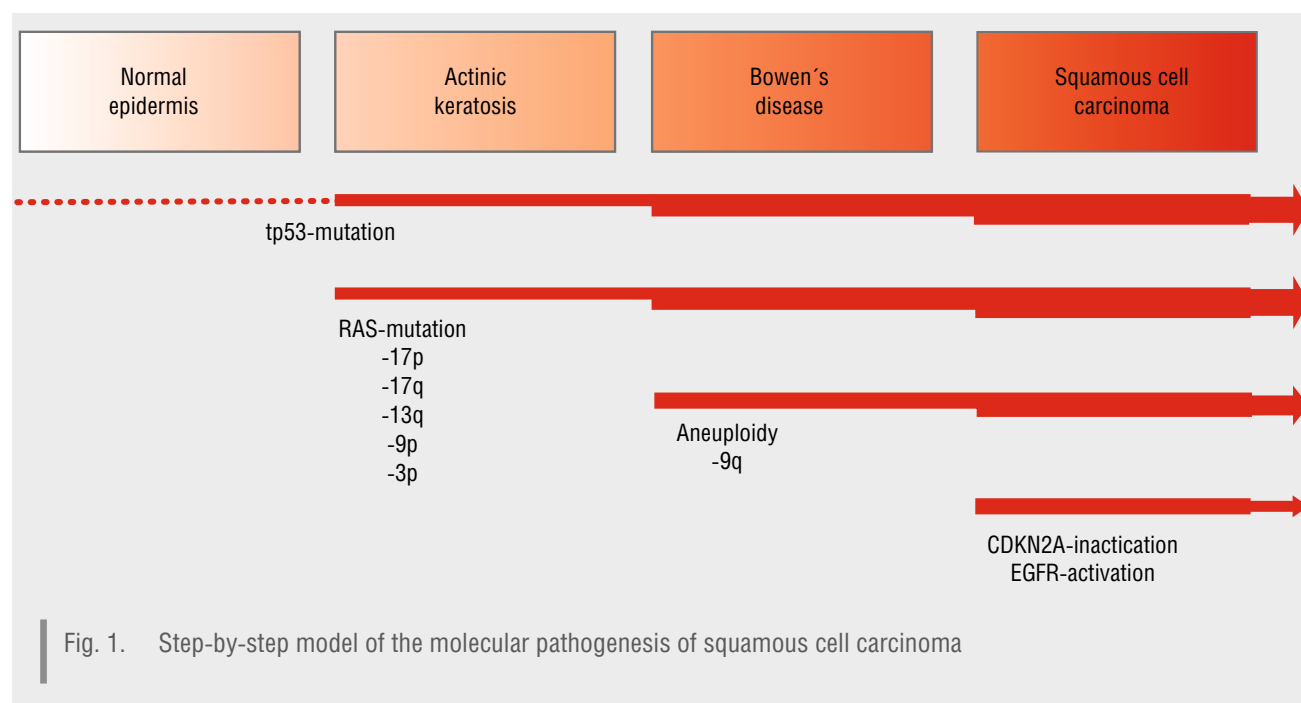


Fig. 1. Step-by-step model of the molecular pathogenesis of squamous cell carcinoma

Diagnosis

AKs are diagnosed due to the clinical appearance and the tactile result. Dermatoscopy or confocal scanning laser microscopy (CSLM) can be helpful in unclear cases or in pigmented lesions. In case of very hyperkeratotic AK, a biopsy is recommended to exclude the presence of a SCC [9, 19].

Differential Diagnoses

Differential diagnoses of AK are skin tumors like superficial basal cell carcinoma, Bowen's disease, SCC, lentigo maligna and seborrheic keratoses as well as dermatoses like psoriasis vulgaris, tinea corporis, seborrheic eczema and lichen planus. Another important differential diagnosis of AK mainly in the area of the lower leg is porokeratosis and has to be excluded by biopsy.

Histopathology

The histological picture is characterized by a change of ortho- and parakeratosis. The epidermis may appear akathotic widened or atrophic. In addition, atypical pleomor-

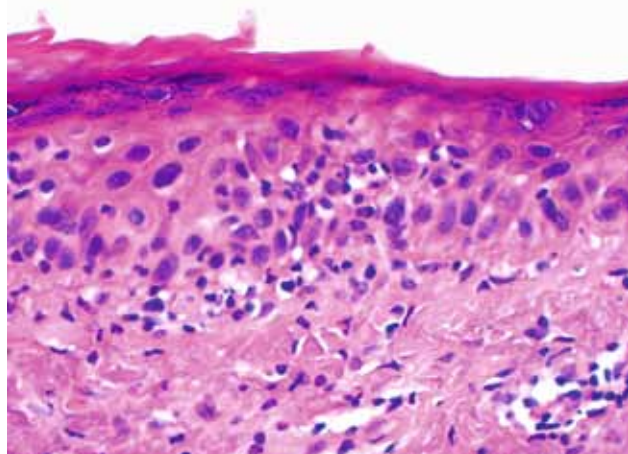


Fig. 3. Histopathological findings: atrophy of the epidermis, pleomorphic keratinocytes in the lower 2/3 of the epidermis (equivalent to a AK II), subepidermal lymphocytic inflammatory infiltration as well as pronounced solar elastosis

phic keratinocytes with large cell nuclei and little cytoplasm are found in the lower part of the epidermis. These atypical keratinocytes can be found throughout the whole epidermis during the developmental stages of an AK. Furthermore, mitotic figures and dyskeratotic cells are observed. This picture is often accompanied by solar elastosis and occasionally by a dense infiltration of lymphocytes (Figure 3). Depending on the degree of severity of the epidermal changes, AK can be divided into three histological grades (AK I-III), analogous to the classification of cervical intraepithelial neoplasia (table) [20]. Furthermore, several histological subtypes of AK also exist, and there is a differentiation between pigmented, akatholytic, bowenoid, lichenoid and hypertrophic actinic keratoses. Since there are no cytological differences between AK and SCC, AK can also be considered as squamous cell carcinoma *in situ*. [21]. If there is infiltration or penetration of the basal layer of the epidermis by atypical keratinocytes, the lesion is called squamous cell carcinoma [9, 22, 23].

Prognosis

Data about the progress of SCC from AK vary widely and are specified with 0 — 0.53% per year [24]. According to Marks et al., the risk for an isolated AK turning into a squamous cell carcinoma is 0.24%. Since most patients have many actinic keratoses, the risk of developing at least one SCC within 10 years is estimated with 6.1 — 10% [25, 26]. Further investigations, however, expect an average progression within 2 years. Age and gender differences as well as localization of AK play no role regarding the progress of SCC [27]. However, the risk of progression is significantly higher in immunocompromised patients after organ transplantation (8). In contrast, in approximately 15 — 63% cases a spontaneous remission of the AK can be seen, which also accounts for high clearance rates of AK in placebo groups in randomized controlled trials [24, 25].

Therapy

Due to the risk of progress into SCC, treatment of AK is recommended in every case. A variety of therapeutic options are available and the optimal therapeutic approach must be individually adapted to the patient. In principle, there is a choice between a lesion-directed therapy as treatment for isolated AK and a field-directed approach. The latter includes the treatment of multiple lesions and large areas (field-cancerization) [28]. In addition, physical therapy (see below) can be distinguished from immuno-

Table Histological degrees of severity of actinic keratoses (after Röwert-Huber [20])

AK I	Atypical keratinocytes in the lower third of epidermis
AK II	Atypical keratinocytes in the lower 2/3 of the epidermis
AK III	Full enforcement of the whole epidermis with atypical keratinocytes

modulating and chemical therapies (figure 4). Combinations of therapies are also well established, especially in refractory cases. In addition to an adequate therapy patients should be informed of the positive effect of a consistent UV protection. A study could show that regular application of sunscreen in organ transplant patients reduced the formation of new AK lesions as well as the progression of AK to squamous cell carcinoma [29].

Lesion-directed therapeutic options

Physical Therapy

One domain of the treatment of isolated AK are physical therapy options like cryosurgery, excision and curettage, which can be applied quickly and easily. However, these procedures seem to be less effective than drug therapies. This circumstance is based on the fact that only a few studies exist for the above mentioned therapies. Due to the high cost for the planning and conduct of a clinical trial no sponsor will be interested in the evaluation of these old procedures. One exception is cryosurgery. This procedure is often used as a comparator in numerous controlled, randomized studies, because a lot of information regarding effectivity, sustained yield and cosmetic outcome are known [30].

Cryosurgery

Cryosurgery represents a simple, effective, and economic therapeutic option for isolated, thin AK. The treatment with liquid nitrogen, either as a spray or as contact procedure, leads to an intracellular ice crystal formation followed by destruction of the cell organelles. In consequence, tissue destruction also induces inflammatory and immunological responses [31]. Since the implementation of cryosurgery, with respect to temperature, duration, repetition, and distance, is not standardized, success rates depend on the experience of the performing physician [18, 31]. Thai et al. showed that the freezing time correlates directly with the effectiveness. Only 39% of AK displayed a complete clinical healing after 5 seconds of treatment, while freezing times > 20 seconds led to a complete remission in 83% of the lesions [32]. Data on response rates differ in the literature because of the many treatment-related variables and range between 39 to 88% [31–34]. Main disadvantages are the painfulness of the procedure, local inflammatory reactions and permanent hypopigmentation due to the concomitant destruction of melanocytes [31–34]. Therefore cryosurgery is suitable only for lesion-directed therapy of isolated mild to moderate AK lesions. Both the cosmetic results after

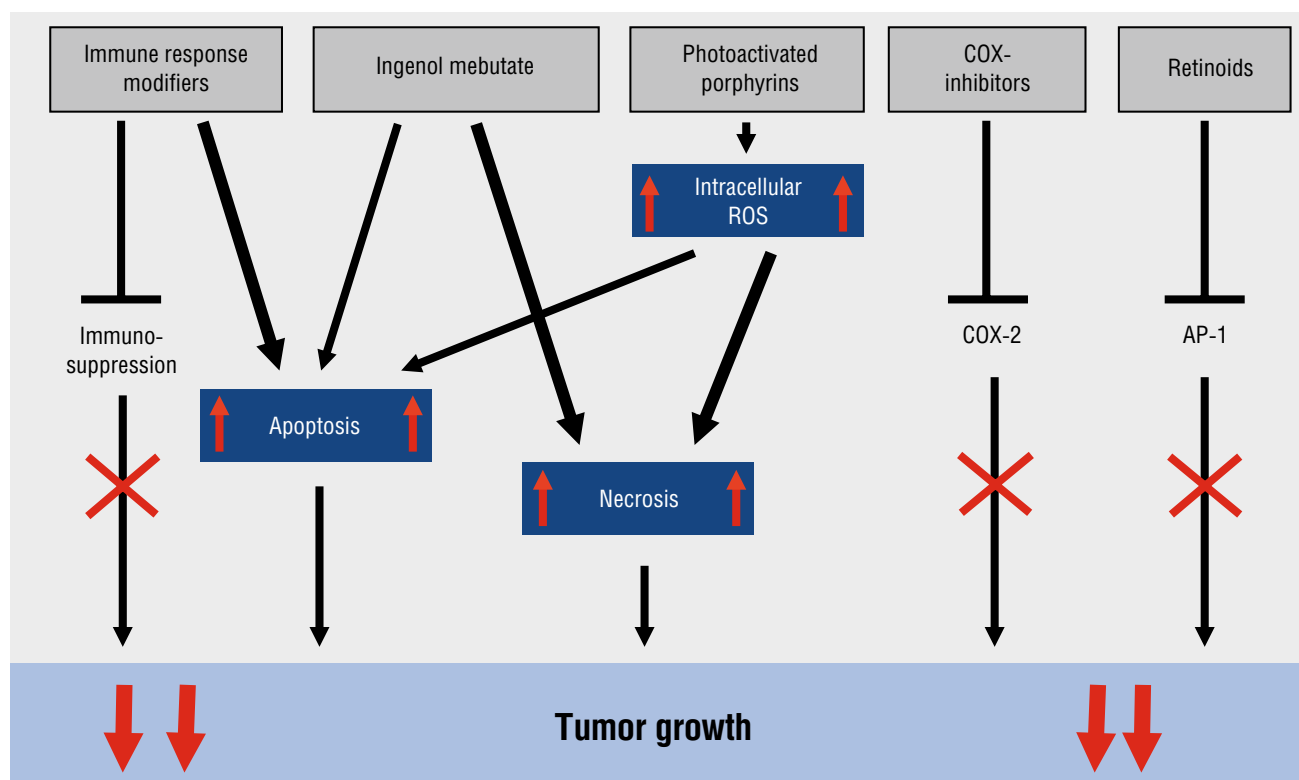


Fig. 4. Pathogenesis-oriented therapeutic approaches in AK

cryosurgery and the patient satisfaction are inferior to the results of photodynamic therapy [34].

Laser ablation

Ablative laser procedures with the CO₂ or Er:YAG laser are alternative therapeutic options for mild and moderate isolated AK. The therapeutic options are related with a temporary complete clinical healing of 90% [35]. Furthermore, there are only a few studies with small numbers of patients, so that the statement is restricted [18]. Atypical keratinocytes in adnexal structures are not caught by laser ablation and are the origin of clinical relapse. Disadvantages of this treatment are again the tenderness, risk of infection and possible scarring in cases of aggressive ablation. Additionally, laser treatment does not have the possibility of a dermatohistopathological report, so that laser ablation can be considered to be in an inferior position compared to surgical intervention in unclear cases [9, 18, 35].

Classical excision, curettage/shave biopsy

In addition to the classical excision, curettage and shave biopsy represent further treatment options, especially in cases of hypertrophic AK with the risk of already existing invasion in the corium. The advantage of this method is the possibility of a dermatohistopathologic evaluation and should be preferred to conservative treatment options in uncertain cases (9). A statement regarding the effectiveness of surgical procedures cannot be established because there are no studies available also not with comparison to topical medication procedures [18]. Disadvantage of this treatment is also the need for a local anesthesia, as well as the risk of possible infections, scarring and hypo- or hyperpigmentation [9].

5-Fluorouracil + salicylic acid

A combination of 0.5 % 5-fluorouracil and 10% salicylic acid (5-FU/SA) in the form of a laquer (Actikerall®) is approved since 2011 for the treatment of mild to moderately thick, hyperkeratotic AK [18]. 5-Fluorouracil inhibits as cytostatic agent DNA synthesis and thus the cell division [9, 36]. Salicylic acid acts as keratolytic, therefore the combined formulation is considered to be superior to other therapeutic options, in particularly in the treatment of hyperkeratotic AK [36]. The treatment should be given once daily for 6–12 weeks. Because of the application with the help of the brush a targeted treatment of individual AK is possible. A complete clinical response could be reached in 55.4%, while 70% of these targeted areas showed a complete histological response [36]. Side effects like itching and burning of the treatment area as well as mild to moderate local inflammatory reactions appeared 6 weeks after start of treatment in >70% of the patients. These are usually limited to the application site, so that the therapy is overall well tolerated by the patients [36].



Fig. 5. Same patient as in Figure 2. Fluorescence diagnostics after 4-hour incubation with 5-ALA-containing patch before light exposure. Increased fluorescence in the AK-area as an indicator for the preferential protoporphyrin-IX synthesis



Fig. 6. 76-year-old patient. Side effects 2 days after PDT with the 5-ALA-containing patch. Redness and crusting are limited to the applied patch localization

Lesion-directed photodynamic therapy

The treatment of AK by photodynamic therapy (PDT) with a 5-aminolevulinic acid containing solution (Levulan® Kerastick, DUSA) is approved in the USA since 2002 [9, 18]. Since 2003, 5-ALA methyl ester (Metvix®, Galderma) as a cream is commercially available for the treatment of AK, nodular and superficial basal cell carcinomas, and Bowen's disease. A 5-ALA-containing gel (Ameluz®, Biofrontera) is registered since 2012 for the treatment of AK. The above mentioned preparations are suitable for the treatment of single AK and field-cancerisation. Since 2010, there is also an adhesive patch (Alacare®, Galderma) available, which contains 8 mg 5-aminolevulinic acid. With a size of 4 cm² it is particularly suitable for treatment of individual lesions. Without any pre-treatment the patch

is directly applied to the lesions. The incubation period of 4 hours is followed by illumination with red light (630 nm, 37 J/cm² [18, 37, 38]. In a double-blind comparative clinical trial it could be shown that the effect of a patch-PDT is significantly superior to cryosurgery (clinical response rates after 12 weeks: 82—89% vs. 77%) and results in significantly better cosmetic outcomes. In particular, postinflammatory hyperpigmentation was hardly observed after PDT [38]. Further advantage is the possibility of a targeted treatment with significantly less pain during the exposure time. Side effects, such as redness, blisters and crusting occur in usually 1—2 days later and are limited to the applied patch localization (Figure 5 and 6) [22, 37, 38].

Field-directed therapy

UV-induced mutations of keratinocytes exist in the whole UV-exposed area and are not strictly limited to visible AK lesions. Therefore development into AK also in this areas is very likely, although exact figures cannot be given. So the use of preparations or procedures which already target incipient AK would be beneficial to avoid the development of new AK at least for a certain amount of time. This concept is confirmed by multiple field-directed therapy options.

Hyaluronic acid gel diclofenac sodium

The product Solaraze® (Almirall) contains 3% diclofenac sodium and hyaluronic acid in a gel matrix and is registered for the use in AK since 2001. The exact mechanism of action is not completely understood. It is assumed that an inhibition of the arachidonic acid pathway occurs by inhibition of the enzyme cyclooxygenase I and II (COX I and II). This results in an inhibition of cell proliferation and angiogenesis [9, 18]. Applied twice daily for 90 days, the treatment leads to a remission rate of 40% [39]. Adverse reactions such as itching, burning, redness, and flaking are usually rare, so this therapy can be considered as being well tolerated by the patients [9, 40]. The treatment period of 3 months is relatively long. However, an extension of the treatment period up to 6 months does not lead to an improvement of the effectiveness [9, 39].

Imiquimod

Imiquimod as an immunomodulator and strong interferon-inducer is now available in three different concentrations for the treatment of AK. Information respecting the response rates of the 5% preparation (Aldara®, Meda) in mild to moderate AK differs, depending on the regimen between 45% and 55% [41—43]. Currently, a treatment 3x/week for 4 weeks is recommended. After a 4-week interval a second cycle can be performed [41]. In the lower concentration of 3.75% (Zyclara®, Meda) Imiquimod is applied once daily for 2 weeks and is followed by another 2-week-cycle after a 2-week treatment-free interval. The response rates are approximately 35% [44]. Studies have shown that a longer application interval does not lead to a better

response rate [45]. A further 2.5% concentration of Imiquimod is marketed under the same name in the US. Two well-controlled studies showed a similar response rate of the 2.5% formulation in comparison to the 3.75% cream (complete clearance 30.6% vs. 35.6%). Both imiquimod creams (2.5% and 3.75%) were significantly more effective than placebo [46]. Side effects such as redness, erosion and crusting occur in almost all cases, but are more likely to be seen in the higher concentrations of imiquimod. It may also come to flu-like symptoms in all concentrations [45]. Due to the concentration-dependent adverse reactions, imiquimod 5% should be applied only in a maximum of 25 cm² large area while imiquimod 3.75% is approved for the treatment of the entire scalp. However, the negative impact of the treatment is in particular the partly pronounced local reactions with the systemic side effects (Figure 7). Therefore, a detailed investigation of the patients is essential to avoid discontinuation of treatment. The use of imiquimod in patients with autoimmune disease and transplant recipients under constant immunosuppression should be avoided due to the risk of immunological effects induced by the interferons.



Fig. 7. 72-year old patient. Haemorrhagic-en-crusted local reaction restricted in areas with existing AK after application with Imiquimod 5%

Ingenol mebutate

Ingenol mebutate, a tri-terpene isolated from the sap of *Euphorbia peplus*, is registered in Europe since 2013 for the treatment of AK in an area of 25 cm². In the face and scalp, a treatment for 3 consecutive days with 0.015% ingenol mebutate gel is recommended, while in the area of the trunk and the extremities the treatment should be performed on 2 consecutive days with a higher gel concentration of 0.05%. Placebo-controlled studies demonstrated response rates (complete clinical remission) of 42.2% in the face and scalp and 34.1% on the trunk, as well as the extremities after 8 weeks. A partial response was reached in 63.9% in the face and scalp and in 49.1% in the trunk and the extremities [47]. Over a follow up period of 12 months, 87% showed a persistent clinical clearance [47, 48]. Side effects like local skin reactions, characterized by erythema, edema, blisters, crusts and pustules appeared 4 days after treatment start. In addition, patients complain about itching, burning and pain. Typically, the side effects subside within 2 weeks. In some rare cases hyperpigmentations can persist over months [47]. Advantage of the treatment with ingenol mebutate is the very short treatment period of 2 or 3 consecutive days with a subsequent, although pronounced, but time-limited inflammatory response. The currently available data relate to a treatment area of 25 cm². Due to the time lag of the local reaction, a good education of the patient is required. At the moment, other clinical trials comparing ingenol mebutate with other therapies are in progress. Ingenol mebutate 0,015%, applied 3 weeks following cryosurgery for 3 consecutive days, leads to a higher AK clearance rate than cryosurgery alone after 11 weeks and reduces the appearance of new AK lesions after 12 months [49, 50].

5-Fluorouracil

In a concentration of 5% is 5-fluorouracil (Efudex®) approved since 1968 for NMSC treatment in large areas including AK. A controversial issue is the application interval of 5% fluorouracil. Jury et al. were able to show that an application twice daily for 3 weeks leads to a much better response than a once weekly application for 12 weeks [51]. Remission rates after 4 weeks application were 43% [52]. Currently, a 2—4 week application is recommended. Because of the short duration of the treatment and the associated time-limited side effects, this regimen is usually well tolerated by the patients [51]. However, the sometimes very pronounced side effects (severe crusting and hemorrhage) after treatment of a large area can be a severe limitation. In the 90ies, Plewig and coworkers inaugurated a combination therapy with isotretinoin, which included the daily application of 5-FU in combination with oral isotretinoin 20mg/day for 21 days. The clinical response rates were very good, however often severe erosions and hemorrhagic crusts appeared which required hospitalization of the patients [53].

Photodynamic therapy

For the implementation of field-directed PDT in mild to moderate AK, the two photosensitizers 5-aminolevulinic acid-methyl ester (MAL) Metvix® and 5-ALA nanoemulsion Ameluz® are available. In both cases the 3-hour incubation period is followed by the exposure with red light (630 nm, 37 J/cm²). For PDT with MAL, response rates of 71—91% are specified, whereas a better overall effect is achieved with thin lesions [34, 54]. Clinical trials of the effectiveness of PDT with the 5-ALA nanoemulsion show response rates of 80—91% 12 weeks after therapy [55]. A long-term follow-up demonstrated a slightly better outcome for patients who have been treated with 5-ALA in comparison to MAL after 12 weeks, the differences were not significant, however [56]. Advantage of PDT is the fact that the treatment — in the sense of an «office-based therapy» — can be carried out in one day under complete observation and, if necessary, can be repeated indefinitely. Due to the field-directed treatment even so far clinically incipient lesions are treated. This leads to a reduction of occurrence of further AK for a period of 6 months in immunocompetent patients [9, 56, 57]. Furthermore, the cosmetic results after PDT are excellent. In comparison with cryotherapy, PDT showed a much better cosmetic outcome 3 months after treatment, which is also reflected by the patient satisfaction [34]. Overall, it appears that PDT in patients with sun damaged skin leads to a smoother skin appearance with less redness, pigmentation spots and telangiectases [56]. However, in some cases pain during illumination represents a significant problem. Patients with AK lesions on the face and scalp, severe sun damage, Fitzpatrick skin type I, and male gender are more likely to experience pain during illumination. Therefore it may make sense to limit the treatment area to smaller size and to perform PDT sessions stepwise in order to ameliorate pain. Also the use of cooling during illumination or in large areas the application of nerve blocks is advisable [58]. In addition, 1—2 days after treatment appear side effects like redness, swelling, and pustules and crusts in the treated area [56]. A much more gentle procedure is the possibility of the so-called natural daylight-PDT (NDL-PDT) in which patients stay for a time of 2 hours in the sun 30 minutes after application of MAL. First results show similar good response rates for the treatment of mild-to-moderate AK by a favorable adverse event profile in comparison to the classic red light-PDT [59, 60]. Just recently, the Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) has registered MAL in combination with daylight for the treatment of AK.

Combination procedures

The application of combination procedures can be useful in cases of refractory AK-lesions. It is also assumed that combination procedures with different mechanism of action lead to a better long-term effects [61]

First and foremost, there is the implementation of a fractional CO₂ laser treatment followed by PDT. The pre-

treatment with a laser or also microneedling results in an increased penetration of ALA or MAL, which then leads to a higher concentration of protoporphyrin IX in the target tissue, and therefore significantly increases the effectiveness of PDT [61, 62]. While in a clinical trial by Togsverd-Bo et al. after a single PDT 67% of the lesions were completely healed, the response rate of the combined procedure increased to 90% [61]. In addition, there are reports of an improved efficacy by a combination treatment of PDT with imiquimod 5% [63] or a combination of 5-fluorouracil and imiquimod cream [64]. Also the combination of a field-directed treatment followed by a lesion-directed treatment of isolated, refractory AK represents a possible option, for example the application of diclofenac sodium gel followed by a treatment of an 5-FU-containing lacquer for remaining hyperkeratotic AK. Even if it would be a matter of a few clinical trials with small numbers, it makes sense to apply combination procedures in profound and refractory cases. Since AK is a chronic disease, treatment is conducted with the objective of a long remission phase. Here the combination procedures also seem to be superior to monotherapies [61—64].

The choice of the therapeutic regime should be according to the clinical findings and the needs of the patient in the first instance. Depending on the occurrence of the AK-lesions, it is advisable to start with a lesion- or field-directed monotherapy. A final assessment should be performed three months after the end of therapy. In case

of a complete clinical response regular checks are recommended. If an insufficient healing of the lesions is shown after a treatment-period of three months despite adequate therapy, the treatment should be repeated or replaced by another therapy or be added by a combination procedure. In case of patients with significantly higher risk of transition of AK into SCC, control consultation should be more frequent.

Conclusion

The main cause of actinic keratoses is chronic UV exposure. The application of a consistent UV-protection (textile, sun protection products) is therefore essential. Due to the risk of transition to SCC in about 6—10% of cases, a treatment of AK is recommended. There are numerous lesion- and field-directed therapeutic options for the treatment of AK, the recently approved methods have a high therapeutic effectiveness following evidence-based criteria. The selection of the suitable therapy should be discussed with the patient. Because of the chronicity of the disease, sometimes a change in the course of the regimen can be useful. In refractory cases, or very early recurrences, a combination therapy could be of help. The patient should be informed about the need for a long-term therapy and prophylaxis (light protection). In case of clinically indifferent lesions a biopsy is necessary in order to exclude an already existing SCC. ■

Литература

1. Pinkus H. Keratosis senilis: a biologic concept of its pathogenesis and diagnosis based on the study of normal epidermis and 1730 seborrheic and senile keratoses. *Am J Clin Pathol* 1958; 29: 193—207.
2. Memon A.A., Tomenson J.A., Bothwell J. et al. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1154—9.
3. Schaefer I., Augustin M., Spehr C. et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany — analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 28: 309—13.
4. Traianou A., Ulrich M., Apalla Z. et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012; 167(Suppl 2): 36—42.
5. Hensen P., Müller M.L., Haschemi R. et al. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 345—54.
6. Oldenburg M., Kuechmeister B., Ohnemus U. et al. Actinic keratosis among seafarers. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 787—96.
7. Schmitt J., Seidler A., Diepgen T.L. et al. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 291—307.
8. Ulrich C., Schmook T., Nindl I. et al. Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. *Br J Dermatol* 2003; 149(Suppl 2): 40—2.
9. Babilas P., Landthaler M., Szeimies R.M. Actinic keratoses. *Hautarzt* 2003; 54: 551—62.
10. Luo J.L., Tong W.M., Yoon J.H. et al. UV-induced DNA damage and mutations in Hupki (human p53 knock-in) mice recapitulate p53 hotspot e.g. in sun-exposed human skin. *Cancer Res* 2001; 61: 8158—63.
11. Tomas D. apoptosis, UV-radiation, precancerosis and skin tumor. *Acta Med Croatica* 2009; 63(Suppl 2): 53—8.
12. Pierceall W.E., Goldberg L.H., Tainsky M.A. et al. Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Mol Carcinog* 1991; 4: 196—202.
13. Ratushny V., Gober M.D., Hick R. et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2012; 122: 464—72.
14. Lacouture M.E., Duvic M., Hauschild A. et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist* 2013; 18: 314—22.
15. Zaravinos A., Kanellou P., Spandidos D.A. Viral DNA detection and RAS mutations in actinic keratosis and nonmelanoma skin cancers. *Br J Dermatol* 2009; 162: 325—31.
16. Weissenborn S.J., Nindl I., Purdie K. et al. Human Papilloma Virus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 93—7.
17. Pfister H. HPV and skin dose. *Hautarzt* 2008; 59: 26—30.
18. Nashan D., Meiss F., Muller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses—a systematic review. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 14—32.
19. Branzan A.L., Landthaler M., Szeimies R.M. In vivo confocal scanning laser microscopy in dermatology. *Lasers Med Sci* 2007; 22: 73—82.

20. Röwert-Huber J., Patel M.J., Forschner T. et al. actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007; 156 (Suppl 3): 8—12.
21. Cockerell C.J. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(1 Pt 2): 11—7.
22. Cockerell C.J. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl 66): The code 34—6.
23. Ramos-Ceballos F.I., Ounpraseuth S.T., Horn T.D. Diagnostic concordance among dermatopathologists using a three-tiered keratinocytic intraepithelial neoplasia grading scheme. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 386—91.
24. Werner R.N., Sammain A., Erdmann R. et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 169: 502—18.
25. Marks R., Foley P., Goodman G. et al. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986; 115: 649—55.
26. Dodson J.M., DeSpain J., Hewett J.E. et al. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1029—31.
27. Fuchs A., Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1099—101.
28. Braathen L.R., Morton C.A., Basset-Seguín N. et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1063—6.
29. Ulrich C., Jürgensen J.S., Degen A. et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009; 161 (Suppl 3): 78—84.
30. Patel G., Armstrong A.W., Eisen D.B. Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* doi:10.1001/jamadermatol.2014.1253. [Epub ahead of print].
31. Andrews M.D. Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2365—72.
32. Thai K.E., Fergin P., Freeman M. A prospective study of the use of Cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004; 43: 687—92.
33. Kaufmann R., Spelman L., Weightman W. et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol* 2008; 158: 994—9.
34. Szeimies R.M., Karrer S., Radakovic-Fijan S. et al. photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolaevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258—262.
35. Wollina U., Konrad H., Karamfilov T. Treatment of common queue and actinic keratoses by Er:YAG laser. *J Cutan Laser Ther* 2001; 3: 63—6.
36. Stockfleth E., Kerl H., Zwingers T. et al. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1101—8.
37. Hauschild A., Stockfleth E., Popp G. et al. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1066—74.
38. Szeimies R.M., Stockfleth E., Popp G. et al. Long-term follow-up of photodynamic therapy with a self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: 12 months data. *Br J Dermatol* 2010; 162: 410—4.
39. Pflugfelder A., Welter A.K., Leiter U. et al. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 Months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 48—53.
40. Irají F., Siadat A.H., Asilian A. et al. The safety of diclofenac for the management and treatment of actinic keratoses. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 167—72.
41. Alomar A., Bichel J., McRae S. vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007; 157: 133—41.
42. Leibold M., Dinehart S., Whiting D. et al. imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 714—21.
43. Korman N., Moy R., Ling M. et al. dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005; 141: 467—73.
44. Swanson N., Abramovits W., Berman B. et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 582—90.
45. Hanke C.W., Beer K.R., Stockfleth E. et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 573—81.
46. Swanson N., Smith C.C., Kaur M. et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: two phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 1278—82.
47. Leibold M., Swanson N., Anderson L.L. et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1010—9.
48. Leibold M., Shumack S., Stein Gold L. et al. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 666—70.
49. Berman B., Goldenberg G., Hanke C.W. et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel 3 weeks after cryosurgery of actinic keratosis: 11-week results. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 154—60.
50. Berman B., Goldenberg G., Hanke C.W. et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 741—7.
51. Jury C.S., Ramraka-Jones V.S., Gudi V. et al. A randomized trial of topical 5% 5-fluorouracil (Efudix cream) in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment. *Br J Dermatol* 2005; 153: 808—10.
52. Loven K., Stein L., Furst K. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2002; 24: 990—1000.
53. Sander C.A., Pfeiffer C., Kligman A.M. et al. chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(2 Pt 1): 236—8.
54. Szeimies R.M., Karrer S., Bäcker H. therapeutic options for epithelial skin tumors. Actinic keratoses, Bowen's disease, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *Hautarzt* 2005; 56: 430—40.
55. Dirschka T., Radny P., Dominicus R. et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinic acid for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 825—36.
56. Szeimies R.M., Torezan L., Niwa A. et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2012; 167: 150—9.

57. Apalla Z., Sotiriou E., Chovarda E. et al. Skin cancer: preventive photodynamic therapy in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2010; 162: 171—5.
58. Morton C.A., Szeimies R.M., Sidoroff A. et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications — actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 536—44.
59. Wiegell S.R., Fabricius S., Stender I.M. et al. a randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ H in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1083—90.
60. Szeimies R.M., Basset-Seguin N., Rubel D. et al. Efficacy and safety of methyl aminolaevulinate cream activated by daylight in actinic keratosis: two randomized, investigator-blinded, controlled phase 3 studies in Europe and Australia. *Br J Dermatol* 2014; 171(Suppl. 4): 76.
61. Togsverd-Bo K., Haak C.S., Thaysen-Petersen D. et al. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1262—9.
62. Torezan L., Chaves Y., Niwa A. et al. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1197—201.
63. Serra-Guillén C., Nagore E., Hueso L. et al. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: clinical and histologic outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 131—7.
64. Ondo A.L., Padilla R.S., Miedler J.D., Cockerell C.J. et al. Treatment-refractory actinic keratoses successfully treated using simultaneous combination topical 5-fluorouracil cream and imiquimod cream: a case-control study. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1469—76.
65. Reifemberger J., Schön M.P. Cutaneous epithelial tumor. Molecular biology and pathogenesis-based therapy. *Hautarzt* 2003; 54: 1164—70.

Conflict of interest:

T. Strunk participated as investigator in clinical studies in the indication area of the companies Almirall, Biofrontera, Galderma and Leo and received fees for consultancy and lectures from Biofrontera and Galderma

L.R. Braathen participated as investigator in clinical trials with Photocure and has received lecture and consultant fees from Galderma.

R.-M. Szeimies participated as investigator in clinical trials in the indication area of the companies Almirall, Biofrontera, Galderma and Leo and received from the above-mentioned companies as well as from MEDA and photonic lecture and consultants' fees. He is a member of the advisory boards of Almirall, Biofrontera, Galderma, Leo and photonic. RMS is also involved in the development of an ALA-containing TTS and a LED lamp for the PDT

Актинический кератоз — обзор литературы

T. Strunk¹, L.R. Braathen², R.-M. Szeimies¹

¹ Department of Dermatology and Allergology, Klinikum Vest GmbH, Academic Teaching Hospital, Recklinghausen, Germany

Dorstener Str. 151, D-45657 Recklinghausen

² Dermatology Bern, Ittigen, Switzerland

Актиническому кератозу (АК) в основном подвержены пожилые люди со светлой кожей. За последние годы в связи с демографическими изменениями увеличилась распространенность АК. Установленным фактором риска, приводящим к возникновению мутаций в антионкогене TP53 и онкогене H-ras, является хроническое ультрафиолетовое воздействие (работа на открытом воздухе), которое способствует внутриэпидермальной пролиферации атипичных кератиноцитов. Термин «поле канцеризации» характеризуется наличием множественного АК в участках, подверженных УФ-облучению. Также АК называется преинвазивной плоскоклеточной карциномой или плоскоклеточной карциномой *in situ*. Риск превращения АК в плоскоклеточную карциному составляет 6—10%. Во избежание инвазивного роста рекомендуется лечение на ранних стадиях. За последние годы были разработаны различные варианты терапевтического лечения. В зависимости от степени выраженности признаков существуют методы терапии, направленные на поврежденные участки и дающие превосходные косметические и клинические результаты.

Ключевые слова: актинический кератоз, УФ-облучение, плоскоклеточная карцинома *in situ*, атипичные кератиноциты, фотодинамическая терапия.

Контактная информация: Strunk@klinikum-vest.de. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 41—51.

■ Клиническая картина актинического кератоза (АК) была описана Freudenthal в 1926 году. В 1958 году Pinkus впервые стал использовать в своих работах термин «актинический кератоз» [1]. Поскольку хроническое УФ-облучение сопровождается пролиферацией атипичных кератиноцитов в базальном слое эпидермиса, АК также называется плоскоклеточной карциномой *in situ*. За последние годы заболеваемость актиническим кератозом увеличилась. В повседневной работе дерматолога одной из наиболее частых задач является лечение АК.

Эпидемиология

АК преимущественно встречается у пациентов с бледным цветом кожи, голубыми глазами и рыжими волосами (типы кожи по Фитцпатрику I/II). Риск развития АК значительно возрастает (на 40%) у пациентов, которые легко получают солнечные ожоги в отличие от людей с темными волосами и кариными глазами [2—4]. Среди европейцев в возрасте старше 40 лет распространенность данного заболевания достигает 6—15%. Мужчины в большей степени под-

вержены АК по сравнению с женщинами. С возрастом риск заболевания увеличивается: в 60 лет — на 20%, а в 70 лет — на 52% [2]. Таким образом, за последние 10 лет отмечается значительное увеличение больных с АК [3]. Причиной этого являются демографические изменения среди большинства пожилых людей. Люди, работающие на открытом воздухе, получают высокие дозы УФ и демонстрируют большую подверженность заболеванию АК по сравнению с офисными работниками [5—7]. К другим факторам риска развития АК относятся трансплантация органов и/или хроническая иммуносупрессия. После 20 лет иммуносупрессии риск появления АК составляет 40—60% с высокой вероятностью к злокачественной трансформации в плоскоклеточную карциному [8].

Патогенез

Распространенность АК связана с хроническим воздействием УФ-света, особенно ультрафиолетовых лучей спектра В. УФ-излучение приводит к мутациям в антионкогене TP53. Этот ген локализован в локусе хромосомы 17p13.1, кодирующей белок p53. p53 — важ-

ный регулятор клеточного цикла, который индуцирует апоптоз мутантных клеток. УФ-излучение вызывает типичную замену цитидина на тимидин в TP53. Это приводит к инактивации TP53, что сопровождается неконтролируемой пролиферацией генетически нестабильных кератиноцитов и развитием АК [9—11].

Кроме того, УФ-излучение приводит к мутации в кодоне 12-го онкогена *H-Ras* семейства Ras белков, который является важным регулятором сигнального пути Erk1/Erk2, ответственного за пролиферацию клеток. Следствием мутации является постоянная активация данного сигнального пути, что также сопровождается неконтролируемой клеточной пролиферацией. Эта мутация обнаруживается при непиgmentных злокачественных новообразованиях кожи, таких как актинический кератоз и плоскоклеточная карцинома (рис. 1) [12, 13]. У пациентов с меланомой, сопровождающейся метастазами, при терапевтическом использовании так называемых BRAF-ингибиторов развиваются непиgmentные злокачественные новообразования кожи в результате ятрогенного дисбаланса посредством активации H-Ras пути [14]. Неоднократно обсуждалась взаимосвязь АК и плоскоклеточной карциномы с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Zaravinos соавт. с помощью ПЦР-анализа обнаружили наличие ДНК вируса папилломы человека в 31% случаев пациентов с АК и в 33% случаев с плоскоклеточной карциномой. Другие исследования показали значительно более высокие уровни вирусной нагрузки у больных с АК по сравнению с плоскоклеточной кар-

циномой и нормальной кожей. В отличие от данных результатов существуют исследования, продемонстрировавшие наличие ДНК ВПЧ в нормальной коже и волосяных фолликулах, что вероятно наблюдается исключительно в редких случаях [17].

Клинические проявления

АК часто обнаруживается у пожилых людей на открытых участках тела, таких как волосистая часть головы, лоб, переносица, завиток ушной раковины, подбородок, щеки, предплечья и тыльные поверхности кистей. Во многих случаях АК наблюдается на левой стороне лица, что, вероятно всего, связано с передачей УФ через стекло боковых окон автомобилей. АК клинически проявляется в виде изолированных, размером около 0,1—2,5 см, округлых, телесного цвета, эритематозных, иногда пигментированных, чешуйчатых и грубых бляшек, в редких случаях с корочкой и гиперкератозом (рис. 2). Обычно АК протекает бессимптомно. В редких случаях он сопровождается зудом и жжением и локализуется в области нижней губы (актинический хейлит) [9]. «Поле канцеризации» представляет собой изолированные участки с АК на различных стадиях развития [18]. В связи с изменчивой клинической картиной выделяют 4 подтипа АК:

- эритематозный тип;
- ороговевающий тип;
- пигментированный тип;
- тип красного плоского лишая.

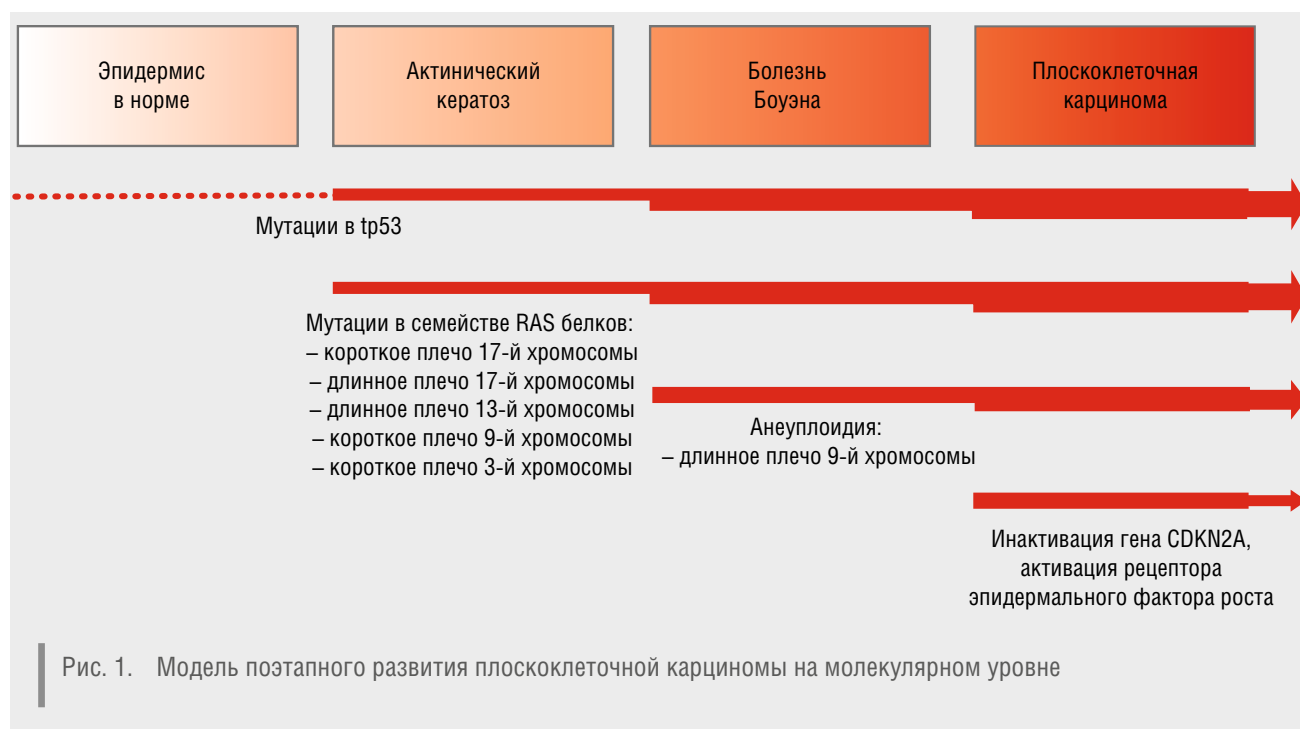


Рис. 1. Модель поэтапного развития плоскоклеточной карциномы на молекулярном уровне



Рис. 2. Типичный АК на правом виске у 72-летнего пациента: края неровно очерченные, эритематозные, отсутствуют гиперкератотические участки

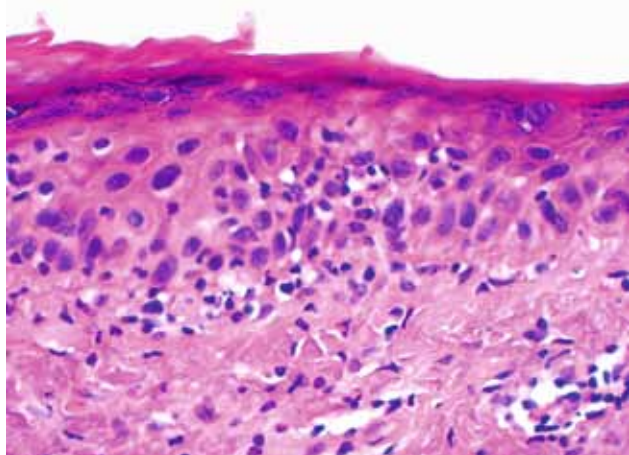


Рис. 3. Гистопатологические исследования: атрофия эпидермиса, плеоморфные кератиноциты, расположенные в нижнем слое эпидермиса на 2/3 его толщины (соответствует АК II), субэпидермальная лимфоцитарная инфильтрация, а также выраженный солнечный эластоз

Диагностика

Актинический кератоз диагностируется на основании клинической картины и медицинского осмотра. Дерматоскопия или конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) могут использоваться в случаях с неустановленным диагнозом или в случаях с пигментными образованиями. Пациентам с сильно выраженным гиперкератозом рекомендуется проводить биопсию, чтобы исключить плоскоклеточную карциному [9, 19].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз АК необходим для исключения кожных опухолей, таких как поверхностная базальноклеточная карцинома, болезнь Боуэна, плоскоклеточная карцинома, злокачественное лентиго и себорейный кератоз, а также дерматозов — псориаза, дерматофитии туловища, себорейной экземы, красного плоского лишая. С помощью биопсии важно исключить другой диагноз — порокератоз, который проявляется в области голени.

Гистопатология

Гистологическая картина характеризуется паракератозом. Эпидермис может быть акантотичен или атрофичен. В нижних слоях эпидермиса обнаруживаются атипичные плеоморфные кератиноциты с крупными ядрами и небольшим количеством цитоплазмы. В процессе развития АК количество атипичных кератиноцитов увеличивается на протяжении всего эпидермиса. Также наблюдаются фигуры митоза дискератотичные клетки. Встречаются также солнечный эластоз, иногда — инфильтрация лимфоцитами (рис. 3). В зависимости от степени тяжести изменения эпидермиса АК можно разделить на 3 гистологических подтипа (АК I—III) по аналогии с классификацией цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Кроме того, существует несколько гистологических вариантов АК (таблица) [20]. АК пигментированный, акантолитический, бовеноидный, лихеноидный и гипертрофически актинический кератоз. Поскольку не существует цитологических различий между АК и болезнью Бовена, АК может также рассматриваться как вариант плоскоклеточной карциномы *in situ* [21]. При разрушении базальной мембраны атипичными

Таблица

Оценка степени тяжести актинического кератоза с помощью гистологических исследований (по данным J. Röwert-Huber и др. [20])

АК I	Атипичные кератиноциты в нижнем слое эпидермиса
АК II	Атипичные кератиноциты, расположенные в нижнем слое эпидермиса на 2/3 его толщины
АК III	Атипичные кератиноциты во всей толще эпидермиса

кератиноцитами, АК трансформируется в инвазивный плоскоклеточный рак [9, 22, 23].

Прогноз течения заболевания

Данные о развитии плоскоклеточной карциномы из актинического кератоза широко варьируют и составляют 0—0,53% в год [24]. Согласно работам Marks и соавт., риск превращения изолированного очага с АК в плоскоклеточный рак — 0,24%. Поскольку у большинства пациентов имеется большое количество участков с актиническим кератозом, риск появления, по крайней мере, одного очага с плоскоклеточным раком в течение 10 лет оценивается в 6,1—10% [25, 26]. Однако дальнейшие исследования демонстрируют прогрессию образования опухоли в течение 2 лет. Возраст и половые различия, а также локализация АК не влияют на образование плоскоклеточной карциномы [27]. Однако риск возникновения опухоли значительно выше у пациентов с иммунодефицитом после трансплантации органов [8]. В отличие от этих данных примерно в 15—63% случаев наблюдается спонтанная ремиссия АК, которая также является причиной высокой скорости кли-

ренса АК в группе плацебо при проведении рандомизированных контролируемых исследований [24, 25].

Терапия

В связи с риском развития плоскоклеточной карциномы в каждом случае рекомендуется лечение АК. Разнообразные терапевтические методы являются доступными, и для каждого пациента подбирается свой оптимальный комплекс терапевтических мер. В общем, существует выбор между терапией, направленной на изолированный участок АК или целое пораженное «поле». Последнее включает в себя лечение множественных поражений и больших областей (поле канцеризации) [28]. Кроме того, физическая терапия (смотрите ниже) отличается от иммуномодулирующей и химической (рис. 4). Комбинации препаратов также хорошо известны, особенно в случаях, трудно поддающихся терапии. В дополнение к адекватному лечению пациентов следует информировать о положительном влиянии постоянной защиты от УФ-излучения. Исследование показало, что регулярное применение солнцезащитного крема пациентами с трансплантированными органами снижает риск развития новых

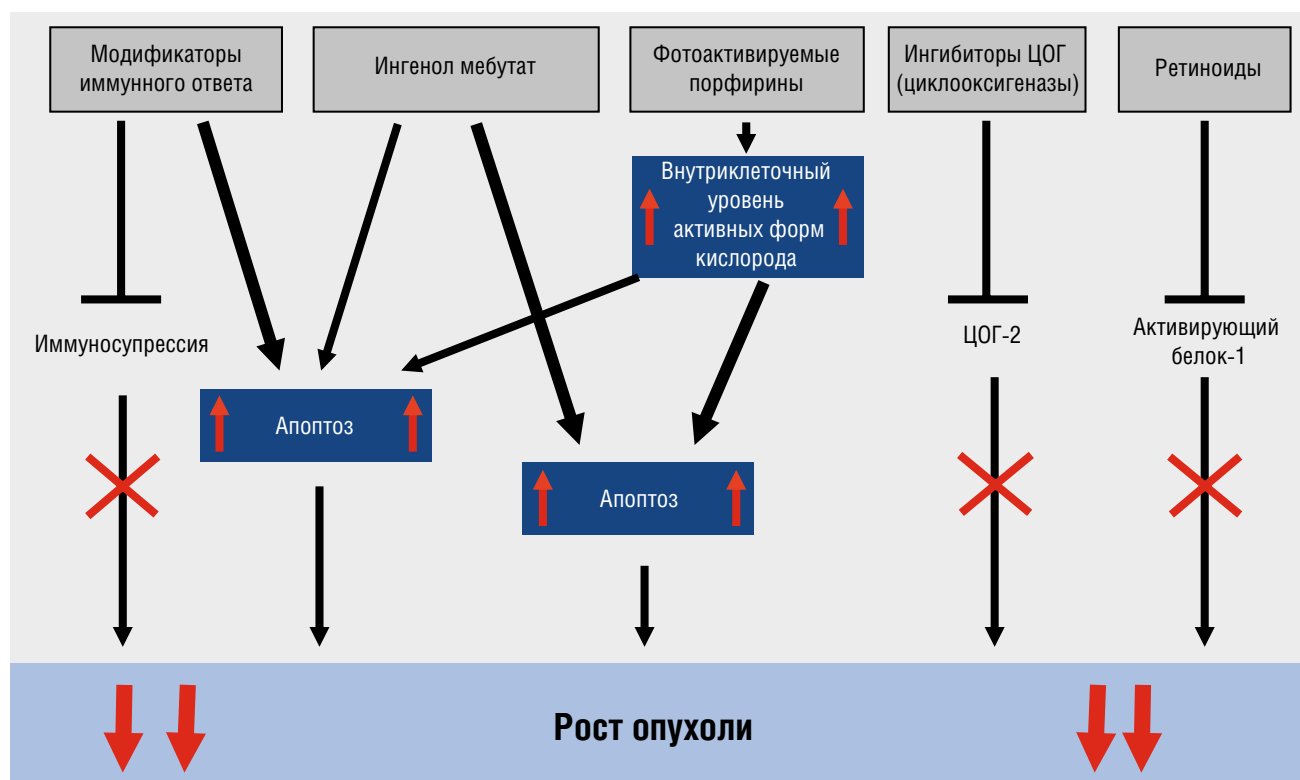


Рис. 4. Патогенетически ориентированные терапевтические подходы в лечении АК

участков с АК, а также преобразование их в плоскоклеточную карциному [29].

Терапевтические подходы, направленные на пораженную область

Физическая терапия

Одним из направлений лечения изолированных очагов АК являются различные методы физической терапии, такие как криохирургия, удаление или выскабливание, которые характеризуются быстротой и легкостью. Однако эти процедуры менее эффективны по сравнению с терапией лекарственными средствами. Это объясняется существованием только нескольких исследований, посвященных методам физической терапии. В связи с высокой стоимостью проведения клинических испытаний ни один спонсор не заинтересован в изучении этих старых методов. Исключением является криохирургия. Данная процедура часто используется для сравнения в многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях, поскольку существует много информации, касающейся эффективности, косметических результатов и стойкости действия данной терапии [30].

Криохирургия

Криохирургия представляет собой простой, эффективный и экономически выгодный терапевтический подход лечения изолированных участков с АК. Терапия с помощью жидкого азота, либо в виде спрея, либо с помощью контактной процедуры приводит к образованию кристаллов льда внутри клеток с последующим разрушением клеточных органелл. В результате разрушение ткани также вызывает воспалительные и иммунные ответные реакции [31]. С момента внедрения криохирургии процент успеха зависит только от опыта практикующего врача, но не определяется такими параметрами, как температура, продолжительность процедуры, количество повторений и расстояние, на котором она осуществляется [18, 31]. Thai и соавт. показали, что время замораживания коррелирует с эффективностью. Только в 39% случаев с АК полное клиническое выздоровление наступает через 5 секунд лечения. Однако замораживание более 20 сек. сопровождается полной ремиссией в 83% случаев поражений. В литературе данные об эффективности лечения существенно варьируют в зависимости от многих параметров, связанных с лечением, и колеблются в пределах 31—88% [31—34]. К основным недостаткам данной процедуры относятся болезненность, местная воспалительная реакция и гипопигментация в связи с сопутствующим разрушением меланоцитов [31—34]. Поэтому криохирургия подходит только для направленной терапии пораженных участков в случае легкой или умеренной степени заболевания АК. И по косметическим результатам, и по степени



Рис. 5.

Тот же пациент (рис. 2). Флуоресцентная диагностика после 4-часовой инкубации с 5-ALA содержащим препаратом до проведения фотопроцедуры. Увеличение флуоресценции в очагах с АК является индикатором для избирательного синтеза протопорфирина IX



Рис. 6.

Пациент 76 лет. Побочные эффекты через 2 дня после сочетания ФДТ и наложения 5-ALA содержащего пластыря. Покраснение и образование корочки ограничиваются местом наложения пластыря

удовлетворенности пациентами криохирургия уступает фотодинамической терапии [34].

Лазерная абляция

Абляционные лазерные процедуры с использованием CO_2 или эрбиевого лазера на иттрий-алюминиевом гранате являются альтернативными терапевтическими методами лечения изолированных участков АК в легкой или умеренной форме заболевания. Данные терапевтические методы дают временное клиническое выздоровление на 90% [35]. Кроме того, существует несколько исследований, проведен-

ных на небольшой группе пациентов, которые указывают на существование ограничений в использовании данного метода. Атипичные кератиноциты в придаточных структурах не подвергаются лазерной абляции и служат причиной клинического рецидива. К недостаткам данного метода лечения также относятся чувствительность, риск инфицирования и вероятность образования рубцов в случае усиленной лазерной терапии. Кроме того, лечение лазером не дает дерматогистологических сведений. Таким образом, в случаях с неустановленным диагнозом лазерное выжигание уступает хирургическому вмешательству [9, 18, 35].

Классическое удаление, кюретаж/бритвенная биопсия

Кюретаж и бритвенная биопсия, в дополнение к классическому методу удаления пораженной области, представляют собой более прогрессивные терапевтические подходы, особенно в случае с гипертрофическим АК, связанным с риском инвазии в дерму. Преимуществом данного метода является возможность дерматогистопатологической оценки, в результате чего в неясных случаях ему отдается предпочтение по сравнению с консервативными методами лечения (9). Эффективность хирургических процедур не установлена, поскольку в доступной литературе нет ни одного исследования, посвященного сравнению данных методов с использованием современных лекарственных средств [18]. Недостатком этого метода является необходимость местной анестезии, а также риск возникновения инфекции, формирования рубцов, гипо- или гиперпигментации [9].

5-фторурацил + салициловая кислота

Препарат Actikerall® одобрен для лечения легкой или умеренной формы гиперкератического АК с 2011 года, выпускается в форме лака и представляет собой сочетание 0,5% 5-фторурацила и 10% салициловой кислоты [18]. 5-фторурацил выступает в качестве цитостатика, ингибируя синтез ДНК и подавляя деление клеток [9, 36], а салициловая кислота обладает кератолитическим действием. Таким образом, комбинированный препарат превосходит другие терапевтические методы, особенно при лечении гиперкератического АК [36]. Терапия должна проводиться ежедневно в течение 6—12 недель. В результате использования щетки возможно направленное лечение отдельных пораженных участков. Полное клиническое выздоровление может быть достигнуто в 55,4% случаев, в то время как с помощью гистологических методов обнаруживается восстановление 70% пораженных участков [36]. Такие побочные эффекты, как зуд и жжение, а также возникновение местной воспалительной реакции в случае легкой и умеренной формы заболевания проявляются на протяжении 6 недель по-

сле начала лечения более чем у 70% пациентов. Они обычно ограничиваются локальным ответом в месте применения, так что в целом терапия хорошо переносится большими [36].

Направленная фотодинамическая терапия

Лечение АК фотодинамической терапией (ФДТ) с помощью растворов Levulan® Kerastick (DUSA), содержащих 5-аминолевулиновую кислоту (ALA), одобрено в США с 2002 года [9, 18]. С 2003 года крем Metvix® (Galderma) доступен для лечения актинического кератоза, узловой и поверхностной карциномы базальных клеток и болезни Боуэна. Гель Ameluz® (Biofrontera), содержащий 5-аминолевулиновую кислоту, одобрен для использования с 2012 года. Вышеописанные препараты пригодны как для лечения отдельных участков, пораженных актиническим кератозом, так и при лечении «поля канцеризации». Также с 2010 года выпускается препарат Alacare® (Galderma), представляющий собой липкий пластырь, который содержит 8 мг 5-аминолевулиновой кислоты. С его помощью возможно лечение отдельных участков размером до 4 см². Пластырь накладывается на пораженную область без какой-либо предварительной обработки. После 4-часового инкубационного периода следует освещение красной частью спектра видимого света (630 нм, 37 Дж/см²) [18, 37, 38]. В результате двойного слепого сравнительного исследования было показано, что эффект терапии пластырь-ФДТ значительно превосходит по эффективности и косметическим результатам метод криохирургии (уровень клинического ответа через 12 недель: 82—89% и 77% соответственно для двух видов терапий). В частности, после ФДТ практически не наблюдалось поствоспалительной гиперпигментации [38]. Еще одним преимуществом является возможность направленного лечения со значительным уменьшением болезненных ощущений во время воздействия терапии. Такие побочные эффекты, как покраснение, волдыри и образование корочки, наблюдаются обычно через 1—2 дня и ограничиваются местом наложения пластыря (рис. 5 и 6) [22, 37, 38].

Поле-направленная терапия

Мутации, происходящие в кератиноцитах под действием УФ-излучения, наблюдаются во всей облученной области и строго не ограничиваются участками видимых поражений актинического кератоза. Поэтому весьма вероятно появление АК в этих областях, хотя точные цифры здесь не представлены. Так, использование препаратов и процедур на стадии раннего АК будут полезными для предотвращения образования новых очагов, по крайней мере, в течение определенного времени. Данная концепция подтверждается множеством вариантов поле-направленной терапии.

Гель на основе гиалуроновой кислоты и диклофенака натрия

Препарат Solaraze® (Almirall) разрешен для лечения в использовании для лечения АК с 2001 года, содержит в своем составе 3% диклофенак натрия и гиалуроновую кислоту и выпускается в виде геля. Точный механизм действия до конца не выяснен. Предполагается, что подавление метаболического пути арахидоновой кислоты происходит путем ингибирования фермента циклооксигеназы I и II (COX I and II), что сопровождается торможением клеточной пролиферации и ангиогенеза [9, 18]. Лечение проводится 2 раза в день на протяжении 90 дней, ремиссия возникает в 40% случаев [39]. Такие побочные реакции, как зуд, жжение, покраснение и шелушение, обычно наблюдаются редко. Поэтому данная терапия может рассматриваться в качестве метода лечения, хорошо переносимого пациентами [9, 40]. Терапия в течение 3 месяцев считается достаточно продолжительной. Тем не менее увеличение периода лечения до 6 месяцев не приводит к улучшению эффективности [9, 39].

Имиквимод

В настоящее время имиквимод, индуцирующий интерфероны и обладающий иммуномодуляторными свойствами, используется в лечении АК в трех различных концентрациях. Уровень клинического ответа препарата в концентрации 5% (Aldara®, Meda) отличается для легкой и умеренной форм АК и в зависимости от схемы лечения составляет 45—55% [41—43]. В настоящее время рекомендуется лечение 3 раза в неделю в течение 4 недель. После 4-недельного интервала следует провести повторный курс лечения [41]. В низкой концентрации (3,75%) имиквимод (Zyclara®, Meda) применяется один раз в день в течение 2 недель. Через 2 недели данный курс лечения повторяется. Уровень клинического ответа составляет примерно 35% [44]. Исследования показали, что увеличение курса использования препарата не приводит к улучшению состояния [45]. Имиквимод в концентрации 2,5% продается в США под тем же названием. Два контролируемых исследования показали схожий клинический ответ при использовании крема в концентрациях 2,5 и 3,75% (полное восстановление в 30,6 и 35,6% случаев соответственно). Оба крема на основе имиквимода (2,5 и 3,75%) проявляли эффективность, значительно превышающую действие плацебо [46]. Такие побочные эффекты, как покраснение, эрозия и образование корки, встречаются почти во всех случаях, но их появление, скорее всего, происходит при более высоких концентрациях имиквимода [45]. Вследствие существования зависимости проявления побочных эффектов от концентрации 5% имиквимод следует наносить на область, размеры которой не превышают 25 см², а препарат в концентрации 3,75% одобрен для лечения всей волосистой части головы. Тем не менее

негативное влияние лечения заключается в частично выраженных местных воспалительных реакциях с систематическими побочными эффектами (рис. 7). Поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, чтобы избежать данных процессов. Следует избегать использования имиквимода пациентами с аутоиммунными заболеваниями и при пересадке органов, сопровождающейся иммуносупрессией, вследствие риска развития иммунных реакций под действием интерферонов.

Ингенол мевбутат

Ингенол мевбутат одобрен в Европе с 2013 года для лечения участков кожи с АК размером 25 см². Он представляет собой тритерпеноид, выделенный из сока молочая (*Euphorbia peplus*). Рекомендуется лечение кожи лица и волосистой части головы в течение 3 дней в концентрации геля на основе ингенол мевбутата 0,015%, а лечение кожи туловища и конечностей следует проводить в течение 2 дней в более высокой концентрации препарата — 0,05%. Исследования,



Рис. 7. Пациент 72 лет. Геморрагическая, покрытая коркой местная реакция в очагах с АК после применения 5% имиквимода

проводимые в группе плацебо, продемонстрировали 42,2% частоту объективного ответа (полную клиническую ремиссию) на коже лица и волосистой части головы, а также 34,1% на коже туловища. На коже конечностей ремиссия наблюдалась спустя 8 недель. Частичный ответ достигал 63,9% на лице и волосистой части головы и 49,1% на туловище и конечностях [47]. Через 12 месяцев в 87% случаев наблюдается стойкий клинический эффект [47, 48]. Такие побочные эффекты, как местные воспалительные реакции на коже, характеризующиеся эритемой, отеком, появлением волдырей, корки и гнойничков, наблюдаются через 4 дня после начала лечения. Кроме того, пациенты жалуются на зуд, жжение и болезненные ощущения. Как правило, побочные эффекты исчезают в течение 2 недель. В некоторых редких случаях на протяжении нескольких месяцев может наблюдаться гиперпигментация [47]. Преимуществом терапии с использованием ингенол мebutата является очень короткий период последовательного лечения, который составляет 2 или 3 дня, но ограничивается по времени из-за воспалительной реакции. Имеющиеся в настоящее время данные касаются лечения очагов, размер которых составляет 25 см². В связи с латентным временем местного ответа требуется тщательное обследование пациентов. В данный момент проводятся клинические исследования, сравнивающие применение ингенол мebutата с другими видами терапии. Использование ингенол мebutата в концентрации 0,015% в течение 3 дней после 3-недельного курса криохирургии дает более эффективные результаты по сравнению с криохирургией на протяжении 11 недель и уменьшает появление новых очагов с АК через 12 месяцев [49, 50].

5-фторурацил

5-фторурацил, содержащийся в препарате Efidex® в концентрации 5%, одобрен с 1968 года для лечения непигментных злокачественных новообразований кожи, включая АК. Определение временных интервалов при использовании 5% фторурацила является спорным вопросом. Jugu и др. показали, что применение данного препарата дважды в день в течение 3 недель приводит к лучшим клиническим результатам, чем 1 раз в неделю на протяжении 12 недель [51]. После 4-недельного курса степень ремиссии составляет 43% [52]. В настоящее время рекомендуется использование препарата в течение 2—4 недель. Вследствие короткого периода лечения проявление побочных эффектов ограничено, в результате чего данная схема лечения хорошо переносится пациентами [51]. Тем не менее иногда после лечения большой площади пораженных участков наблюдаются выраженные побочные эффекты (геморрагические корки), которые являются серьезным ограничением данного метода. В 90-е годы Plewig и соавт. предложили комбинированную терапию которая включала ежедневное использование

5-фторурацила с оральным применением изотретиноина в течение 21 дня (20 мг/день). Данная терапия является эффективной, однако часто появляются эрозии и геморрагические корки, что приводит к госпитализации пациентов [53].

Фотодинамическая терапия

Для осуществления поле-направленной ФДТ в случаях с легкой и умеренной формами АК существует два фотосенсибилизатора: метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты (MAL, Metvix®) и 5-ALA наноэмульсия (Ameluz®). В обоих случаях после 3-часового периода инкубации следует воздействовать красной частью спектра видимого света (630 нм, 37 Дж/см²). Для ФДТ с MAL частота объективного ответа составляет 71—91%, в то время как лучший эффект достигается при лечении небольших участков [34, 54]. Клинические исследования эффективности ФДТ с 5-ALA содержащей наноэмульсией продемонстрировали частоту объективного ответа, равную 80—91% после терапии в течение 12 недель [55]. Продолжительная терапия с 5-ALA показала несколько лучший результат по сравнению с группой пациентов, лечение которых проводилось с использованием MAL. Тем не менее эти различия незначительны [56]. Преимуществом ФДТ является то, что данный вид терапии может проводиться «на месте» в течение одного дня под полным наблюдением и при необходимости повторения большого числа раз. В результате поле-направленной терапии возможно лечение зарождающихся очагов с АК. Это приводит к снижению дальнейшего появления АК в течение 6 месяцев у иммунокомпетентных пациентов [9, 56, 57]. Кроме того, ФДТ дает превосходные косметические результаты. По сравнению с криотерапией ФДТ демонстрирует гораздо лучшие косметические результаты спустя 3 месяца после лечения, что также отражается на состоянии пациентов [34]. В целом, после ФДТ у пациентов с поврежденной кожей наблюдается ее видимое разглаживание с меньшим покраснением, количеством пигментных пятен и телеангиэктазий [56]. Тем не менее в некоторых случаях освещение сопровождается болевыми ощущениями, что представляет серьезную проблему. Пациенты АК, расположенными на коже лица и волосистой части головы после тяжелых солнечных ожогов, в случаях с I типом кожи по Фитцпатрику и лиц мужского пола с большей вероятностью испытывают боль при освещении. Поэтому имеет смысл ограничить область лечения до меньшего размера и проводить ФДТ ступенчато с целью уменьшения болевых ощущений. Рекомендуется также применять охлаждение блокаторы нервов при лечении крупных участков [58]. Также через 1—2 дня после терапии появляются побочные эффекты, такие как покраснение, волдыри, гнойнички и корки в обрабатываемой области [56]. Более щадящая про-

цедура заключается в применении так называемого естественного дневного света (NDL-PDT), при которой пациенты находятся при дневном свете в течение 30 минут после нанесения MAL. Первые результаты показывают хорошую частоту объективного ответа при лечении АК от легкой до умеренной форм и меньшее проявление побочных эффектов, чем в случае с классическим использованием красного света [59, 60]. Совсем недавно управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии зарегистрировало MAL в сочетании с дневным светом в качестве терапии для лечения АК.

Комбинированные процедуры

Применение комбинированных процедур может быть полезным в случаях с АК, не поддающихся лечению. Также предполагается, что сочетание методов с различным механизмом действия приводит к лучшим долгосрочным результатам [61].

В первую очередь следует отметить метод лечения с помощью импульсного углекислого лазера, за которым следует ФДТ. Предварительная обработка с помощью лазера или мезотерапия приводит к увеличению проникновения ALA или MAL, что сопровождается повышением концентрации протопорфирина IX в ткани-мишени, и в результате значительно увеличивается эффективность ФДТ [61, 62]. В клиническом исследовании, проведенном Togsverd-Bo с соавт., было установлено, что после однократного использования ФДТ 67% поражений полностью исчезают, а частота объективного ответа комбинированной процедуры возрастает до 90% [61]. Существуют данные о повышенной эффективности комбинированной терапии, включающей ФДТ и имиквимод 5% [63] или 5-фторурацил и крем Имиквимод [64]. Также сочетание поле-направленной терапии с лечением отдельных пораженных участков представляет собой возможный вариант для трудноизлечимых случаев АК. Например, предлагается использование геля на основе диклофенака натрия с последующим лечением с помощью лака, содержащего 5-фторурацил, в случае с остаточным гиперкератическим АК. Даже при наличии нескольких клинических исследований с небольшим числом пациентов имеет смысл использовать комбинацию

процедур в тяжелых и трудно поддающихся лечению случаях заболевания. Поскольку АК является хроническим заболеванием, лечение проводится с целью продления периода наступления ремиссии. Таким образом, сочетание методов терапии превосходит монотерапию [61—64].

При выборе терапевтической схемы лечения в первую очередь следует учитывать результаты клинических исследований и пожелания пациентов. В зависимости от возникновения АК-поражений целесообразно начинать с монотерапии для лечения изолированных участков или целого «поля». Окончательную оценку следует проводить через 3 месяца после завершения терапии. В случаях с полной клинической эффективностью рекомендуется осуществлять регулярные осмотры. При недостаточном заживлении после 3-месячного курса лечения его следует повторить или заменить другим видом терапии или провести комбинированные процедуры. В случаях с существенным увеличением риска превращения АК в плоскоклеточную карциному необходимо как можно чаще консультироваться с врачом.

Заключение

Основной причиной актинического кератоза является хроническое воздействие УФ. Существенную роль играет использование соответствующих методов защиты от УФ (одежда, солнцезащитные средства). Лечение АК рекомендуется вследствие риска возникновения плоскоклеточной карциномы примерно в 6—10% случаев. Существуют многочисленные терапевтические методы лечения отдельных очагов или целых пораженных областей. Недавно утвержденные методы обладают высокой эффективностью, что подтверждается рядом критериев, полученных в ходе исследований. При выборе подходящей терапии следует обсудить это с пациентом. Иногда бывает полезным изменение схемы лечения вследствие хронического течения данного заболевания. В трудно поддающихся лечению случаях заболевания или при появлении ранних рецидивов может помочь комбинированная терапия. Пациента следует информировать о необходимости долгосрочного лечения и профилактики (световая защита). В неясных клинических случаях необходимо провести биопсию, чтобы исключить плоскоклеточную карциному. ■

Литература

1. Pinkus H. Keratosis senilis: a biologic concept of its pathogenesis and diagnosis based on the study of normal epidermis and 1730 seborrheic and senile keratoses. *Am J Clin Pathol* 1958; 29: 193—207.
2. Memon A.A., Tomenson J.A., Bothwell J. et al. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1154—9.
3. Schaefer I., Augustin M., Spehr C. et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany — analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 28: 309—13.

4. Traianou A., Ulrich M., Apalla Z. et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012; 167(Suppl 2): 36—42.
5. Hensen P., Müller M.L., Haschemi R. et al. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 345—54.
6. Oldenburg M., Kuechmeister B., Ohnemus U. et al. Actinic keratosis among seafarers. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 787—96.
7. Schmitt J., Seidler A., Diepgen T.L. et al. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 291—307.
8. Ulrich C., Schmook T., Nindl I. et al. Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. *Br J Dermatol* 2003; 149(Suppl 2): 40—2.
9. Babilas P., Landthaler M., Szeimies R.M. Actinic keratoses. *Hautarzt* 2003; 54: 551—62.
10. Luo J.L., Tong W.M., Yoon J.H. et al. UV-induced DNA damage and mutations in Hupki (human p53 knock-in) mice recapitulate p53 hotspot e.g. in sun-exposed human skin. *Cancer Res* 2001; 61: 8158—63.
11. Tomas D. Apoptosis, UV-radiation, precancerosis and skin tumor. *Acta Med Croatica* 2009; 63(Suppl 2): 53—8.
12. Pierceall W.E., Goldberg L.H., Tainsky M.A. et al. Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Mol Carcinog* 1991; 4: 196—202.
13. Ratushny V., Gober M.D., Hick R. et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2012; 122: 464—72.
14. Lacouture M.E., Duvic M., Hauschild A. et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist* 2013; 18: 314—22.
15. Zaravinos A., Kanellou P., Spandidos D.A. Viral DNA detection and RAS mutations in actinic keratosis and nonmelanoma skin cancers. *Br J Dermatol* 2009; 162: 325—31.
16. Weissenborn S.J., Nindl I., Purdie K. et al. Human Papilloma Virus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 93—7.
17. Pfister H. HPV and skin dose. *Hautarzt* 2008; 59: 26—30.
18. Nashan D., Meiss F., Muller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses—a systematic review. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 14—32.
19. Branzan A.L., Landthaler M., Szeimies R.M. In vivo confocal scanning laser microscopy in dermatology. *Lasers Med Sci* 2007; 22: 73—82.
20. Röwert-Huber J., Patel M.J., Forschner T. et al. actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007; 156 (Suppl 3): 8—12.
21. Cockerell C.J. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(1 Pt 2): 11—7.
22. Cockerell C.J. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl 66): The code 34—6.
23. Ramos-Ceballos F.I., Ounpraseuth S.T., Horn T.D. Diagnostic concordance among dermatopathologists using a three-tiered keratinocytic intraepithelial neoplasia grading scheme. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 386—91.
24. Werner R.N., Samman A., Erdmann R. et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 169: 502—18.
25. Marks R., Foley P., Goodman G. et al. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986; 115: 649—55.
26. Dodson J.M., DeSpain J., Hewett J.E. et al. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1029—31.
27. Fuchs A., Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1099—101.
28. Braathen L.R., Morton C.A., Basset-Seguín N. et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1063—6.
29. Ulrich C., Jürgensen J.S., Degen A. et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009; 161 (Suppl 3): 78—84.
30. Patel G., Armstrong A.W., Eisen D.B. Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* doi:10.1001/jamadermatol.2014.1253. [Epub ahead of print].
31. Andrews M.D. Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2365—72.
32. Thai K.E., Fergin P., Freeman M. A prospective study of the use of Cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004; 43: 687—92.
33. Kaufmann R., Spelman L., Weightman W. et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol* 2008; 158: 994—9.
34. Szeimies R.M., Karrer S., Radakovic-Fijan S. et al. photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258—262.
35. Wollina U., Konrad H., Karamfilov T. Treatment of common queue and actinic keratoses by Er:YAG laser. *J Cutan Laser Ther* 2001; 3: 63—6.
36. Stockfleth E., Kerl H., Zwingers T. et al. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1101—8.
37. Hauschild A., Stockfleth E., Popp G. et al. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1066—74.
38. Szeimies R.M., Stockfleth E., Popp G. et al. Long-term follow-up of photodynamic therapy with a self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: 12 months data. *Br J Dermatol* 2010; 162: 410—4.
39. Pflugfelder A., Welter A.K., Leiter U. et al. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 Months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 48—53.
40. Iraj F., Siadat A.H., Asilian A. et al. The safety of diclofenac for the management and treatment of actinic keratoses. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 167—72.
41. Alomar A., Bichel J., McRae S. vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007; 157: 133—41.
42. Lebwohl M., Dinehart S., Whiting D. et al. imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 714—21.
43. Korman N., Moy R., Ling M. et al. dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005; 141: 467—73.
44. Swanson N., Abramovits W., Berman B et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 582—90.
45. Hanke C.W., Beer K.R., Stockfleth E. et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 573—81.
46. Swanson N., Smith C.C., Kaur M. et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: two phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 1278—82.

47. Lebwohl M., Swanson N., Anderson L.L. et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1010—9.
48. Lebwohl M., Shumack S., Stein Gold L. et al. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 666—70.
49. Berman B., Goldenberg G., Hanke C.W. et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel 3 weeks after cryosurgery of actinic keratosis: 11-week results. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 154—60.
50. Berman B., Goldenberg G., Hanke C.W. et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 741—7.
51. Jury C.S., Ramraka-Jones V.S., Gudi V. et al. A randomized trial of topical 5% 5-fluorouracil (Efudix cream) in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment. *Br J Dermatol* 2005; 153: 808—10.
52. Loven K., Stein L., Furst K. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5 % fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2002; 24: 990—1000.
53. Sander C.A., Pfeiffer C., Kligman A.M. et al. chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(2 Pt 1): 236—8.
54. Szeimies R.M., Karrer S., Bäcker H. therapeutic options for epithelial skin tumors. Actinic keratoses, Bowen's disease, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *Hautarzt* 2005; 56: 430—40.
55. Dirschka T., Radny P., Dominicus R. et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 825—36.
56. Szeimies R.M., Torezan L., Niwa A. et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2012; 167: 150—9.
57. Apalla Z., Sotiriou E., Chovarada E. et al. Skin cancer: preventive photodynamic therapy in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2010; 162: 171—5.
58. Morton C.A., Szeimies R.M., Sidoroff A. et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications — actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 536—44.
59. Wiegell S.R., Fabricius S., Stender I.M. et al. a randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ H in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1083—90.
60. Szeimies R.M., Basset-Seguín N., Rubel D. et al. Efficacy and safety of methyl aminolaevulinate cream activated by daylight in actinic keratosis: two randomized, investigator-blinded, controlled phase 3 studies in Europe and Australia. *Br J Dermatol* 2014; 171(Suppl. 4): 76.
61. Togsverdt-Bo K., Haak C.S., Thaysen-Petersen D. et al. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1262—9.
62. Torezan L., Chaves Y., Niwa A. et al. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1197—201.
63. Serra-Guillén C., Nagore E., Hueso L. et al. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: clinical and histologic outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 131—7.
64. Ondo A.L., Padilla R.S., Miedler J.D., Cockerell C.J. et al. Treatment-refractory actinic keratoses successfully treated using simultaneous combination topical 5-fluorouracil cream and imiquimod cream: a case-control study. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1469—76.
65. Reifenberger J., Schön M.P. Cutaneous epithelial tumor. Molecular biology and pathogenesis-based therapy. *Hautarzt* 2003; 54: 1164—70.

Конфликт интересов

T. Strunk в роли исследователя участвовала в клинических испытаниях, осуществляемых компаниями Almirall, Biofrontera, Galderma и Leo, получив от Biofrontera и Galderma гонорар за консультирование и проведение лекций

L.R. Braathen в роли исследователя принимал участие в проведении клинических испытаний компанией Photocure, также получив от нее гонорар за консультирование и чтение лекций

R.-M. Szeimies в качестве исследователя принимал участие в клинических испытаниях, осуществляемых компаниями Almirall, Biofrontera, Galderma и Leo, получив от них, а также от компании MEDA гонорар за проведение консультаций и лекций по вопросу фотодинамической терапии. R.-M. Szeimies входит в состав консультативного совета компаний Almirall, Biofrontera, Galderma и Leo. Также он участвует в разработке препаратов, содержащих 5-аминолевулиновую кислоту, и светодиодных ламп для проведения фотодинамической терапии

Фотостарение кожи: механизмы развития, особенности клинических проявлений

А.А. Кубанов, М.Б. Жилова, А.А. Кубанова

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

В статье представлены современные литературные данные, касающиеся механизмов развития фотостарения кожи, вызванного ультрафиолетовым излучением *УФА* и *УФБ* спектров. Результатом длительного воздействия УФ-излучения являются повреждение геномной ДНК, развитие мутаций ДНК, повреждение белков, мембранных липидов, коллагеновых и эластических волокон, деградация межклеточного вещества дермы, развитие хронического воспаления, иммуносупрессия, нарушение меланогенеза и усиление ангиогенеза. Описаны основные клинические проявления фотостарения, проявляющиеся на коже, и представлена их гистологическая характеристика.

Ключевые слова: **фотостарение, механизмы, ультрафиолетовое излучение, УФА, УФБ.**

Контактная информация: zhilovz@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 52—58.

Skin photoageing: mechanisms of development and particular features of clinical manifestations

A.A. Kubanov, M.B. Zhilova, A.A. Kubanova

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

The article discloses current concepts of mechanisms of development of skin photoageing caused by UV irradiation (*UVA* and *UVB*). Chronic exposure of skin to UV irradiation results in damage of genome DNA, development of DNA mutations, damage of proteins, membrane lipids, collagen and yellow fibers, degradation of the intercellular substance of the skin, development of a chronic inflammation, immunosuppression, melanogenesis disorders and increased angiogenesis. The authors described major clinical manifestations of skin photoageing and their histological characteristics.

Key words: **photoageing, mechanisms, UV irradiation, UVA, UVB.**

Corresponding author: zhilovz@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 52—58.

■ Фотостарение — симптомокомплекс, включающий ряд признаков, характеризующих изменения эпидермиса, дермы и сосудов, возникающих вследствие длительного ультрафиолетового излучения. Процесс фотостарения характеризуется клиническими, гистологическими и биохимическими признаками, имеющими отличия от хронологического старения областей кожного покрова, закрытых от воздействия ультрафиолетовых лучей.

Кожа человека является единственным органом, подверженным фотостарению, ассоциированному с повреждением ультрафиолетовыми лучами (УФ) ее структур. К основным УФ-индуцированным структурным изменениям в коже относят утолщение рогового слоя в краткосрочной перспективе и его истончение при длительном воздействии, тенденцию к редукции эпидермальных выростов и деградациии базальной мембраны, увеличение синтеза меланина с неравномерным распределением меланоцитов; атипичных меланоцитов, уменьшение количества коллагеновых волокон, атрофия внеклеточного матрикса, усиление ангиогенеза, уменьшение числа клеток Лангерганса [56].

Фотостарению наиболее подвержены открытые зоны, преимущественно лицо и конечности, однако при интенсивной естественной инсоляции или использовании искусственных источников УФ-излучения развитие признаков фотостарения возможно на любом участке кожного покрова. В развитии УФ-индуцированного фотоповреждения кожи определяющими являются наследственные и средовые факторы. К наследственным, в том числе относят фототип кожи, характеризующий природную протекцию от УФ-излучения, к средовым — ультрафиолетовое излучение спектральных диапазонов УФА и УФБ [1, 2]. Установлено, что в большинстве случаев признаки физиологического старения кожных покровов и фотостарения могут в различной степени со-

четаться или иметь единые клинические проявления [1, 3—5]. Кроме того, имеются независимые факторы, влияющие на развитие симптомов хронологического и фотостарения кожи. Так, например, курение является независимым фактором раннего образования морщин на лице за счет повреждающего воздействия на эластические волокна [6]. Доказано, что морщины и птоз на лице усугубляются в течение дня независимо от УФ-излучения, что подтверждает роль гравитации и мышечных движений лица в развитии данных симптомов [7].

Важнейшим фактором, определяющим чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению, является фототип. В настоящее время различают шесть типов кожи по Т. Фитцпатрику (табл. 1).

Установлено, что люди с I и II типом кожи более чувствительны к УФ-излучению и риск развития симптомов фотоповреждения и новообразований кожи у них значительно выше, чем у лиц с III и IV типом кожи. Известно, что эффекты фотоповреждения кожи определяются кумулятивной дозой облучения, однако до сих пор неясно, какие дозы длительного УФ-облучения более мутагенны [5, 9]. Ультрафиолетовые лучи проникают в различные слои кожи в зависимости от их длины волны. УФ-излучение средневолнового диапазона (УФБ, 290—320 нм) в основном поглощается в эпидермисе, в то время как длинноволновый диапазон (УФА, 320—400 нм) проникает в эпидермис и дерму, взаимодействуя с эпидермальными кератиноцитами и дермальными фибробластами [8].

Особенности фотоповреждения кожи при воздействии средневолнового ультрафиолетового излучения

Молекулярные механизмы повреждающего действия УФБ-излучения на кожу человека могут быть разделены на три основные группы: изменение структуры и функции ДНК, фотоинактивация белков и повреждение биомембран.

Таблица Типы кожи по Фитцпатрику

Тип кожи	Цвет	Чувствительность кожи к УФ-излучению	Реакция на УФ-излучение
I	Белая кожа, белокурые или рыжие волосы, веснушки, голубые глаза	Очень чувствительна	Всегда обгорает, никогда не загорает
II	Светлая кожа, белокурые или рыжие волосы, веснушки, голубые или зеленые глаза	Очень чувствительна	Легко обгорает, загорает с трудом
III	Светлый или персиковый цвет кожи	Чувствительна	Иногда обгорает, загорает хорошо
IV	Светло-коричневый цвет кожи	Средняя чувствительность	Очень редко обгорает, всегда загорает хорошо
V	Оливковый или коричневый цвет кожи	Умеренно чувствительна	Минимально чувствительна к ожогам. Не обгорает, загорает хорошо
VI	Очень темный цвет кожи (черный цвет кожи)	Наименее чувствительна	Никогда не обгорает, загорает хорошо

Вещества эндогенного и экзогенного происхождения, способные поглощать энергию УФ-излучения (фотоны), называются хромофорами. Основными хромофорами УФБ-диапазона являются азотистые основания ДНК, которые имеют пик поглощения в диапазоне 240—290 нм. В результате запуска фотохимических реакций образуются пиримидиновые и циклобутановые димеры в молекуле ДНК, а также другие фотопродукты: фотогидраты пиримидинов, тиминовые гликоли, сшивки ДНК-белок. Воздействие УФ-излучения помимо формирования димеров при высоких дозах способно также вызывать одно- и двунитевые разрывы в молекуле ДНК. Результатом повреждения ДНК является нарушение репликации ДНК, развитие мутаций [9, 10]. Важную роль в репарации повреждений ДНК играет белок-супрессор опухоли p53. В случае необратимых повреждений ДНК, возникающих под влиянием УФ-излучения, p53 запускает механизмы апоптоза поврежденной клетки, защищая организм от злокачественной трансформации. Именно клетки, не подвергшиеся апоптозу, имеют высокий потенциал канцерогенеза. Установлена роль мутаций гена p53 в развитии актинического кератоза, доказана также ассоциация между развитием плоскоклеточного рака кожи и УФ-индуцированными мутациями p53 [11].

Другим механизмом фотоповреждения кожи УФБ-спектром является фотоинактивация белков, где ведущая роль принадлежит белковым хромофорам. Воздействие УФ-излучения вызывает фотомодификацию аминокислот белков, в частности, окисление лизина, аргинина, пролина, формирование альдегидов и кетонов, образование сшивок белков (коллагена и эластина). Окислительное повреждение белка приводит к функциональным изменениям структурных или ферментативных белков и в конечном итоге к потере функциональной активности белка и его деградации. Также установлено, что белки межклеточного матрикса дермы наиболее подвержены фотоокислению и их повреждение приводит к развитию актинического эластоза [12, 13].

Особого внимания заслуживает действие УФБ-излучения на биологические мембраны. Фотоокисление липидов представляет собой двухэтапный, двухквантовый процесс. Первично липиды окисляются с образованием гидроперекисей, затем перекиси расщепляются с образованием стабильных продуктов, и прежде всего альдегидов. Присутствующие в мембранах жирорастворимые антиоксиданты, такие как токоферолы, ингибируют окисление, но сами при этом подвергаются фотодеструкции. Результатом длительного УФ-облучения кожи является истощение антиокислительных и антиоксидантных систем кожи [14].

К другим эффектам фотоповреждения УФБ-спектром относят развитие воспалительной реакции в коже, иммуносупрессию, синтез и стимуляцию выра-

ботки простагландинов, повышение синтеза фермента орнитин-декарбоксилазы, стимулирующего клеточную пролиферацию, и фермента синтетазы оксида азота, индуцирующего эритему, меланогенез и процессы деградации эластина. УФБ-излучение также влияет на ангиогенез, снижая экспрессию ингибитора ангиогенеза тромбоспондина-1, повышая выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [15, 16].

Особенности фотоповреждения кожи при воздействии УФА-излучения

Основную роль в развитии фотостарения отводят именно УФА-диапазону, так как его соотношение в солнечном спектре в 10—100 раз выше, чем УФБ и глубина проникновения значительно больше. УФА-излучение проникает глубоко в дерму, оказывая не прямое воздействие на ДНК за счет генерации активных форм кислорода (АФК). АФК стимулируют перекисное окисление липидов, активацию факторов транскрипции и генерацию разрывов ДНК [5, 17].

Воздействие УФА-излучения запускает два важнейших механизма фотостарения: индукцию матричных металлопротеиназ и мутации в митохондриальной ДНК. Индукция матричных металлопротеиназ (ММП) играет важную роль в патогенезе фотостарения. ММП обладают протеолитической активностью в отношении матричных протеинов. Каждая ММП уничтожает различные компоненты белков дермального матрикса. Так, ММП-1 расщепляет коллаген типа I, II, III, тогда как ММП-9 (желатиназа) расщепляет коллаген типа IV, V и желатин [18]. Было показано, что УФ-излучение влияет на изменение посттрансляционных модификаций дермальных матричных протеинов, в том числе коллагена [17, 19]. Индукция матричных металлопротеиназ характерна не только для УФА-спектра, но и потенцируется УФБ-излучением. Для УФБ-индуцированной активации ММП характерна активация факторов транскрипции. В ряде исследований было установлено, что фактор транскрипции AP-2, который активизировался УФА-излучением через механизм генерации синглетного кислорода, имел решающее значение для УФА-индуцированной экспрессии ММП генов в человеческих кератиноцитах [28].

Кроме активации ММП был идентифицирован второй патофизиологический путь, ведущий к фотостарению кожи человека. Это повреждение митохондриальной ДНК и развитие митохондриальных мутаций ДНК под влиянием УФА-излучения [20]. Митохондрии — клеточные органеллы, основной функцией которых является получение энергии для клетки. Это достигается путем многоступенчатого процесса, называемого окислительным фосфорилированием. Расположенные на внутренней мембране митохондрий пять мультибелковых комплексов генерируют электрохимический градиент, который используется в последнем этапе процесса преобразования АДФ в АТФ.

В непосредственной близости от этого сайта лежит собственный генетический материал митохондрии — митохондриальная (Мт) ДНК. МтДНК человека имеет 16 559 пар оснований, круговые и двухцепочечные молекулы, в количестве четыре на десять копий на клетку. Хотя они снабжены антиоксидантными системами, происходит непрерывная генерация АФК, в частности во время последней ступени преобразования АДФ в АТФ. Было обнаружено, что мутации МтДНК могут играть причинную роль как в нормальном процессе старения с накоплением мутаций МтДНК, что сопровождается снижением функции митохондрий, так и в развитии фотостарения кожи [21]. Соответственно, при длительной солнечной инсоляции частота мутаций МтДНК на открытых участках кожи с клиническими признаками фотостарения была значительно выше, чем на закрытых от УФ-излучения [22]. Митохондриальный геном кодирует 13 компонентов электронной транспортной и окислительной цепи, и окислительное повреждение может привести к делеции или перестройке ДНК, скорее всего из-за двухнитевых разрывов, которые могут повлиять на способность митохондрий генерировать энергию для клетки [23, 24]. Было показано, что позиции МтДНК, содержащие кодирующие последовательности элементов, участвующих в дыхательной цепи, последовательно удалены в различных тканях с увеличением возраста донора и при многих дегенеративных заболеваниях. Этому механизму было дано название «общего удаления» [23, 25, 26]. «Общее удаление» до 10 раз чаще можно найти в фотоповрежденной коже, чем в закрытой от УФ-излучения. [21, 22, 27]. Считается, что снижение функции митохондрий в фотоповрежденной коже приводит к дальнейшему накоплению АФК. Мутации МтДНК наблюдались в фибробластах, где подвергались *in vitro* облучению при сублетальных дозах УФА [28]. Кроме того, в фибробластах защищенной от УФ-излучения кожи общие удаления МтДНК возникли под воздействием физиологических доз УФА-излучения в течение всего 2 недель; эти мутации сохранялись и в некоторых случаях увеличивались даже после прекращения облучения [29]. Данный факт говорит в пользу гипотезы, что начальная мутация МтДНК, индуцированная УФ-облучением, приводит к усилению АФК повреждения клетки. Степень «общего удаления» МтДНК в фотоповрежденной коже не коррелирует с хронологическим возрастом доноров, но коррелирует с тяжестью фотоповреждения кожи, предполагая, что «общее удаление» МтДНК может служить молекулярным маркером фотоповреждения [21, 22, 30]. Образование АФК активирует рецепторы на поверхности клетки, в том числе эпидермальный фактор роста (*EGF*), интерлейкин 1 (*IL-1*), инсулин, фактор роста кератиноцитов и фактор некроза опухоли (*TNF-α*). Активация рецепторов опосредуется частично через АФК ингибирование фермента тирозин-фосфатазы-к,

функцией которого является сохранение рецептора *EGF* в неактивном состоянии [31]. Активация рецепторов приводит к стимуляции стресс-связанного митоген-активированного протеина (MAP) киназы p38 и *c-Jun* аминокислот-терминальной киназы (*JNK*) [32]. Киназы активируют транскрипцию ядерного транскрипционного комплекса AP-1 в составе белков *c-Jun* и *c-Fos* [33]. Помимо активации рецепторов АФК повреждают мембранные липиды, в результате чего выделяется арахидоновая кислота и преобразует ферменты циклооксигеназы в простагландины, стимулируя воспалительную реакцию в этой области [34].

Увеличение AP-1 транскрипции препятствует синтезу основных дермальных коллагенов I и III, блокируя действие трансформирующего фактора роста-β (*TGF-β*), цитокины повышают транскрипцию гена коллагена и снижают регуляцию пролиферации кератиноцитов [33, 35, 36]. Эффекты *TGF-β* опосредованы посредством активации внутриклеточных сигнальных белков *SMAD2* и *SMAD3* и антагонизмом внутриклеточного сигнального белка *SMAD7* [4—37]. УФ-облучение индуцирует *SMAD7* в человеческой коже, препятствуя активации *TGF-β* / *SMAD2-3* [41—43]. Это вызывает пролиферацию кератиноцитов, эпидермальную гиперплазию, уменьшение производства проколлагена I типа, что ведет к потере коллагена. AP-1 также уменьшает уровень *TGF-β* рецепторов, далее ингибируется транскрипция коллагена и возникает антагонизм стимулирующего действия эндогенной ретиноевой кислоты на синтез коллагена, в результате чего синтез коллагеновых волокон снижается [42, 44].

AP-1 также индуцируется белком *CYR61*, который индуцируется УФ-облучением в фибробластах. *CYR61* стимулирует синтез ММП-1, ММП-3 (стромелизин-1) и ММП-9 (92-кДа желатиназа), уменьшает продукцию проколлагена типа I, нарушает регуляцию *TGF-β* рецепторов [45, 46]. Кроме того, УФ-облучение активирует ядерный фактор (NF)-κB транскрипции, который индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как *IL-1*, *IL-6*, *VEGF* и *TNF-β*, стимулирует экспрессию ММП [47, 48]. Деградация матрицы усугубляется воздействием ММП-8-коллагеназы нейтрофильного происхождения, при нейтрофильной инфильтрации кожи после УФ-облучения [47, 49]. УФ-индуцированная деградация коллагена, как правило, является неполной, что приводит к накоплению частично деградированных фрагментов коллагеновых волокон в дерме и нарушению структурной целостности кожи. Кроме того, большое количество продуктов распада коллагена тормозит синтез новых коллагеновых волокон [50].

Установлено, что одним из механизмов фотостарения кожи является повреждающее действие УФ-излучения на теломеры хромосом соматических клеток [51]. Теломеры — это концевые участки линейной

молекулы ДНК, которые состоят из повторяющейся последовательности нуклеотидов. У человека повторяющееся звено имеет формулу TTAGGG, обозначающую нуклеиновые основания. Потери концевой ДНК делают невозможной бесконечное деление клетки. Предполагают, что укорачивание хромосом до определенного размера индуцирует процессы клеточного старения, а длина теломер, по этим представлениям, может служить мерой пролиферативного потенциала клеток. В результате воздействия УФ-излучения отмечается более быстрое укорочение теломеров хромосом, чем на необлученной клетке [52, 53].

Клинические проявления фотостарения кожи

К наиболее частым клиническим признакам фотостарения относят появление морщин, ксероза кожи, веснушек. Морщины характеризуются появлением складок кожи. Гистологически глубокие морщины характеризуются снижением уровня и деградацией коллагеновых волокон, сокращение количества септ в подкожной жировой клетчатке [57]. Ксероз (сухость кожи) характеризуется появлением сморщенности, шершавости и обезвоженности кожи. Гистологически ксероз характеризуется увеличением плотности рогового слоя и увеличением толщины зернистого слоя эпидермиса [58, 63].

Нарушение пигментации при фотостарении характеризуется появлением веснушек, лентиги, признаков диффузной необратимой гиперпигментации кожи, появлением симптомов каплевидного гипомеланоза. Веснушки представляют собой множественные пятна светло-коричневого цвета, округлой формы диаметром от 0,2 см до 0,5 см. Гистологически в них отмечается увеличение или уменьшение гипертрофических ДОФА-позитивных меланоцитов. При более выраженной степени фотоповреждения кожи характерно появление лентиги — множественных пятен светло-коричневого и коричневого цвета, неправильной и овальной формы, с четкими границами, диаметром до 1—2 см, с гистологическими признаками удлинения эпидермального гребня, увеличения количества и меланизации меланоцитов [63].

Диффузная стойкая гиперпигментация представляет собой участки необратимой гиперпигментации кожи, характеризующейся увеличением количества ДОФА-позитивных меланоцитов в эпидермисе [58, 63]. Каплевидный гипомеланоз проявляется развитием участков локальной необратимой депигментации кожи округлой формы, диаметром от 0,2 до 0,5 см, не сливающимися между собой с преимущественной локализацией на коже конечностей. Гистологически характеризуется снижением количества атипичных меланоцитов [63].

К признакам выраженного фотостарения кожи относят развитие актинического эластоза, актинического кератоза, пойкилодермии, себорейного ретикуляр-

ного кератоза. Актинический эластоз характеризуется наличием бледно-желтых участков кожи с ромбовидными щелями и бороздками (*cutis rhomboidale nuchae*). Гистологически при актиническом эластозе отмечается формирование узловых скоплений эластических волокон в аморфном веществе сосочкового слоя дермы [59, 60, 63]. Пойкилодермия представляет собой комплекс дистрофических изменений кожи, характеризующийся сетчатой гиперпигментацией с телеангиэктазиями и участками атрофии кожи.

При актиническом кератозе характерно появление ограниченных участков гиперкератоза, покрытых плотными беловато-желтоватыми корочками, при гистологическом исследовании характерна ядерная атипия, эпидермальная гиперплазия и/или гипоплазия, воспаление в дерме. К клиническим симптомам фотостарения кожи относят и развитие ретикулярного себорейного кератоза как результат длительного воздействия ультрафиолетового излучения в виде пятен или плотных папул желтовато-коричневого цвета с бородавчатой поверхностью и роговыми кистами, которые формируются на местах лентиги. Гистологически они представляют собой маленькие роговые кисты, разбросанные вдоль тяжей базофильных клеток [56].

Сосудистые нарушения при фотостарении представлены развитием телеангиэктазий, венозных озер, пурпуры. Телеангиэктазии представлены участками стойкого расширения мелких сосудов кожи (артериол, капилляров) диаметром до 0,5—0,7 мм, локализующихся на различных закрытых участках кожного покрова. При гистологическом исследовании отмечается расширение сосудов, часто с атрофическими стенками. Венозные озера представляют собой доброкачественные сосудистые новообразования, которые возникают в результате расширения венул. Чаще всего они встречаются на губах, лице и ушных раковинах и гистологически характеризуются признаками расширения вен с атрофическими стенками. Пурпура представляет собой мелкие капиллярные кровоизлияния на коже за счет экстравазации эритроцитов и периваскулярного воспаления [62, 63].

К другим признакам фотостарения кожи относят также появление комедонов (как вариант синдрома Фавра — Рукошо) и гиперплазии сальных желез. Комедоны представляют собой кисты сально-волосяного фолликула (СВФ), в состав которого входят волосной фолликул, кератинизированная воронка, в полость которой слущиваются выстилающие ее кератиноциты; сальная железа и проток, соединяющий ее с воронкой. Содержимое кисты состоит из отшелушенных кератиноцитов, кожного сала и бактерий. Гиперплазия сальных желез характеризуется увеличением размера и диаметра устья сальных желез. Гистологически отмечается расширение пилосебаци-

онного фолликулярного отверстия и концентрическая гиперплазия сальных желез [55, 56, 63].

Таким образом, анализ данных литературы указывает, что процесс фотостарения кожи является многофакторным и многокомпонентным. Результатом длительного воздействия УФ-излучения на кожу является повреждение геномной ДНК, развитие мутаций ДНК, повреждение мембранных липидов, коллагеновых и эластических волокон, деградация межклеточного вещества дермы, развитие хронического воспаления,

иммуносупрессия, нарушение меланогенеза и усиление ангиогенеза [9—18, 21, 47, 49].

Клинические проявления фотостарения характеризуются развитием ксероза, морщин, актинического эластоза, нарушениями пигментации, развитием новообразований (актинический кератоз, себорейный ретикулярный кератоз), кистозными изменениями сальных желез (комедоны, гиперплазия сальных желез), сосудистыми изменениями (пурпура, венозные озера, телеангиэктазии). ■

Литература

- Zins J.E., Moreira-Gonzalez A. Cosmetic procedures for the ageing face. *Clin Geriatr Med* 2006; 22: 709—28.
- Webster G.F. Common skin disorders in the elderly. *Clin Cornerstone* 2001; 4: 39—44.
- Bosset S., Barré P., Chalou A., Kurfurst R., Bonté F., André P., Perrier P., Disant F., Le Varlet B., Nicolas J.F. Skin ageing: clinical and histopathological study of permanent and reducible wrinkles. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 247—52.
- Krutmann J., Gilchrist B.A. Photoaging of skin. In: *Skin Aging* (Gilchrist B.A., Krutmann J., eds), Berlin: Springer-Verlag, 2006; 33—43.
- Rabe J.H., Mamelak A.J., Mc Elgunn P.J., Morison W.L., Sauder D.N. Photoageing: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1—19.
- Just M., Ribera M., Monso E., Lorenzo J.C., Ferrandiz C. Effect of smoking on skin elastic fibres: morphometric and immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 85—91.
- Tsukahara K., Moriwaki S., Hotta M., Fujimura T., Kitahara T. A study of diurnal variation in wrinkles on the human face. *Arch Dermatol Res* 2004; 296: 169—74.
- Stege H., Roza L., Vink A., Grewe M., Ruzicka T., Grether-Beck S. and Krutmann J. Enzyme plus light therapy to repair immunosuppressive effects on human skin damaged by ultraviolet B-radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 179—5.
- Ravanat J.L. et al. Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. *J Photochem. Photobiol. B* 2001, 63, 88—102.
- Courdavault S. et al. Repair of the three main types of bipyrimidine DNA photoproducts in human keratinocytes exposed to UVB and UVA radiations. *DNA Repair* 2005; 4: 836—844.
- Voll R.E., Herrmann M., Roth E.A., Stach C., Kalden J.R., Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature* 1997; 390, 350—351.
- Sander C.S., Chang H., Salzman S., Müller C., Ekanayake-Mudiyanselage S., Elsne P., Thiele J. Photoaging is Associated with Protein Oxidation in Human Skin *In Vivo Journal of Investigative Dermatology* 2002; 118, 618—625.
- Bulteau A.L., Moreau M., Nizard C. et al. Impairment of proteasome function upon UVA- and UVB-irradiation of human keratinocytes. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 1157—70.
- Levine R.L., Stadtman E.R. Oxidative modification of proteins during aging. *Exp Gerontol.* 2001 Sep; 36 (9): 1495—502.
- Yano K., Kadoya K., Kajiji K. et al. Ultraviolet B irradiation of human skin induces an angiogenic switch that is mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor and by downregulation of thrombospondin-1. *Br J Dermatol* 2005; 152: 115—21.
- Howell B.G., Wang B., Freed I. et al. Microarray analysis of UVB regulated genes in keratinocytes: downregulation of angiogenesis inhibitor thrombospondin-1. *J Dermatol Sci* 2004; 34: 185—94.
- Berneburg M., Plettenberg H., Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2000; 16: 239—44.
- Oh J.H., Kim A., Park J.M. et al. Ultraviolet B-induced matrix metalloproteinase- and -3 secretions are mediated via PTEN/Akt pathway in human dermal fibroblasts. *J Cell Physiol* 2006; 209: 775—85.
- Ballard J.W., Dean M.D. The mitochondrial genome: mutation, selection and recombination. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 667—72.
- Sudel K.M., Venzke K., Knusmann-Hartig E. et al. Tight control of matrix metalloproteinase-1 activity in human skin. *Photochem Photobiol* 2003; 78: 355—60.
- Berneburg M., Grether-Beck S., Kurten V., Ruzicka T., Briviba K., Sies H., Krutmann J. Singlet oxygen mediates the UVA-induced generation of the photoaging-associated mitochondrial common deletion. *J Biol Chem* 1999; 274: 15 345—9.
- Berneburg M., Gattermann N., Stege H., Grewe M., Vogelsang K., Ruzicka T., Krutmann J. Chronically ultraviolet-exposed human skin shows a higher mutation frequency of mitochondrial DNA as compared to unexposed skin and the hematopoietic system. *Photochem Photobiol* 1997; 66: 271—5.
- Wallace D.C. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 1992; 256: 628—32.
- Cortopassi G.A., Shibata D., Soong N.W. et al. A pattern of accumulation of a somatic deletion of mitochondrial DNA in aging human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7370—4.
- Cortopassi G.A., Shibata D., Soong N.W. et al. A pattern of accumulation of a somatic deletion of mitochondrial DNA in aging human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7370—4.
- DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2656—68.
- Birch-Machin M.A., Tindall M., Turner R. et al. Mitochondrial DNA deletions in human skin reflect photo-rather than chronologic aging. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 149—52.
- Grether-Beck S., Ollazola-Horn S., Schmitt H., Grewe M., Jahncke A., Johnson J.P., Briviba K., Sies H., Krutmann J. Activation of transcription factor AP-2 mediates ultraviolet A radiation- and singlet oxygen-induced expression of the human intercellular adhesion molecule-1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14586—91.
- Srivastava S., Moraes C.T. Double-strand breaks of mouse muscle mtDNA promote large deletions similar to multiple mtDNA deletions in humans. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 893—902.
- Yang J.H., Lee H.C., Lin K.J. et al. A specific 4977-bp deletion of mitochondrial DNA in human ageing skin. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 386—90.
- Xu Y., Shao Y., Voorhees J.J. et al. Oxidative inhibition of receptor-type protein-tyrosine phosphatase kappa by ultraviolet irradiation activates epidermal growth factor receptor in human keratinocytes. *J Biol Chem* 2006; 281: 27 389—97.
- Fisher G.J., Talwar H.S., Lin J. et al. Retinoic acid inhibits induction of c-Jun protein by ultraviolet radiation that occurs subsequent to activation of mitogen-activated protein kinase pathways in human skin in vivo. *J Clin Invest* 1998; 101: 1432—40.
- Fisher G.J., Datta S.C., Talwar H.S. et al. Molecular basis of suninduced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature* 1996; 379: 335—9.
- Garmyn M., Yarosh D.B. The molecular and genetic effects of ultraviolet radiation exposure on skin cells. In: *Photodermatology* (Lim H.W., Honigsman H., Hawk J.L.M., eds). New York: Informa Healthcare, 2006; 41—50.
- Fisher G.J., Kang S., Varani J. et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1462—70.
- Pittelkow M.R., Coffey R.J. Jr, Moses H.J. Keratinocytes produce and are regulated by transforming growth factors. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 548: 211—24.
- Heldin C.H., Miyazono K., ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997; 390: 465—71.
- Shi Y., Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685—700.
- Dijke P., Hill C.S. New insights into TGF-beta-Smad signalling. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 265—73.
- Hayashi H., Abdollah S., Qiu Y. et al. The MAD-related protein Smad7 associates with the TGFbeta receptor and functions as an antagonist of TGFbeta signaling. *Cell* 1997; 89: 1165—73.
- Quan T., He T., Kang S. et al. Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor beta/smad pathway in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 499—506.
- Quan T., He T., Voorhees J.J. et al. Ultraviolet irradiation blocks cellular responses to transforming growth factor-beta by down-regulating its type-II receptor and inducing Smad7. *J Biol Chem* 2001; 276: 26349—56.
- Quan T., He T., Kang S. et al. Solar ultraviolet irradiation reduces collagen in photoaged human skin by blocking transforming growth factor-beta type II receptor/Smad signaling. *Am J Pathol* 2004; 165: 741—51.

44. Fisher G.J., Datta S., Wang Z. et al. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest* 2000; 106: 663—70.
45. Quan T., He T., Shao Y. et al. Elevated cysteine-rich 61 mediates aberrant collagen homeostasis in chronologically aged and photoaged human skin. *Am J Pathol* 2006; 169: 482—90.
46. Angel P., Szabowski A., Schorpp-Kistner M. Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. *Oncogene* 2001; 20: 2413—23.
47. Kang S., Fisher G.J., Voorhees J.J. Photoaging: pathogenesis, prevention and treatment. In: *Geriatric Dermatology* (Gilchrist BA, ed.). Philadelphia: WB Saunders, 2001; 643.
48. Ruland J., Mak T.W. Transducing signals from antigen receptors to nuclear factor kappa B. *Immunol Rev* 2003; 193: 93—100.
49. Rijken F., Kiekens R.C., Bruijnzeel P.L. Skin-infiltrating neutrophils following exposure to solar-simulated radiation could play an important role in photoageing of human skin. *Br J Dermatol* 2005; 152: 321—8.
50. Varani J., Spearman D., Perone P. et al. Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. *Am J Pathol* 2001; 158: 931—5.
51. Eller M.S., Hadshiew I.M., Puri N. et al. The single-stranded telomeric DNA induces DNA damage responses. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 756.
52. Allsopp R.C., Vaziri H., Patterson C., Goldstein S., Younglai E.V., Fletcher A.B., Greider C.W., Harley C.B. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, v. 89, 10 114—10 118.
53. Olovnikov A.M. (Stember, 1973). A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol* 41 (1): 181—90.
54. Miyamura Y., Coelho S.G., Wolber R., Miller S.A., Wakamatsu K., Zmudzka B.Z., Ito S., Smuda C., Passeron T., Choi W., Batzer J., Yamaguchi Y., Beer J.Z., Hearing V.J. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res* 2007; 20: 2—13.
55. Noblesse E., Nizard C., Cario-André M., Lepreux S., Pain C., Schnebert S., Taïeb A., Kurfurst R. Skin ultrastructure in senile lentigo. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006; 19 (2): 95—100.
56. Вольф К. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Т. 2. М: Бином 2012.
57. Montagna W., Kirchner S., Carlisle K. Histology of sun-damaged human skin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 907—18.
58. Bhawan J., Oh C.H., Lew R. et al. Histopathologic differences in the photoaging process in facial versus arm skin. *Am J Dermatopathol* 1992; 14: 224—30.
58. Brenner M., Hearing V.J. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 539—549.
59. Seite S., Zucchi H., Septier D., Igondjo-Tchen S., Seni K., Godeau G. Elastin changes during chronological and photo-ageing: The important role of lysozyme. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 980—7.
60. Warren R., Gartstein V., Kligman A.M., Montagna W., Allendorf R.A., Ridder G.M. Age, sunlight and facial skin: A histologic and quantitative study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 751—60.
61. Fisher G.J., Wang Z.Q., Datta S.C., Varani J., Kang S. & Voorhees J.J. (1997). Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *New England Journal of Medicine*, 337 (20), 1419—1428.
62. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.I., eds), 6th edn. New York: McGraw Hill, 2003; 1386—98.
63. Gilchrist B.A. (1990). Skin aging and photoaging. *Dermatology Nursing*, 2 (2): 79—82.

об авторах: ▶

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по лечебной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

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

М.Б. Жилова — к.м.н., зав. отделением физиотерапии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

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

Потенциальная канцерогенность методов фототерапии у больных псориазом

А.А. Кубанов, М.Б. Жилова

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

В статье представлены данные литературы по оценке риска канцерогенного действия многокурсового применения методов фототерапии: ПУВА-терапии и УФБ-311 у больных псориазом. Проведен анализ частоты встречаемости злокачественных новообразований кожи (ПКР, БКР, злокачественной меланомы кожи) среди больных псориазом разных популяционных групп с учетом кумулятивных доз облучения и количества процедур.

Ключевые слова: **ПУВА-терапия, УФБ-311, отдаленные побочные эффекты, базальноклеточный рак кожи (БКР), плоскоклеточный рак кожи (ПКР), меланома кожи, немеланомный рак кожи (НМРК).**

Контактная информация: zhilova@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 59—65.

Carcinogenic effects of phototherapy in patients with psoriasis

A.A. Kubanov, M.B. Zhilova

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

The article presents published data on the assessment of the risk of carcinogenicity of multiple courses of phototherapy methods such as PUVA therapy and UVB-311 in psoriatic patients. The authors analyzed the incidence of malignant skin neoplasms (squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, malignant skin melanoma) among psoriatic patients from different population groups taking into account the cumulative radiation doses and number of procedures.

Key words: **PUVA therapy, UVB-311, remote side effects, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, skin melanoma, non-melanoma skin carcinoma.**

Corresponding author: zhilova@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 59—65.

■ Методы фототерапии широко применяются для лечения распространенных и тяжелых форм псориаза. Наиболее эффективными из них признаны ПУВА-терапия (длинноволновое ультрафиолетовое излучение в диапазоне 320—400 нм в сочетании с применением фотосенсибилизатора) и узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение (УФБ-311) с длиной волны 310—315 нм.

Метод ПУВА-терапии основан на взаимодействии фотосенсибилизатора и ультрафиолетового излучения длинноволнового диапазона, УФБ-311 используется без применения фотосенсибилизатора.

В основе терапевтического действия ПУВА-терапии и УФБ-311 лежит антипролиферативный, иммуносупрессивный и противовоспалительный эффекты, развивающиеся за счет подавления синтеза ДНК в эпидермисе и дерме, изменения функции антиген-презентирующих клеток, индукции апоптоза активированных Т-лимфоцитов, стимуляции выработки противовоспалительных цитокинов.

В результате каскада фотохимических реакций нормализуется пролиферация и кератинизация в эпидермисе, уменьшается воспаление в дерме [1—6].

Методы ультрафиолетовой терапии занимают лидирующее положение в лечении среднетяжелых и тяжелых форм заболевания. Это обусловлено высокой эффективностью, хорошей переносимостью и экономической доступностью методов.

Однако, несмотря на высокую эффективность, вопросы безопасности многокурсового применения разных спектральных диапазонов ультрафиолетового излучения у больных псориазом сохраняют свою актуальность.

Ближайшие побочные эффекты фототерапии характеризуются развитием таких симптомов, как фототоксическая эритема, сухость, зуд кожи, гиперпигментация. Прием пероральных фотосенсибилизаторов может вызывать диспепсические явления (тошноту, боли в эпигастральной области, рвоту), головные боли, головокружение, депрессию. Ближайшие побочные эффекты фототерапии носят временный характер и разрешаются бесследно [7, 8].

Длительное многокурсовое применение фототерапии у больных псориазом приводит к развитию ряда серьезных побочных эффектов. Отдаленные побочные эффекты связаны с кумулятивным действием ультрафиолетового излучения и характеризуются развитием симптомов фотостарения и новообразований кожи.

В отечественной литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению данной проблемы. По данным И.Я. Шахтмейстера (1982), анализ отдаленных результатов ПУВА-терапии в течение 4 лет после курсового лечения и поддерживающей терапии не выявил повышения риска новообразований кожи [9]. По результатам наблюдения за больными псориазом, получавшими курсы ПУВА-терапии в течение

5 лет в условиях интенсивной солнечной инсоляции, В.А. Аковбяном также не было выявлено случаев новообразований кожи. Тем не менее автором было указано на необходимость ограничительного режима применения ФХТ в условиях инсоляции [10].

В 1990 году В.Н. Завадским был описан случай развития множественного плоскоклеточного рака кожи у больного псориазической эритродермией. По мнению автора, факторами, способствующими образованию опухоли, явились активная солнечная инсоляция, частое использование УФ-терапии, длительный прием цитостатиков, наружное лечение препаратами дегтя и злоупотребление алкоголем [11]. Известно, что в 80-х годах 20 века в СССР активно применялись схемы длительной поддерживающей терапии методом ПУВА на протяжении 1—1,5 лет, что значительно повышало кумулятивную дозу облучения [12]. В 1990 году В.И. Хапиловой и соавт. было проведено ретроспективное исследование отдаленных результатов терапии у 136 больных псориазом. Все пациенты получали лечение различными методами, включая фототерапию, цитостатики, препараты мышьяка, наружно препараты дегтя. У 1 больного была диагностирована кератоакантома, у 3 больных — злокачественные новообразования кожи (у 2 ПКР, у 1 ВКР). По данным автора ни один из 3 пациентов со злокачественными опухолями не получал УФ-терапии [13]. В.А. Молочковым (2003) был описан единичный случай развития гигантской кератоакантомы после проведения курса ПУВА-терапии [14].

Наиболее полно на сегодняшний день изучены отдаленные результаты длительной многокурсовой ПУВА-терапии и средневолновой узкополосной фототерапии в проспективных и ретроспективных исследованиях, проведенных в Европе и США. Подавляющее большинство исследований, касающихся канцерогенного риска ПУВА-терапии, было посвящено изучению риска немеланомных раков кожи (НМРК). Они включали 12 проспективных и 29 ретроспективных исследований. В проспективном исследовании, проведенном в США, оценивались отдаленные результаты многокурсовой ПУВА-терапии у 1380 больных, получавших лечение с 1975 по 2002 год [15—22]. Было установлено, что в данной группе больных наиболее высоким был риск развития плоскоклеточного рака кожи (ПКР), в том числе в областях, не подвергавшихся облучению, включая половые органы. Риск увеличивался линейно с совокупным количеством процедур и сохранялся после окончания терапии [15, 21]. У 237 пациентов из той же когорты, получивших более 300 процедур ПУВА-терапии, отмечалось более чем 100-кратное повышение риска ПКР по сравнению с общей популяцией, риск развития ВКР также был выше, чем в популяции [19]. По данным К.А. Katz (2002), в данной группе из 1380 больных после первого эпизода развития НМРК риск рецидива ПКР и ВКР составлял 26 и 21% в течение 1 года, 62 и 49% в течение 5 лет и 75 и 61% в течение 10 лет [23].

При дальнейшем катанестическом наблюдении данной группы из 1380 больных было установлено сохранение риска ПКР среди больных и через 15 лет после прекращения ПУВА-терапии [24]. Кроме того, отмечался дозозависимый риск опухолей половых органов среди мужчин, получавших длительно ПУВА-терапию, а риск инвазивного ПКР мошонки и полового члена был повышен в 81,7 раза по сравнению с общей популяцией [17, 21]. Таким образом, в самом масштабном проспективном исследовании, проведенном у больных псориазом, длительно получавших ПУВА-терапию, было установлено повышение риска развития плоскоклеточного рака кожи (ПКР) по сравнению с общей популяцией. Риск ПКР повышался с увеличением периода наблюдения, при этом частота развития базальноклеточного рака кожи (БКР) увеличивалась только у тех больных, которые получили более 300 процедур.

Результаты других проспективных исследований, проведенных с 1980 по 1987 год в Европе, оказались противоположными. Через 5—10 лет наблюдений у больных, длительно получавших курсы ПУВА-терапии, не было установлено повышения риска НМРК, включавших ПКР и БКР. Риск развития НМРК был сопоставим с риском в общей популяции даже у тех больных, которые получили кумулятивную дозу УФА-облучения более 3000 Дж/см² [24—27]. В более поздних ретроспективных исследованиях, проведенных европейскими дерматологами, результаты оказались противоречивыми. По данным Bruunzeel [28], было установлено 12-кратное повышение риска ПКР среди 260 больных псориазом, получавших длительные курсы ПУВА-терапии (средний период наблюдения 12,8 лет) по сравнению с общей популяцией. Был выявлена зависимость частоты ПКР от суммарной дозы облучения и возраста начала процедур. По результатам Lindelof, у 4799 больных псориазом (2343 мужчин, 2456 женщин), которые получили многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии с 1974 по 1985 год, отмечался повышенный риск развития ПКР ($p < 0,05$) [29]. В исследовании Hannuksela-Svahn также отмечалось значительное повышение риска ПКР среди пациентов с псориазом, получавших длительные курсы ПУВА-терапии [30].

Большинство других ретроспективных европейских исследований, опубликованных до 1990 года, не выявили какого-либо влияния ПУВА-терапии на риск развития злокачественных новообразований кожи [31—39].

Однако по мере увеличения периода наблюдения, (с 1992 по 1996 год) ряд европейских исследователей подтвердил повышение риска развития НМРК, связанного с ПУВА-терапией [41—45]. В исследовании Bruunzeel (1991) были оценены результаты долгосрочных наблюдений по риску развития злокачественных и доброкачественных новообразований кожи у паци-

ентов с псориазом, получавших длительно ПУВА-терапию. Средний период между началом ПУВА-терапии и диагностикой первой злокачественной опухоли кожи составил 6,0 лет для ПКР и 4,7 лет для ВКР. Среди доброкачественных новообразований кожи были выявлены актинический кератоз и кератоакантома [40].

Существенную роль в повышении риска новообразований кожи играет кумулятивная доза облучения. Так, по данным T.I. Chuang [46], среди 492 больных псориазом, которые получили курсы ПУВА-терапии с 1975 по 1989 год, повышенный риск НМРК отмечался при высокой кумулятивной дозе облучения (> 1000 Дж/см²).

При изучении риска канцерогенеза кожи у больных, получавших так называемые низкие дозы ПУВА-терапии (< 100 процедур или 1000 Дж/см²) и высокие дозы ПУВА-терапии (> 200 процедур или 2000 Дж/см²), риск развития плоскоклеточного рака кожи в 14 раз был выше у больных, получивших более 200 процедур [18].

Оценивая результаты 30-летнего наблюдения (1975—2005 г.) за больными, длительно получавшими ПУВА-терапию R.S. Stern (2012) установил статистически значимое увеличение риска развития ПКР и БКР. По мнению автора, применение более 350 процедур ПУВА-терапии значительно повышает риск ПКР, воздействие менее 150 процедур ПУВА-терапии относительно безопасно, риск ПКР при проведении многокурсового лечения методом ПУВА-терапии следует учитывать при определении выбора этого метода терапии по отношению к другим видам лечения тяжелых форм псориаза [47].

Риск развития злокачественной меланомы кожи

Впервые исследование, посвященное изучению риска развития меланомы кожи у больных, длительно получавших ПУВА-терапию, было проведено в США в 1988 году. 10-летний период наблюдения за больными не выявил увеличения риска развития меланомы кожи [48]. Однако через 15 лет после начала лечения заболеваемость меланомой кожи у больных псориазом оказалась значительно выше, чем в общей популяции соответствующего возраста. Также была выявлена значительная связь между большим количеством процедур ПУВА-терапии (минимум 250) и повышением риска развития меланомы кожи [49]. Через 19 лет от начала наблюдения было установлено двукратное повышение риска развития меланомы среди пациентов, получавших 200 и более процедур ПУВА-терапии, и риск повышался, если с периода первой процедуры прошло более 15 лет [20]. В то же время ни в одном из отдельных европейских исследований не было выявлено увеличение риска меланомы кожи у пациентов, получающих длительные курсы ПУВА-терапии. Lindelof (1999) изучал риск развития меланомы кожи у 4799 больных псориазом, получавших длительные курсы ПУВА-терапии. Исследование включало 2343

мужчин и 2456 женщин, средний период наблюдения составил 15,9 лет для мужчин и 16,2 лет для женщин. У 1038 больных период наблюдения составил более 19 лет. Было диагностировано развитие 15 случаев меланомы кожи, что статистически не отличалось от частоты развития меланомы в популяции. Однако следует учесть, что 1/5 исследуемых больных получила ПУВА-ванны, канцерогенный эффект которых не доказан, кроме того, режимы проведения процедур в Европе и США имели существенные различия по разовым и суммарным дозам облучения [29].

В популяционном когортном исследовании, проведенном Chen (2011), было выявлено повышение риска развития меланомы кожи среди 3686 больных псориазом по сравнению с 20 000 случайно выбранных пациентов, не страдающих псориазом, сопоставимых по полу и возрасту. Не было установлено значительной разницы в частоте развития меланомы кожи у пациентов, получавших фототерапию, по сравнению с больными псориазом, получавшими только наружную терапию [42].

Масштабное исследование по оценке риска развития злокачественных опухолей кожи было проведено в 2001 году у 5867 больных псориазом, получавших различные методы терапии. Оценивались риски развития опухолей всех локализаций у больных, получавших ПУВА-терапию, ПУВА-ванны, УФБ, метотрексат, циклоспорин, ретиноиды, другие цитостатики, препараты мышьяка, рентгеновское облучение кожи. У больных, получавших ПУВА-терапию, отмечалось повышение риска развития ПКР, тогда как риск развития меланомы и БКР установлен не был. Применение различных методов терапии псориаза не было ассоциировано и с повышением риска развития новообразований внутренних органов [51].

В другом исследовании, проведенном K. MacKenna и соавт., оценивался риск злокачественных новообразований кожи у 245 больных псориазом, получавших ПУВА-терапию с 1979 по 1991 год. Средний период наблюдения составил 9,5 лет. Не было зарегистрировано ни одного случая злокачественной меланомы кожи [43].

В Дании было проведено общенациональное исследование риска развития злокачественных опухолей в когорте пациентов с псориазом, получавших фототерапию. Длительность наблюдения составила в среднем 9,3 года. НМРК развился у 196 из 795 пациентов, кроме того, было установлено незначительное повышение заболеваемости меланомой кожи у женщин, получавших длительные курсы ПУВА-терапии [52]. По данным Hannuksela-Svahn (1999), не было отмечено повышения риска развития меланомы кожи у 158 больных псориазом, получавших общие ПУВА-ванны с 8-МОП с 1979 по 1992 год [30]. Также не был повышен риск меланомы кожи у 944 шведских и финских больных, получавших ПУВА-ванны с триокса-

леном [53]. Среди 15 858 пациентов, госпитализированных в Швеции в 1965—2004 годы, с медианой наблюдения 10 лет заболеваемость меланомой кожи не увеличивалась, однако было установлено повышение риска развития плоскоклеточного рака кожи [54].

В системном обзоре литературы, посвященном оценке риска развития злокачественных новообразований кожи у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза при длительном применении методов фототерапии, R. Patel и соавт. указывают на повышение риска развития ПКР и меланомы кожи при долгосрочном использовании метода ПУВА-терапии и отсутствие риска развития злокачественных новообразований при применении средневолнового диапазона широкого и узкого спектров. Тем не менее авторы указывают на тот факт, что большинство проведенных в мире исследований, посвященных этому вопросу, не рандомизированы, количество больных в них невелико и нет оценки отдаленного периода более 15 лет [55].

Оценивая риск развития меланомы у больных, получающих различные методы ультрафиолетовой терапии, следует обратить внимание и на наличие других факторов риска. Независимыми факторами риска развития меланомы являются различные фенотипические признаки: фототип, возраст, склонность к ожогам, наличие злокачественного новообразования кожи в анамнезе, количество и структура невусов, их локализация. По данным D. Whiteman, относительный риск развития меланомы (95% CI) в возрастной группе 50—59 лет составлял 1,0; в 60—69 лет — 1,2 (0,4—3,9); в 70—79 лет — 0,8 (0,2—3,0); в 80 лет — 0,7 (0,1—3,7). Частота развития меланомы на коже туловища составляла 1,0; на лице и шее — 2,7 (0,9—8,1); на коже верхних конечностей — 1,2 (0,3—4,9); на коже нижних конечностей — 2,1 (0,6—7,5). При наличии в анамнезе солнечных ожогов кожи без последующей пигментации частота развития меланомы соответствовала 1,0; при ожогах с последующей пигментацией — 3,8 (0,4—34,6); при ожогах с последующей десквамацией эпидермиса — 4,6 (0,5—41,6). При наличии 0—1 невусов относительный риск развития меланомы составлял 1,0; при наличии 2—9 невусов — 1,0 (0,3—3,6); при наличии 10—24 невусов — 0,3 (0,1—1,4); при наличии 25 невусов — 0,3 (0,1—1,5) [56].

Таким образом, результаты многочисленных исследований по оценке риска немеланомных и меланомных новообразований кожи при длительной ПУВА-терапии оказались неоднозначными. Однако большинство исследователей сходятся во мнении о наличии канцерогенного эффекта ПУВА-терапии при длительном применении.

Отдаленные побочные эффекты УФБ/УФБ-311-терапии

В статье приведены результаты исследований потенциальной канцерогенности методов средневолновой ультрафиолетовой терапии: УФБ и УФБ-311.

Систематический обзор литературы с метаанализом всех имеющихся доказательств, опубликованных в европейских дерматологических научных журналах за период с 1980 по 1996 год, касающихся количественной оценки частоты НМРК у больных псориазом, получавших УФБ-терапию (от 100 до 500 процедур), не выявил значимого повышения риска развития НМРК [57].

По результатам 11 проспективных и ретроспективных исследований с 1966 по 2002 год E. Lee и J. Коо провели анализ развития риска новообразований кожи при проведении УФБ-терапии. В 10 из них исследований не было выявлено повышенного риска злокачественных новообразований кожи, ассоциированных с УФБ-излучением. Только в одном исследовании установлено повышение риска развития рака половых органов в результате длительного применения УФБ-терапии. На основании анализа полученных данных авторы делают вывод о том, что лечение методом УФБ-терапии не увеличивает риск развития новообразований кожи за период наблюдения более 25 лет [58].

В исследовании Osmanovic (2014) оценивался канцерогенный риск у 162 больных псориазом, получивших более 100 процедур УФБ/УФБ-311. У 8 из них был диагностирован НМРК, однако не было статистически достоверной разницы между частотой злокачественных новообразований кожи у больных псориазом и в общей популяции. Тем не менее отмечена корреляция между частотой НМРК, количеством процедур УФБ и возрастом больных [59].

Канцерогенный риск узкополосной средневолновой фототерапии был изучен в четырех ретроспективных исследованиях, проведенных в Европе. Weischer (2004) исследовал частоту опухолей кожи у 126 больных псориазом, получавших УФБ-311-терапию с 1994 по 2000 год в Германии. У одного пациента развилась меланома кожи в течение первого года лечения, однако других случаев опухолей кожи выявлено не было [60]. В шотландском исследовании у 1908 пациентов с псориазом, получавших УФБ-311 в течение 4 лет, не было увеличения случаев ПКР, однако наблюдалось незначительное увеличение частоты БКР, который развился у 10 пациентов ($p < 0,05$) [61]. В исследовании R. Black (2006) в Северной Ирландии среди 484 пациентов, получавших УФБ-311 при различных заболеваниях кожи, включая псориаз, риск развития злокачественных новообразований кожи повышен не был [62]. В масштабном шотландском исследовании оценивалось влияние УФБ-311-терапии на риск развития злокачественных опухолей кожи у 3886 больных, из которых 352 пациента получили 100 и более процедур. Не было отмечено связи между УФБ-311-терапией и риском развития опухолей кожи за период с медианой наблюдения 5,5 лет. Тем не менее незначительный рост частоты базальноклеточного рака кожи был установлен среди больных, получавших как УФБ-311, так и ПУВА-терапию [63].

В исследовании J. Lim и R. Stern (2005) у больных, ранее получавших ПУВА-терапию, при проведении УФБ-терапии (более 300 процедур) отмечалось достоверное повышение риска плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи. В том же исследовании не было установлено никакой разницы в риске развития НМРК у пациентов, которые получили 100—299 процедур УФБ-терапии, по сравнению с теми, кто получил 1—99 процедур [64]. Длительное воздействие методом УФБ-терапии (≥ 300 процедур) повышало риск развития опухолей половых органов у мужчин, получавших фототерапию без экранирования половых органов [65].

Следует отметить, что все исследования по изучению канцерогенного риска УФБ и УФБ-311 имели ограниченную выборку и небольшую продолжительность наблюдения, тем не менее по результатам полученных исследований этот вид терапии признан относительно безопасным [66].

В доступной литературе отсутствуют сведения о максимально допустимом количестве процедур УФБ/УФБ-311. Поскольку нет окончательных данных в отношении риска УФБ-индуцированного рака кожи у больных псориазом, максимально допустимое количество курсов данного вида фототерапии должно устанавливаться индивидуально [67].

Другие факторы риска онкогенеза при псориазе

По данным литературы, существует ряд факторов риска, усиливающих канцерогенное влияние ультрафиолетового излучения или выступающих в качестве независимых факторов риска онкогенеза при псориазе. К ним относят фототип кожи, генетическую предрасположенность, лечение иммунодепрессантами, интенсивную солнечную инсоляцию. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие как о противоопухолевом эффекте воспаления в коже, так и о туморогенном эффекте воспалительной реакции при иммунозависимых заболеваниях, включая псориаз [68, 69].

Рак — болезнь старения, и возраст пациентов коррелирует с кумулятивным риском злокачественных опухолей кожи [70—74]. Воздействие активной солнечной инсоляции, наличие 1-го и 2-го фототипа кожи также относят к факторам риска развития опухолей кожи [67, 74]. Курение является независимым фактором риска псориаза и рассматривается как дополнительный фактор риска рака кожи [75].

Установлено повышение риска развития злокачественных опухолей кожи у больных с тяжелыми формами псориаза, что вызывает вопрос, вызвано ли это длительным хроническим воспалением, либо терапией иммуносупрессивными препаратами, которые чаще всего используются в терапии тяжелых форм [76, 77]. По данным R. S. Stern (1994), сочетание применения метотрексата и ПУВА-терапии может повышать риск развития ПКР у больных псориазом [78]. По мне-

нию ряда авторов, повышение риска развития НМПК, в частности плоскоклеточного рака кожи у больных псориазом, может быть связано не только с длительным применением ПУВА-терапии, но и с применением циклоспорина и, возможно, метотрексата [79, 80].

В последние годы проведено значительное количество исследований, посвященных изучению риска канцерогенного действия методов фототерапии у больных псориазом при длительном многокурсовом использовании. Актуальность проблемы обусловлена кумулятивным эффектом ультрафиолетового излучения на кожу, развитием симптомов фотоповреждения, отсутствием четких критериев, определяющих длительность и безопасность применения методов фототерапии у больных псориазом. Проведенный анализ литературных данных указывает на неоднозначность сведений о потенциальной канцерогенности многокурсовой фототерапии у больных псориазом. Тем не менее в большинстве проведенных исследований установлено повышение риска развития плоскоклеточного рака кожи при длительном применении

ПУВА-терапии. Данные по оценке риска развития БКР и меланомы кожи при многокурсовом применении ПУВА-терапии на данный момент противоречивы. Использование метода УФБ-311 признано относительно безопасным, однако отсутствие долгосрочных результатов наблюдения за больными, длительно получавшими УФБ-311, не позволяет сделать окончательные выводы по данному вопросу.

Сегодня вопросы безопасности длительного применения методов фототерапии у больных псориазом стоят наиболее актуально. Противоречивость данных о потенциальной канцерогенности методов фототерапии свидетельствует в пользу наличия фенотипических и генотипических предикторов, определяющих переносимость и безопасность применения ультрафиолетового излучения у каждого больного. Основываясь на достижениях современной доказательной медицины, необходимо проводить поиск новых молекулярных маркеров, определяющих объективные критерии безопасности использования фототерапии у больных псориазом. ■

Литература

- Tessman J.W., Isaacs S.T., Hearst J.E. Photochemistry of the furan-side 8-methoxypsoralen-thymidine monoadduct inside the DNA helix. Conversion to diadduct and to pyroneside monoadduct. *Biochemistry* 1985; 24: 1669—1676.
- Neuner P., Charvat B., Knobler R., Kirnbauer R., Schwarz A., Luger T.A., Schwarz T. Cytokine release by peripheral blood mononuclear cells is affected by 8-methoxypsoralen plus UV-A. *Photochem Photobiol* 1994; 59: 182—188.
- Johnson R., Staiano-Coico L., Austin L., Cardinale I., Nabeya-Tsukifuji R., Krueger J.G. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. *Photochem Photobiol* 1996; 63: 566—571.
- Weichenthal M., Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 260—266.
- Schwarz T., Luger T.A. Effect of UV irradiation on epidermal cell cytokine production. *J Photochem Photobiol B Biol* 1989; 4: 1—13.
- Kripke M.L., Cox P.A., Alas L.G., Yarosh D.B. Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UVB-irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7516—7520.
- Lebwohl M., Martinez J., Weber P., De Luca R. Effects of topical preparations on the erythemogenicity of UVB: implications for psoriasis phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 469—471.
- Ibbotson S.H., Farr P.M. The time-course of psoralen ultraviolet A (PUVA) erythema. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 346—350.
- Шахтмейстер И.Я., Писаренко М.Ф., Владимиров В.В. и др. Отдаленные результаты ПУВА-терапии у больных псориазом. *Вестн дерматол венерол* 1982; (12): 7—9.
- Аковбян В.А. Обоснование ограничительного режима ФХТ псориаза в условиях экологической инсоляции. *Вестн дерматол венерол* 1987; (7): 40—42.
- Завадский В.Н., Есенин А.А. Множественный плоскоклеточный рак кожи у больного псориазической эритродермией. *Вестн дерматол венерол* 1982; (2): 65.
- Марзеева Г.И., Трофимова Л.Я., Кирсанова М.М. Эффективность фотохимиотерапии при псориазической эритродермии. *Вестн дерматол венерол* 1982; (6): 8—12.
- Хапилова В.И., Трофимова Л.Я., Большакова Г.М. Материалы к отдаленным результатам лечения больных псориазом. *Вестн дерматол венерол* 1990; (5): 12—13.
- Молочков В.А., Кунцевич Ж.С. Случай развития гигантской кератоакантомы после ПУВА-терапии. *Клин дерматол венерол* 2003; 4: 20—21.
- Stern R.S., Laird N., Melski J., Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Bleich H.L. Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1984; 310: 1156—1161.
- Stern R.S., Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 120—124.
- Stern R.S. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1093—1097.
- Stern R.S., Lunder E.J. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Archives Of Dermatology* 1998 Dec; Vol. 134 (12), pp. 1582—5.
- Stern R.S., Liebman E.J., Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of non-melanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1278—1284.
- Stern R.S. PUVA Follow-Up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 755—761.
- Stern R.S., Bagheri S., Nichols K. et al. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 33—39.
- Nijsten T.E., Stern R.S. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 644—650.
- Katz K.A., Marcil I., Stern R.S. et al. Incidence and risk factors associated with a second squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma in psoralen+ ultraviolet a light-treated psoriasis patients. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 1038—1043.

24. Honigsmann H., Wolff K., Gschnait F. et al. Keratosis and nonmelanoma skin tumors in long-term photochemotherapy (PUVA). *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 406—414.
25. Henseler T., Christophers E. Risk of skin tumors in psoralen- and ultraviolet A-treated patients. *Natl Cancer Inst Monogr* 1984; 66: 217—219.
26. Henseler T., Christophers E., Honigsmann H. et al. Skin tumors in the European PUVA study. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 108—111.
27. Cox N.H., Jones S.K., Downey D.J. et al. Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy: results of an 8-year follow-up study. *Br J Dermatol* 1987; 116: 145—152.
28. Bruynzeel I., Bergman W., Hartevelt H.M. et al. "High single-dose" European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1991; 124: 49—55.
29. Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Tegner E., Larkö O., Johannesson A., Berne B., Ljunggren B., Andersson T., Molin L., Nylanderlundqvist E., Emtestam L. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999; 141: 108—112.
30. Hannuksela-Svahn A., Pukkala E., Koulu L., Jans_en C.T., Karvonen J. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 1: 694—696.
31. Bruynzeel I., Bergman W., Hartevelt H.M. et al. 'High single-dose' European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1991; 124: 49—55.
32. Lassus A., Reunala T., Idänpää-Heikkilä J et al. PUVA treatment and skin cancer: a follow-up study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1981; 61: 141.
33. Lindskov R. Skin carcinomas and treatment with photochemotherapy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983; 63: 223—226.
34. Ros A.M., Wennersten G., Lagerholm B. et al. Long-term photochemotherapy for psoriasis: a histopathological and clinical follow-up study with special emphasis on tumour incidence and behavior of pigmented lesions. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983; 63: 215—221.
35. Reshad H., Challoner F., Pollock D.J. et al. Cutaneous carcinoma in psoriatic patients treated with PUVA. *Br J Dermatol* 1984; 110: 299—305.
36. Eskelinen A., Halme K., Lassus A. et al. Risk of cutaneous carcinoma in psoriatic patients treated with PUVA. *Photodermatol* 1985; 2: 10—14.
37. Torinuki W., Tagami H. Incidence of skin cancer in Japanese psoriatic patients treated with either methoxsalen phototherapy, Goeckerman regimen, or both therapies. A 10-year follow up study. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1278—1281.
38. Tanew A., Honigsmann H., Ortel B. et al. Non-melanoma skin tumors in long-term photochemotherapy treatment of psoriasis. An 8-year followup study. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 960—965.
39. Abdullah A.N., Keczek K. Cutaneous and ocular side-effects of PUVA photochemotherapy — a 10-year follow-up study. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 421—424.
40. Bruynzeel I., Bergman W., Hartevelt H.M. et al. 'High single-dose' European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1991; 124: 49—55. 145.
41. Lindelof B., Sigurgeirsson B., Tegner E et al. Comparison of the carcinogenic potential of trioxsalen bath PUVA and oral methoxsalen PUVA. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1341—1344.
42. Lever L.R., Farr P.M. Skin cancers or premalignant lesions occur in half of high-dose PUVA patients. *Br J Dermatol* 1994; 131: 215—219.
43. Mc Kenna K.E., Patterson C.C., Handley J. et al. Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 639—642.
44. Gritiyarangsarn P., Sindhavananda J., Rungrairatanaroj P. et al. Cutaneous carcinoma and PUVA lentiginos in Thai patients treated with oral PUVA. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995; 11: 174—177.
45. Maier H., Schemper M., Ortel B. et al. Skin tumors in photochemotherapy for psoriasis: a single-center follow-up of 496 patients. *Dermatology* 1996; 193: 185—191.
46. Chuang T.Y., Heinrich L.A., Schultz M.D. et al. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 173—177.
47. Stern R.S. PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr; 66(4): 553—62.
48. Gupta A.K., Stern R.S., Swanson N.A., Anderson T.F. Cutaneous melanomas in patients treated with psoralen plus ultraviolet A. A case report and the experience of the PUVA follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 67—76.
49. Stern R.S., Nichols K.T., Vakeva L.H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA follow-up study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1041—1045.
50. Chen Y.J., Wu C.Y., Chen T.J., et al. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 84—91.
51. Hannuksela-Svahn A., Pukkala E., Laara E. et al. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish Patients. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 587—590.
52. Frenz G., Olsen J.H. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol*. 1999 Feb; 140(2): 237—42.
53. Hannuksela-Svahn A., Sigurgeirsson B., Pukkala E., et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 497—501.
54. Ji J., Shu X., Sundquist K., Sundquist J., Hemminki K. Cancer risk in hospitalised psoriasis patients: a follow-up study in Sweden. *Br J Cancer*. 2009 May 5; 100(9): 1499—502.
55. Patel R.V., Clark L.N., Lebwohl M., Weinberg J.M. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2009 Jun; 60(6): 1001—17.
56. Whiteman D.C., Parsons P.G., Green A. P53 Expression and risk factors for cutaneous melanoma: A case-control study. *Int. J. Cancer* 1998; 77, 843—848.
57. Pasker-de Jong P.C., Wielink G., Valk P.G., Wilt G.J. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol*. 1999 Jul; 135(7): 834—40.
58. Lee E., Koo J., Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2005 May; 44(5): 355—60.
59. Osmancevic A., Gillstedt M., Wennberg A.M., Larkö O. The Risk of Skin Cancer in Psoriasis Patients Treated with UVB Therapy. *Acta Derm Venereol*. 2014 Jul; 94(4): 425—30.
60. Weischer M., Blum A., Eberhard F., Rocken M., Berneburg M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 370—374.
61. Man I., Crombie I.K., Dawe R.S. et al. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2005; 152: 755—757.
62. Black R.J., Gavin A.T. Photocarcinogenic risk of narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2006; 154: 566—567.
63. Hearn R.M., Kerr A.C., Rahim K.F., Ferguson J., Dawe R.S. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008 Sep; 159(4): 931—5.
64. Lim J.L., Stern R.S. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 505—513.
65. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 114—135.
66. Weischer M., Blum A., Eberhard F. et al. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm. Venereol* 2004; 84: 370—374.
67. Ibbotson S.H., Bilsland D., Cox N.H., Dawe R.S., Diffey B., Edwards C. et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151: 283—297.

68. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008, 454: 436—444.
69. Grivennikov S.I., Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev* 2010, 20: 65—71.
70. Schmidlin K., Spoerri A., Egger M., Zwahlen M., Stuck A., Clough-Gorr K. Cancer, a disease of aging — part 1. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: 0.
71. Schmidlin K., Spoerri A., Egger M., Zwahlen M., Stuck A., Clough-Gorr K. Cancer, a disease of aging — part 2. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: 0.
72. Green A., Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990; 46: 356—361.
73. Nestor M.S., Zarraga M.B. The incidence of non-melanoma skin cancers and actinic keratoses in South Florida. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 20—24.
74. Weinstock M.A. The epidemic of squamous cell carcinoma. *JAMA* 1989; 262: 2138—2140.
75. Leonardi-Bee J., Ellison T., Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: Systematic review and Meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012; 148: 939—946.
76. El-Gabalawy H., Guenther L.C., Bernstein C.N. Epidemiology of immunemediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. *J Rheumatol Suppl* 2010, 85(Imid): 2—10.
77. Margolis D., Bilker W., Hennessy S., Vittorio C., Santanna J., Strom B.L. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001, 137: 778—783.
78. Stern R.S., Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 1994; 73: 2759—2764.
79. Pouplard C., Brenaut E., Horreau C., Barnetche T., Misery L., Richard M., Aractingi S., Aubin F., Cribier B., Joly P., Jullien D., Le-Maître M., Ortonne J-P, Paul C. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27(Suppl 3): 36—46.
80. Richard M., Barnetche T., Horreau C., Brenaut E., Pouplard C., Aractingi S., Aubin F., Cribier B., Joly P., Jullien D., Le-Maître M., Misery L., Ortonne J-P, Paul C. Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: evidencebased recommendations based on systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27(Suppl 3): 2—11.

об авторах: ►

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 М.Б. Жилова — к.м.н., зав. отделением физиотерапии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

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

Foxp3+ Т-лимфоциты в патогенезе грибовидного микоза

А.С. Жуков, И.Э. Белоусова, А.В. Самцов

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 2

Патогенез грибовидного микоза (ГМ) до настоящего времени полностью не изучен. Тем не менее считается, что микроокружение опухолевых клеток может оказывать влияние на развитие малигнизированных лимфоцитов. Т-регуляторные клетки являются специализированной субпопуляцией Т-лимфоцитов, которая способна оказывать иммуносупрессивное воздействие и тем самым влиять на иммунный ответ организма.

Цель. Изучение численности популяции Т-регуляторных клеток в коже больных ГМ и бляшечным параспориозом.

Материал и методы. Определяли содержание Foxp3+ и CD3+ клеток методом иммуногистохимического исследования биоптатов кожи у больных пятнистой стадией ГМ (10 пациентов) и бляшечным параспориозом (10 пациентов). Группу контроля составили 16 здоровых лиц.

Результаты. Относительная площадь экспрессии Foxp3+ клеток у больных пятнистой стадией ГМ (0,44%) в 2,6 раза больше, чем у пациентов с бляшечным параспориозом (0,14%; $p < 0,05$). Доля Foxp3+ клеток от общего количества Т-лимфоцитов у больных ГМ (5,9%) и пациентов с бляшечным параспориозом (4,7%) статистически значимо не различается ($p > 0,05$).

Заключение. В начальной стадии у больных ГМ определено статистически значимое преобладание абсолютного количества Т-регуляторных клеток как в эпидермисе, так и в дерме. Доля Т-регуляторных клеток от всех Т-лимфоцитов кожи у больных пятнистой стадией ГМ и бляшечным параспориозом статистически значимо не различается.

Ключевые слова: грибовидный микоз, Т-регуляторные клетки, бляшечный параспориоз, Т-клеточная лимфома кожи.

Контактная информация: md.zhukov@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 66—70.

Foxp3+ T-lymphocytes in the pathogenesis of mycosis fungoides

A.S. Zhukov, I.E. Belousova, A.V. Samtsov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 2, St.-Petersburg, 194044, Russia

The pathogenesis of mycosis fungoides (MF) is not fully understood, nevertheless it is believed that the microenvironment of the tumor cells could influence the development of malignant lymphocytes. T-regulatory cells are a specialized subpopulation of T-lymphocytes, which can have an immunosuppressive effect and thus affect the immune response.

Goal. The study population of regulatory T-cells in the skin of patients with mycosis fungoides and plaque parapsoriasis.

Materials and methods. The content of Foxp3+ and CD3+ cells by immunohistochemical studies of skin biopsy specimens from patients with patch stage mycosis fungoides (10 patients) and plaque parapsoriasis (10 patients). The control group consisted of 16 healthy individuals.

Results. Relative expression area Foxp3+ cells in patients with mycosis fungoides patch stage (0.44%) 2.6 times greater than in patients with plaque parapsoriasis (0.14%; $p < 0,05$). Part the Foxp3+ cells of the total number of T lymphocytes in patients with patch stage mycosis fungoides (5.9%) and plaque parapsoriasis (4.7%) were not significantly different ($p > 0,05$).

Conclusion. In the initial stage of patients with mycosis fungoides determined a statistically significant predominance of the absolute number of T-regulatory cells in the epidermis and in the dermis. Part T-regulatory cells from all of T-lymphocytes in patients with skin patch stage mycosis fungoides and plaque parapsoriasis not statistically significantly different.

Key words: Mycosis fungoides, regulatory T-cells, plaque parapsoriasis, cutaneous T-cell lymphoma.

Corresponding author: md.zhukov@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 66—70.

■ Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) — группа заболеваний, характеризующаяся первичным накоплением и малигнизацией Т-лимфоцитов в коже. Наиболее распространенной и вариабельной формой ТКЛК является грибовидный микоз (ГМ) [11, 14].

Описаны десятки различных вариантов клинического течения этого заболевания. Кроме классического ГМ, выделяют буллезную, дисгидротическую, эритродермическую, гипер- и гипопигментную, гранулематозную, фолликулярную, «невидимую», пустулезную, пойкилодермическую и другие формы заболевания [6, 15].

В настоящее время диагностика ГМ представляет трудности, которые определяются как вариабельностью клинических проявлений заболевания, так и большим количеством хронических дерматозов со сходной клинической картиной [8].

Наименее информативной в диагностическом плане является пятнистая стадия ГМ, дифференциальная диагностика которой проводится в первую очередь с бляшечным параспориозом (БП) [1, 10]. Инструментальные и лабораторные методы диагностики не всегда позволяют дифференцировать эти заболевания, что необходимо для определения прогноза и тактики ведения таких пациентов [13].

Этиология и патогенез ГМ полностью не изучены. Все большее значение придается микроокружению малигнизированных лимфоцитов. Считается, что клетки, окружающие опухоль, могут оказывать влияние на инициацию или течение канцерогенного процесса [3]. К микроокружению малигнизированных лимфоцитов относятся Т-регуляторные клетки, роль которых в патогенезе лимфопролиферативных заболеваний до настоящего времени не определена.

Т-регуляторные клетки являются специализированной субпопуляцией Т-лимфоцитов, которая обладает иммуносупрессивными свойствами. Они поддерживают гомеостаз иммунной системы, подавляя избыточную активность эффекторных Т-клеток в реакциях с чужеродными антигенами. Снижение функции Т-регуляторных клеток сопровождается развитием аутоиммунных заболеваний, а избыточная активность часто наблюдается при злокачественных новообразованиях [7].

Для определения Т-регуляторных клеток в тканях при проведении иммуногистохимического исследования используют сочетание маркеров CD4, Foxp3 (forkhead box protein 3) и CD25. Маркеры Foxp3 и CD25 могут синтезироваться и на других активированных Т-лимфоцитах, хотя их экспрессия будет ниже [2]. Исследователи отмечают, что в настоящее время нельзя точно дифференцировать исходные (натуральные) Т-регуляторные клетки и индуцибельные (активированные) с приобретенным фенотипом [7].

Подтверждением роли Т-регуляторных клеток в патогенезе ГМ являются исследования J. Gjerdum и со-

авт., которые выявили, что повышенное количество Foxp3+ клеток соотносится с увеличением выживаемости у больных ГМ [5]. Кроме того, в работе I. Fried и L. Cerroni представлено наблюдение пациента, у которого установлена положительная корреляционная связь между повышенным содержанием Foxp3+ клеток и длительным благоприятным течением заболевания [4].

Прогрессирующий иммунодефицит является характерным состоянием для ТКЛК. Пациенты в поздних стадиях ГМ чаще умирают от инфекционных заболеваний, чем от распространения опухолевых клеток [9].

Имуносупрессивное влияние Т-регуляторных клеток в коже на микроокружение подтверждается данными T. Krejsgaard и соавт. Исследователи обнаружили, что в ранних стадиях ГМ клеточный инфильтрат преимущественно состоит из немалигнизированных Т-лимфоцитов. По их мнению, доброкачественные лимфоциты, окружающие малигнизированные клетки, могут сдерживать развитие неопластических клеток, а под воздействием механизма, который делает малигнизированные клетки резистентными к этому влиянию, происходит прогрессия заболевания. Авторы считают, что, воздействуя на опухолевосвязанную иммуносупрессию, можно положительно влиять на продолжительность жизни больных ГМ [7].

Таким образом, исследование Т-регуляторных клеток является актуальной научной задачей для понимания патогенеза и оценки течения ТКЛК.

Цель исследования: изучение численности популяции Т-регуляторных клеток в коже больных ГМ и БП.

Материал и методы

Группу больных ГМ составили 10 пациентов с пятнистой стадией ГМ, возраст больных колебался от 58 до 82 лет (средний возраст $63 \pm 4,5$ года). В группу больных БП вошли 10 пациентов в возрасте от 45 до 62 лет (средний возраст $52 \pm 3,4$ года). Диагноз был установлен клинически и подтвержден гистологическим исследованием. Группа контроля представлена 16 здоровыми лицами (средний возраст $56 \pm 2,1$ года).

На проведение исследования получено разрешение Комитета по вопросам этики при ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова».

Объектами исследования были пораженные участки кожи больных ГМ, БП и здоровых лиц, взятые методом панч-биопсии (6 мм). Для иммуногистохимической детекции использовали первичные мышиные моноклональные антитела к Foxp3 и CD3. Применяли систему визуализации Envision (Dako, Швеция), хромоген — диаминобензидин (ДАБ) (Dako, Швеция).

Для оценки результатов иммуногистохимического исследования использовали систему компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящую из светового оптического микроскопа Nikon Eclipse

E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Морфология 5.2» (ВидеоТест, Россия). В каждом случае анализировали 3 поля зрения (размером 720 × 530 мкм) при увеличении 200, выбранных с учетом наибольшего количества меченных ДАБ+ клеток.

Относительную площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах (рис. 1).

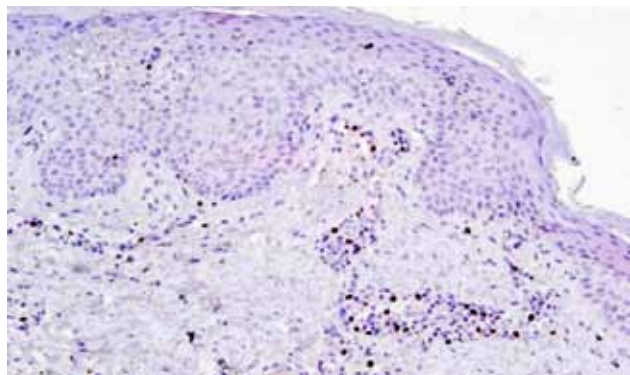
Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc). Для сравнения данных между группами применяли U-критерий Манна — Уитни. Для всех критериев и тестов различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

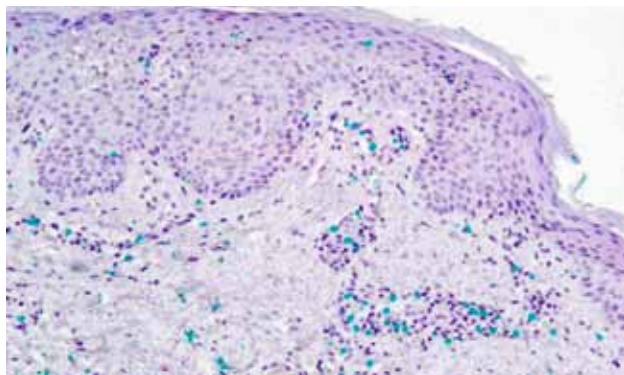
В ходе исследования выявлено, что относительная площадь экспрессии CD3+ клеток у пациентов с пятнистой стадией ГМ (9,24%) в 3,15 раза превышала показатели у больных БП (2,93%; $p < 0,05$) и в 77 раза значение у здоровых лиц (0,12%; $p < 0,05$).

При оценке тканевого распределения обнаружено, что 99% Т-лимфоцитов у здоровых лиц расположено в дерме, а менее 1% — в эпидермисе. У больных БП количество эпидермальных Т-лимфоцитов гораздо выше и составляет до 17%, а в пятнистую стадию ГМ — до 23% от общего количества Т-лимфоцитов в коже (таблица).

Установлено, что у больных пятнистой стадией ГМ относительная площадь экспрессии Foxp3+ клеток составляет 0,44%, что в 3,1 раза превышает данные у пациентов с БП (0,14%; $p < 0,05$). У здоровых лиц этот показатель находится на уровне 0,02% (таблица).



а



б

Рис. 1. Интерфейс программного обеспечения «Морфология 5.2». Детекция Foxp3+ клеток: а — исходное изображение; б — после выделения масок программным обеспечением «Морфология 5.2»

Таблица

Относительная площадь экспрессии CD3+ и Foxp3+ клеток в коже больных ГМ, БП и здоровых людей, Ме (25—75%)

Группа	CD3+ клетки				Foxp3+ клетки				% Foxp3+ клеток от (CD3+)
	общая	Э	Д	Э/Д	общая	Э	Д	Э/Д	
Здоровые лица	0,12% [0,09—0,18]	0,00%	0,12% [0,09—0,18]	0,00	0,02% [0,01—0,04]	0,00%	0,02% [0,01—0,04]	0,00	16,7% [15,5—19,2]
Больные БП	2,93% [2,65—3,23]	0,48% [0,38—0,57]	2,44% [2,22—2,79]	0,20 [0,13—0,28]	0,17% [0,11—0,30]	0,02% [0,01—0,03]	0,15% [0,10—0,28]	0,15 [0,09—0,27]	5,9% [4,1—7,3]
Больные ГМ	9,24%* [8,54—10,22]	2,08%* [1,75—2,26]	7,16%* [6,82—7,44]	0,29 [0,14—0,40]	0,44%* [0,32—0,69]	0,09%* [0,06—0,15]	0,35%* [0,22—0,44]	0,26 [0,15—0,39]	4,7% [3,9—6,8]

Примечание. Э — эпидермис; Д — дерма; Э/Д — эпидермо-дермальное отношение. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами БП и ГМ.

Анализ распределения Foxp3+ клеток в коже установил, что в эпидермисе здоровых лиц доля Foxp3+ клеток составляет 1%, у больных БП — 13% и у пациентов с ГМ — 21%.

При оценке процентного содержания Foxp3+ клеток от общего количества Т-лимфоцитов в коже выявлено, что данный показатель у больных пятнистой стадией ГМ (5,9%) статистически значимо не отличается от такового у пациентов с БП (4,7%; $p > 0,05$) и гораздо ниже, чем у здоровых лиц (20,7%; $p < 0,05$).

Обсуждение

Нами был проведен иммуногистохимический анализ распределения в коже Т-лимфоцитов и их подтипа — Т-регуляторных клеток. Обнаружено закономерное увеличение количества Т-лимфоцитов при БП, еще более выраженное при пятнистой стадии ГМ по сравнению со здоровыми донорами.

В ходе определения Foxp3+ клеток установлено статистически значимое преобладание данного показателя у пациентов с пятнистой стадией ГМ в срав-

нении с больными БП. При исследовании отношения Foxp3+ клеток к общему количеству Т-лимфоцитов в коже не обнаружены статистически значимо различающиеся данные у этих групп больных.

I. Fried и L. Cerroni в своих исследованиях определяли долю Т-регуляторных клеток в коже по отношению к Т-лимфоцитам, однако в отличие от нашей работы только у пациентов с разными стадиями ГМ авторы обнаружили, что у большинства больных ГМ доля Т-лимфоцитов в коже не превышает 10%. При этом авторы не выявили статистически значимого различия доли Т-регуляторных клеток у больных с разными стадиями ГМ [4].

Среднее содержание Т-регуляторных клеток в коже больных ГМ в нашей работе соответствует данным ряда авторов: D. Wada и соавт. (12,9%), Solomon и Margo (14%), но значительно отличаются от данных других авторов: Fujimura и соавт. (44,6%), Klemke и соавт. (26,3%) [цит. по 12] (рис. 2). Расхождение результатов можно объяснить как различной техникой подсчета, так и применением неспецифических антител, которые могли

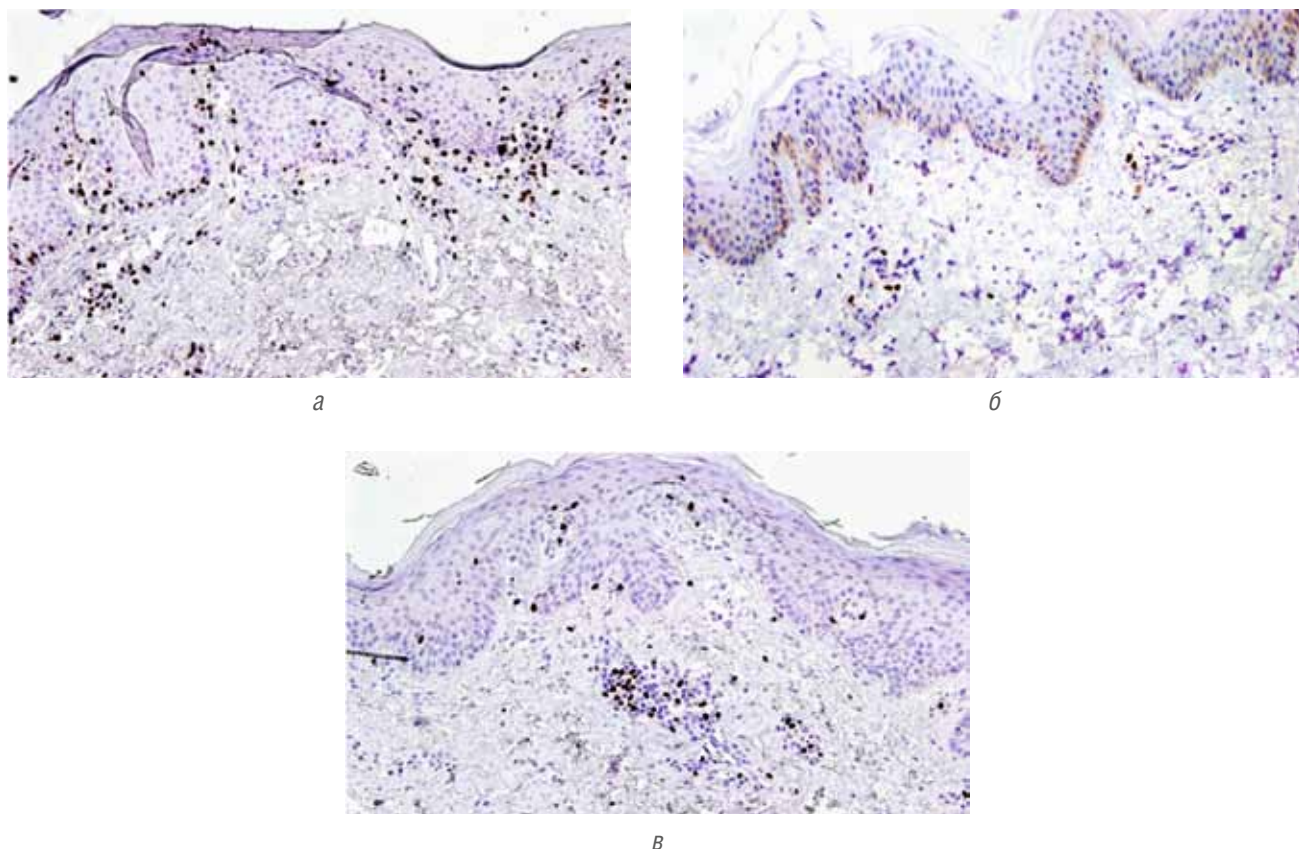


Рис. 2. Иммуногистохимические препараты. Foxp3+ клетки (Т-регуляторные клетки) — коричневый цвет, в коже больных ГМ (а), БП (б) и здоровых лиц (в)

дать дополнительные окрашенные клетки. Например, в исследовании С. Berger и соавт. было определено, что большинство малигнизированных Т-лимфоцитов являются Т-регуляторными клетками, а позже выяснилось, что применялись неспецифические антитела [3].

Анализируя полученные нами результаты и данные других исследователей, остается открытым вопрос о роли Foxp3+ клеток в патогенезе ГМ и значимости определения данного показателя при дифференциальной диагностике с БП. С одной стороны, мы видим увеличение уровня экспрессии данного маркера при развитии лимфопролиферативного заболевания, с другой — идет увеличение общего пула Т-лимфоцитов, и отдельная роль Т-регуляторных клеток полностью не определена.

Тем не менее можно предположить, что многократное увеличение количества Т-регуляторных клеток в коже больных ГМ по сравнению со здоровыми донорами позволяет рассматривать избыточное иммуно-

супрессивное действие этих клеток с позиции важного патогенетического фактора развития злокачественной пролиферации Т-лимфоцитов. Дальнейшее изучение различных субпопуляций Т-лимфоцитов, а также других иммунокомпетентных клеток позволит глубже разобраться в механизмах развития ГМ.

Выводы

1. В начальной стадии у большинства пациентов с ГМ определено статистически значимое преобладание абсолютного количества Т-регуляторных клеток как в эпидермисе, так и в дерме по сравнению с больными БП.

2. Выявлено преобладание количества Т-лимфоцитов в коже у пациентов с пятнистой стадией ГМ по сравнению с больными БП.

3. Доля Т-регуляторных клеток от всех Т-лимфоцитов кожи у больных пятнистой стадией ГМ и БП статистически значимо не различается. ■

Литература

- Ackerman AB. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an 'abortive' one, it must be mycosis fungoides! *Arch Dermatol* 1996; 132: 562—566.
- Babichenko I.I., Kovyazin V.A. New methods of immunohistochemical diagnosis of tumor growth: Tutorial. — Moscow.: RUDN 2008; 109. (Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: Учеб. пособие. М: РУДН 2008; 109).
- Berger CL, Hanlon D, Kanada D, et al. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood* 2002; 99: 2929—2939.
- Fried I, Cerroni L. FOXP3 in sequential biopsies of progressive mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2012 May; 34(3): 263—5.
- Gjerdrum LM, Woetmann A, Odum N, Burton CM, Rossen K, Skovgaard GL, Ryder LP, Ralfkiaer E. FOXP3+ regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with disease stage and survival. *Leukemia* 2007 Dec; 21(12): 2512—8.
- Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004 Jul; 18(4): 397—415.
- Krejsgaard T, Odum N, Geisler C, Wasik MA, Woetmann A. Regulatory T cells and immunodeficiency in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leukemia* 2012 Mar; 26(3): 424—32.
- Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M et al (2005) Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 53: 1053—1063.
- Reinhold U, Pawelec G, Fratila A, Leippold S, Bauer R, Kreysel HW. Phenotypic and functional characterization of tumor infiltrating lymphocytes in mycosis fungoides: continuous growth of CD4+ CD45R+ T-cell clones with suppressor-inducer activity. *J Invest Dermatol* 1990 Mar; 94(3): 304—9.
- Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1979; 1: 5—26.
- Thomas BR, Whittaker S. A practical approach to accurate classification and staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Skin Therapy Lett* 2012 Dec; 17(10): 5—9.
- Wada DA, Wilcox RA, Weenig RH, Gibson LE. Paucity of intraepidermal FoxP3-positive T cells in cutaneous T-cell lymphoma in contrast with spongiotic and lichenoid dermatitis. *J Cutan Pathol* 2010 May; 37(5): 535—41. (2): 348—58.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768—85.
- Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012 Oct; 12(5): 291—6.
- Zackheim HS, McCalmont TH. Mycosis fungoides: the great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2002 Dec; 47(6): 914—8.

об авторах:

А.С. Жуков — адъюнкт кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

И.Э. Белоусова — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

А.В. Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Конфликт интересов

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

Молекулярно-генетические исследования предрасположенности к развитию псориаза среди населения Российской Федерации: изучение полиморфизмов генов *TNFAIP3*, *TNIP1*, *TYK2* и *REL*

А.А. Кубанов, А.А. Минеева

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

Цель. Изучить роль полиморфных вариантов генов, кодирующих белки сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа-В — NF-κB [*TNFAIP3* (rs610604), *TNIP1* (rs17728338), *TYK2* (rs12720356) и *REL* (rs702873)], в предрасположенности к псориазу у населения Российской Федерации европеоидной расы.

Материал и методы. Изучены маркеры предрасположенности к развитию псориаза *TNFAIP3* (rs610604), *TNIP1* (rs17728338), *TYK2* (rs12720356) и *REL* (rs702873) с помощью методов Real-Time PCR (полимеразная цепная реакция в реальном времени) с использованием аллельспецифических олигонуклеотидных зондов и ПДРФ-анализа (анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов) в образцах цельной крови, полученных от больных псориазом ($n = 301$). Для сравнения частоты встречаемости генотипов использовали данные, полученные в результате генотипирования ДНК здоровых добровольцев ($n = 109$).

Результаты. Проанализированы особенности распределения вариантов полиморфизмов генов *TNFAIP3* (rs610604), *TNIP1* (rs17728338), *TYK2* (rs12720356) и *REL* (rs702873) в выборке 301 больного псориазом и 109 здоровых добровольцев из Российской Федерации. Выявлены достоверные различия в частоте регистрации генотипов указанных генов. Определены генотипы, рассматриваемые в качестве факторов риска в отношении развития псориаза (*TNFAIP3-A/C*, *TNIP1-A/G*, *TNIP1-A/A* и *TYK2-T/T*), а также протекторные генотипы (*TNFAIP3-A/A*, *REL-A/A* и *TYK2-T/G*).

Ключевые слова: **псориаз, гены *TNFAIP3*, *TNIP1*, *TYK2*, *REL*, *SNP*, однонуклеотидные полиморфизмы, rs610604, rs17728338, rs12720356, rs702873, ПЦР в реальном времени, ПДРФ-анализ.**

Molecular and genetic studies of the predisposition to the development of psoriasis among the population of the Russian Federation: a study of polymorphisms of *TNFAIP3*, *TNIP1*, *TYK2* and *REL* genes

A.A. Kubanov, A.A. Mineyeva

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

Goal. To study the role of polymorphic variants of genes encoding proteins of the signaling pathway of the nuclear transcription factor kappa-B, NF- κ B (*TNFAIP3* (rs610604), *TNIP1* (rs17728338), *TYK2* (rs12720356) and *REL* (rs702873)) in the predisposition to psoriasis among the Caucasian population of the Russian Federation.

Materials and methods. The authors studied markers of the predisposition to the development of psoriasis such as *TNFAIP3* (rs610604), *TNIP1* (rs17728338), *TYK2* (rs12720356) and *REL* (rs702873) using Real-Time PCR methods and allele-specific oligonucleotide probes and PFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) assay in whole blood samples taken from psoriatic patients ($n = 301$). To compare the frequency of genotypes, the authors used data obtained as a result of the genotyping of DNAs taken from healthy volunteers ($n = 109$).

Results. The authors analyzed particular features of the distribution of polymorphic variants of *TNFAIP3* (rs610604), *TNIP1* (rs17728338), *TYK2* (rs12720356) и *REL* (rs702873) genes in a sample of 301 psoriatic patients and 109 healthy volunteers from the Russian Federation. They revealed reliable differences in the frequency of registration of genotypes of these genes. The authors also determined genotypes considered as risk factors with regard to the development of psoriasis (*TNFAIP3-A/C*, *TNIP1-A/G*, *TNIP1-A/A* and *TYK2-T/T*) as well as protector genotypes (*TNFAIP3-A/A*, *REL-A/A* and *TYK2-T/G*).

Key words: psoriasis, *TNFAIP3*, *TNIP1*, *TYK2*, *REL*, SNP genes, single-nucleotide polymorphisms, rs610604, rs17728338, rs12720356, rs702873, real-time PCR, PFLP assay.

Corresponding author: mineeva@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 71—78.

■ Работа выполнена в рамках выполнения НИР «Изучение генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза». Государственное задание ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России на 2012—2014 гг.: Раздел I. Выполнение фундаментальных научных исследований. Наименование государственной работы: «Изучение генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза» по Государственному контракту 114/БУ-2012-051 от 16.01.2012 г.

Развитие генетики и постгеномных технологий позволило изучить в геноме человека сотни однонуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism — SNP), многие из которых являются генетическими факторами предрасположенности к развитию псориаза. Опубликованы данные об ассоциации и сцеплении по меньшей мере 20 геномных локусов с различными формами псориаза (как PSORS1 — PSORS9, так и других регионов), в том числе сигнальных путей, задействованных в реакциях адаптивного и врожденного иммунитета [1, 2].

Среди генетических факторов, которые потенциально могут играть роль в развитии предрасположенности к псориазу у лиц российской популяции европеоидной расы, можно выделить малоизученную к настоящему времени группу генов, кодирующих белки сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа-B — NF-κB.

NFKB1 — ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB), универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла; представляет собой комплекс белков, входящих в семейство Rel/NF-κB [3]. NF-κB активируется рядом стимулов, включая цитокины (такие как туморнекротизирующий фактор (TNF) и интерлейкин (IL)-1), T- и B-клеточные митогены, бактериальные и вирусные продукты (все лиганды толл-подобных рецепторов, например, липополисахарид или двухцепочечная вирусная РНК) и факторы стресса (такие как реактивные формы кислорода или ультрафиолет). В цитоплазме клетки NF-κB находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκB. Под влиянием стимулирующего агента белок IκB фосфорилируется под действием киназы IKK, что приводит к деградации IκB в результате действия 26S протеасомы. При этом NF-κB высвобождается от ингибирующего комплекса, транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов, кодирующих различные белки, в том числе сигнальные белки и белки иммунного ответа. В клетке NF-κB отвечает также за адгезию клеток, дифференцировку, пролиферацию, ангиогенез и апоптоз. Дисбаланс NF-κB и ингибирующих его факторов связан с развитием многих заболеваний, включая опухоли. Нарушения, ведущие к чрезмерной активации транскрипционного фактора NF-κB, способствуют развитию

иммунозависимых заболеваний, в частности ревматоидного артрита [4]. В зарубежной литературе описана ассоциация полиморфизмов генов, кодирующих отдельные белки сигнального пути ядерного фактора NF-κB, с псориазом [5, 6].

Выявлена ассоциация с развитием псориаза полиморфизмов генов, кодирующих белки сигнального пути ядерного фактора NF-κB, такие как A20 (кодирующий ген — *TNFAIP3*) и взаимодействующий с ним TNF-α-индуцированный ABIN-1 (кодирующий ген — *TNIP1*) [7].

Ген *TNFAIP3* кодирует белок A20. Своими фрагментами (ZF7) он связывается со специфическими NF-κB сигнальными белками через убиквитин, нарушая прохождение сигнала, который может привести к развитию воспалительных заболеваний, в том числе псориаза [8,9]. Таким образом, белок A20 снижает активность транскрипционного фактора NF-κB.

Ген *TNIP1* кодирует белок ABIN-1, связывающийся с белком A20, играет важную роль в аутоиммунном и тканевом гомеостазе путем регуляции ядерного фактора транскрипции NF-κB [10]. Повышенная экспрессия *TNIP1* ингибирует NF-κB посредством TNF [11]. ABIN-1, кроме того, обладает способностью ингибировать TNF-индуцированный апоптоз. Таким образом, ABIN-1 совместно с A20 регулирует активность NF-κB транскрипционного фактора, а также предотвращает развитие апоптоза, индуцированного фактором некроза опухоли α. В работах R. Nair и соавт. (2009) [5] и J. Elder и соавт. (2010) [12], изучавших ассоциации между полиморфизмами генов *TNFAIP3* и *TNIP1* и предрасположенностью к развитию псориаза, были выявлены значимые различия в частоте встречаемости полиморфизмов генов *TNFAIP3* (rs610604) и *TNIP1* (rs17728338) между группой больных псориазом и контрольной группой здоровых лиц. Таким образом, было выявлено, что полиморфизмы в данных генах могут быть ассоциированы с развитием псориаза [13, 14]. Изучение полиморфизмов генов *TNFAIP3* и *TNIP1* в российской популяции до настоящего времени не проводилось.

Одним из посредников в сигнальных путях, индуцированных различными цитокинами, в том числе IFNs I типа, IL-12 и IL-23, является тирозинкиназа-2 (*TYK2*), относящаяся к семейству Jak-киназ. *TYK2* является необходимым звеном для IFN γ/ Th1-сигнальных путей, а также участвует в активации транскрипционного фактора NF-κB [15]. Мутации гена *TYK2*, приводящие к потере функции *TYK2*, могут привести к нарушениям иммунологического фенотипа [10]. Показана роль полиморфизма гена *TYK2* в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний [16], в частности болезни Крона в японской популяции [17] и красной волчанки [18], в частности в китайской популяции [19]. В экспериментальном исследовании M. Ishizaki и соавт. по-

казано, что молекулы *TYK2* могут ингибировать IL-23-индуцированное воспаление и продукцию цитокинов в коже при псориазе [20].

Ключевым модулятором NF-κB-пути является ген *REL*, кодирующий фактор c-Rel, который играет центральную роль в координации экспрессии генов, контролирующих иммунный ответ. В клетках белок регулирует транскрипцию генов цитокинов, хемокинов, интерлейкинов, цитокиновых и иммунорецепторов, молекул клеточной адгезии, белков острой фазы, стресс-респонсивных генов, вируса иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1). В качестве нового локуса риска генетической предрасположенности к развитию псориаза представляется перспективной идентификация полиморфизмов гена *REL* [21].

В Российской Федерации до настоящего времени крупных исследований по изучению роли фактора каппа-B, а также белков, относящихся к сигнальному пути данного фактора и полиморфизма кодирующих их генов, в развитии предрасположенности к псориазу не проводилось, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли полиморфных вариантов генов, кодирующих белки сигнального пути NF-κB [*TNFAIP3* (rs610604), *TNIP1* (rs17728338), *TYK2* (rs12720356) и *REL* (rs702873)], в предрасположенности к псориазу среди населения Российской Федерации европеоидной расы.

Материал и методы

Характеристика исследуемой выборки

В исследование было включено 410 лиц российской популяции европеоидной расы (207 мужчин, 203 женщины).

Под наблюдением находился 301 больной вульгарным псориазом (190 мужчин, 111 женщин) в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст 43,9 года). Минимальный возраст манифестации псориаза — 3 года, максимальный — 70 лет. Пациенты были жителями следующих регионов Российской Федерации: Нижегородской (95 человек), Московской (33 человека) и Новосибирской областей (40 человек), Москвы (29 человек); остальные пациенты (104) были представителями других субъектов РФ (Центральный регион: Воронежская, Калужская, Владимирская, Ярославская, Белгородская, Оренбургская, Ивановская области; Поволжье: Республика Татарстан; Северо-Западный регион: Калининградская область; Урал и Сибирь: Алтайский край, Свердловская, Иркутская области, Республика Тыва, Красноярский край; Юг России и Северный Кавказ: Ростовская область, республики Чечня и Дагестан).

Критерием включения являлось наличие у пациента диагноза псориаза по данным медицинского анамнеза (в течение не менее 12 мес.) с подтверждением

диагноза при физикальном осмотре, проведенном исследователем; европеоидная раса; возраст пациента не менее 18 лет. Критериями исключения являлись: возраст менее 18 лет; отсутствие у пациента диагноза псориаза (даже при наличии диагноза псориазического артрита).

Была собрана следующая информация о пациентах: пол, возраст, демографические данные, возраст дебюта заболевания, а также семейный анамнез о наличии псориаза у родственников больного.

Тяжесть заболевания оценивалась по площади поражения кожи: легкая степень заболевания (< 10%) была диагностирована у 56 (18,6%) пациентов, средняя и тяжелая (> 10%) — у 201 (66,8%) пациента. Данные относительно 44 пациентов оценить не удалось — часть биообразцов крови, полученных из регионов, не сопровождалась требуемыми данными.

Вульгарный псориаз был диагностирован у 244 пациентов, псориазический артрит — у 123; псориазическая эритродермия наблюдалась у 21 человека, пустулезный псориаз — у 14, ладонно-подошвенный псориаз — у 18, эксудативный псориаз — у 10, псориазическое поражение ногтей — у 110 пациентов.

У 235 (78%) больных заболевание началось до 40 лет (I тип псориаза), у 46 (15%) — в возрасте 40 лет или позже (II тип псориаза), по 20 пациентам данные отсутствуют.

Отягощенный по псориазу семейный анамнез был установлен у 97 (32%) пациентов.

Группу контроля составили 109 здоровых лиц (17 мужчин и 92 женщины). Средний возраст — 29,5 года.

Все пациенты и здоровые добровольцы подписали форму информированного согласия для участия в исследовании.

Генотипирование

Для генотипирования были выбраны следующие SNP: rs610604, rs17728338, rs12720356 и rs702873 (табл. 1).

Исследования проводились на образцах цельной крови, полученных от больных псориазом ($n = 301$) и здоровых добровольцев ($n = 109$); в качестве источника ДНК использовались лейкоциты периферической крови.

Из образцов крови при помощи коммерческого набора реагентов Diatom™ DNA Prep 100 (Biokom, Россия) в соответствии с инструкциями производителя выделялась геномная ДНК; проводилась оценка ее качества. Раствор ДНК объемом 100 мкл хранили в микропробирках типа Eppendorf при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для изучения генов *TNFAIP3*, *TNIP1* и *REL* был выбран метод ПЦР (полимеразная цепная реакция) в реальном времени, для *TYK2* — метод ПДРФ (анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов).

Таблица 1 Гены, ассоциированные с псориазом, согласно GWAS (Программа полногеномного скрининга ассоциаций)

Ген	Хромосомный регион	Генетический маркер	Показатель отношения шансов Odds Ratio
<i>TNFAIP3</i>	6q23	rs610604	1,19
<i>TNIP1</i>	5q32-33	rs17728338	1,59
<i>TYK2</i>	19p13	rs12720356	1,40
<i>REL</i>	2p16	rs702873	1,12

ПЦР в реальном времени

В ходе постановки ПЦР в реальном времени был выполнен подбор праймеров, включающих выбранные полиморфизмы, при помощи программы Oligo6 для амплификации фрагментов генов *TNFAIP3*, *TNIP1* и *REL*, а также специфичных зондов, позволяющих идентифицировать соответствующие аллели генов *TNFAIP3*, *TNIP1* и *REL* (табл. 2).

Амплификация каждого из фрагментов генов проводилась с использованием набора с HS Taq ДНК-полимеразой (Евроген, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Идентификация полиморфизмов генов проводилась путем аллельспецифической гибридизации амплифицированных фрагментов генов с соответствующими зондами. Считывание сигнала флуоресценции с каналов детекции FAM и Cy5 проводили на стадии отжига праймеров (54—62 °С); при этом программное обеспечение прибора представляло первичные данные в виде диаграммы распределения аллелей (табл. 3).

ПДРФ-анализ

Для изучения полиморфизма rs12720356 в гене *TYK2* был использован метод анализа полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПДРФ-анализ).

Протокол ПДРФ-анализа включал описанные выше этапы выделения ДНК из биообразцов крови, полученных от больных псориазом и здоровых добровольцев, и проведение методом ПЦР амплификации фрагментов гена *TYK2* с использованием ранее подобранных праймеров и условий проведения реакции (табл. 4, 5).

Далее осуществляли электрофоретическое разделение продуктов ПЦР-реакции. Результаты прохождения реакций амплификации оценивали с помощью трансиллюминатора с фотокамерой для фотографирования гелей в УФ-свете с длиной волны 310 нм (Biorad, Германия).

Рестрикция продуктов амплификации ДНК проводилась с использованием рестриктазы EcoRV (Сибэнзим, Россия) в амплификаторе Dyad (Biorad, Германия).

Таблица 2 Праймеры и зонды для амплификации фрагментов генов *TNFAIP3*, *TNIP1*, *REL* и постановки ПЦР в реальном времени

Ген	Однонуклеотидные полиморфизмы (rs)	Праймеры (для амплификации фрагмента гена)	Зонды (для идентификации полиморфизма гена)
<i>TNFAIP3</i>	rs 610604	610604for GGATGGACCAAGATTGATTA 610604rev CATCATTAGCTCATAGAACA	610604G FAM-GAAAAGTGTGAGCTTTCATC-BHQ1 610604T Cy5-GAAAAGTGTAGCTTTCATC-BHQ2
<i>TNIP1</i>	rs 17728338	17728338for TCATTAAGTGAAAAGTGCAT 17728338rev CTATGCTCTGAGGACAAAT	17728338 FAM-TTAGTAGGACCGTTGCAAAAG-BHQ1 17728338 Cy5-TTAGTAGGACCGTTGCAAAAG-BHQ2
<i>REL</i>	rs702873	702873for ATTAGGAAGATTAGTGGTGT 702873rev CTAATAAGTCAAGGACCTA	702873FAM-TAGATGATGCGTACGCTTACC-BHQ1 702873 Cy5-TAGATGATGCGTACGCTTACC-BHQ2

Таблица 3 Амплификация фрагментов генов *TNFAIP3*, *TNIP1* и *REL*

Ген	Полиморфизм	T, °C	FAM	Cy5
<i>TNFAIP3</i>	rs 610604	58	C	A
<i>TNIP1</i>	rs 17728338	58	G	A
<i>REL</i>	rs702873	60	G	A

Таблица 4 Праймеры и зонды для амплификации фрагментов гена *TYK2* и постановки ПЦР в реальном времени

Ген	Однонуклеотидные полиморфизмы (rs)	Праймеры (для амплификации фрагмента гена)	Зонды (для идентификации полиморфизма гена)
<i>TYK2</i>	rs12720356	12720356for TTTCAACCCAGACCAAACCT 12720356rev CACCATCTTCCAAGCCAT	12720356 FAM-TTACAGATATCATGGTGACAGA-BHQ1 12720356 Cy5-TTACAGATAGCATGGTGACAGA-BHQ2

Таблица 5 Амплификация фрагментов гена *TYK2*

Ген	Полиморфизм	T, C°	FAM	Cy5
<i>TYK2</i>	rs12720356	58	T	G

Результаты ПДРФ определялись визуально при анализе агарозного геля путем определения количества полученных фрагментов ДНК.

Статистическая обработка данных

Результаты проведенных исследований оценивались путем статистической обработки: частота встречаемости аллелей генов *TNFAIP3*, *TNIP1*, *TYK2* и *REL* определялась путем прямого расчета. Парное сравнение частот генотипов в группах больных и здоровых лиц осуществляли с использованием двустороннего критерия χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 . Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов Odds Ratio (OR), рассчитываемого при помощи калькулятора, находящегося в открытом доступе на сайте библиотеки Meta Numerics (<http://www.meta-numerics.net/Samples/ContingencyCalculator.aspx>).

Результаты и обсуждение

Результаты изучения полиморфизмов генов *TNFAIP3* (rs610604), *TNIP1* (rs17728338), *TYK2* (rs12720356) и *REL* (rs702873)

В результате молекулярно-генетических исследований, проведенных на биоматериалах, полученных от 301 больного псориазом и 109 здоровых добровольцев, были установлены генотипы изучавшихся маркеров предрасположенности к псориазу: генотипы A/A, C/C и A/C гена *TNFAIP3* (rs610604); генотипы A/G, G/G и A/A гена *TNIP1* (rs17728338); генотипы T/T и T/G гена *TYK2* (rs12720356); генотипы AA, AG и GG гена *REL* (rs702873).

Установлена частота встречаемости полученных генотипов в группах больных псориазом и здоровых лиц в соответствующих позициях изучаемых генов (табл. 6).

Таблица 6 Частота встречаемости различных генотипов SNP генов *TNFAIP3*, *TNIP1*, *TYK2* и *REL* у больных псориазом и здоровых добровольцев, абс. (%)

Группа обследованных	Частота встречаемости генотипа										
	<i>TNFAIP3</i> (rs610604)			<i>TNIP1</i> (rs17728338)		<i>TYK2</i> (rs12720356)			<i>REL</i> (rs702873)		
	AA	CC	AC	GG	AG	AA	TT	TG	AA	AG	GG
Больные (n = 301)	124 (41,2)	30 (10,0)	147 (48,8)	231 (76,8)	66 (21,9)	4 (1,3)	282 (93,7)	19 (6,3)	31 (10,3)	147 (48,8)	123 (40,9)
Здоровые (n = 109)	60 (55,0)	10 (9,2)	39 (35,8)	98 (89,9)	11 (10,1)	0 (0)	95 (87,2)	14 (12,8)	21 (19,3)	44 (40,35)	44 (40,35)
<i>p</i>	< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05		< 0,05		< 0,05		> 0,05
OR	0,6		1,7		2,7		2,2		0,5		
χ^2	6,2		5,5		8,7		4,6		5,8		

Ген TNFAIP3 (rs610604)

При изучении полиморфизма rs610604 гена *TNFAIP3* у больных псориазом были определены следующие генотипы: *A/A*, *C/C* и *A/C*.

Анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs610604 показал, что частота встречаемости гомозиготного генотипа *TNFAIP3-A/A* у больных псориазом составила 41,2% и была ниже в сравнении со здоровыми (55,0%). Различия в частоте выявления данного генотипа между группами больных псориазом и здоровыми можно считать статистически достоверными ($OR = 0,6$; $\chi^2 = 6,2$; $p < 0,05$), что указывает на меньший риск развития псориаза у носителей генотипа *A/A* и протективную роль данного генотипа.

Статистически достоверными ($OR = 1,7$; $\chi^2 = 5,5$; $p < 0,05$) оказались различия в частоте выявления гетерозиготного генотипа *TNFAIP3-A/C*: у больных псориазом частота встречаемости была выше (48,8%) в сравнении с группой здоровых лиц (35,8%). Вероятность развития псориаза у лиц, гетерозиготных по *TNFAIP3-A/C* генотипу, выше, чем у носителей гомозиготных генотипов, что позволяет рассматривать генотип *A/C* как предиктор развития псориаза в российской популяции.

Гомозиготный генотип *TNFAIP3-C/C* был наиболее редким в обследованной выборке пациентов и встречался с близкой частотой как у больных псориазом (10,0%), так и у здоровых лиц (9,2%). Достоверных различий в частоте данного генотипа между группами обследуемых не установлено.

Ген TNIP1 (rs17728338)

Полиморфизм rs17728338 гена *TNIP1* характеризуется наличием трех генотипов: *A/G*, *G/G* и *A/A*.

В результате анализа характера распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs17728338 была установлена близкая частота встречаемости гомозиготного генотипа *G/G* как у больных псориазом (76,8%), так и здоровых лиц (89,9%). Достоверных различий в частоте встречаемости данного генотипа между группами обследуемых не установлено.

В исследовании была показана более высокая встречаемость гетерозиготного генотипа *TNIP1-A/G* среди больных псориазом (21,9%), чем в группе здоровых лиц (10,1%). Различия в частоте выявления данного генотипа между группой больных псориазом и группой здоровых добровольцев оказались статистически достоверными ($OR = 2,5$; $\chi^2 = 7,3$; $p < 0,05$), что позволяет рассматривать носителей данного генотипа как лиц с повышенной предрасположенностью к развитию псориаза, а сам генотип *TNIP1-A/G* как предиктор развития псориаза в российской популяции.

Гомозиготный генотип *TNIP1-A/A* наиболее редко встречался в популяции и регистрировался только у больных псориазом с частотой 1,3%. При сопоставлении частоты регистрации редкого аллеля *A* генотипов

TNIP1-A/G и *TNIP1-A/A* у больных псориазом и здоровых добровольцев были показаны статистически достоверные различия ($OR = 2,7$; $\chi^2 = 8,7$; $p < 0,05$), что позволяет рассматривать носителей генотипов, несущих мутантный аллель *A* (*TNIP1-A/G* и *TNIP1-A/A*), как лиц с предрасположенностью к развитию псориаза, а генотипы *TNIP1-A/G* и *TNIP1-A/A* как предикторы развития псориаза в российской популяции.

Ген TYK2 (rs8016947)

В результате изучения полиморфизма rs1272035 в гене *TYK2* были идентифицированы два генотипа: *T/T* и *T/G*.

При оценке характера распределения полиморфных вариантов гена *TYK2* установлено, что гомозиготный генотип *T/T* значительно чаще встречался у больных псориазом (93,7%) в сравнении со здоровыми лицами (87,2%) ($OR = 2,2$; $\chi^2 = 4,6$; $p < 0,05$), что позволяет рассматривать носителей данного генотипа как лиц с повышенной предрасположенностью к развитию псориаза, а генотип *TYK2-T/T* как фактор риска в отношении развития псориаза.

Напротив, гетерозиготный генотип *TYK2-T/G* значительно чаще встречался у здоровых (12,8%) в сравнении с больными псориазом (6,3%) ($OR = 2,2$; $\chi^2 = 4,6$; $p < 0,05$), что позволяет рассматривать данный генотип в качестве протекторного относительно развития псориаза.

Ген REL (rs702873)

Полиморфизм rs702873 гена *REL* был представлен тремя генотипами: *A/A*, *A/G* и *G/G*.

В изучаемой выборке были выявлены статистически достоверные различия в распределении аллелей полиморфизма rs702873. Частота встречаемости генотипов *REL-A/G* и *REL-G/G* была близка у больных псориазом (48,8 и 40,9% соответственно) и здоровых лиц (40,35 и 40,35% соответственно). Статистически достоверных различий в частоте данных генотипов между группами обследуемых установлено не было.

Генотип *REL-A/A* был наиболее редким в популяции и встречался у 10,3% больных псориазом и 19,3% здоровых добровольцев. Различия в частоте встречаемости данного генотипа оказались достоверными ($OR = 0,5$; $\chi^2 = 5,8$; $p < 0,05$), что позволяет рассматривать носителей данного генотипа как лиц с отсутствием предрасположенности к развитию псориаза.

Заключение

В результате исследования роли полиморфных вариантов генов, кодирующих белки сигнального пути ядерного транскрипционного фактора каппа-В, NF-κB [*TNFAIP3* (rs610604), *TNIP1* (rs17728338), *TYK2* (rs12720356) и *REL* (rs702873)], в предрасположенности к псориазу среди населения Российской Федерации европеоидной расы был проведен анализ распре-

деления частот генотипов и аллелей указанных генов в выборке больных псориазом и здоровых лиц из Российской Федерации.

Установлено достоверное преобладание частоты регистрации гетерозиготного генотипа *TNFAIP3-A/C* гена *TNFAIP3*, генотипов, несущих мутантный аллель *A* гена *TNIP1* (*TNIP1-A/G* и *TNIP1-A/A*), гомозиготного генотипа *TYK2-T/T* гена *TYK2*, что позволяет рассматривать носителей данных генотипов как лиц с предрасположенностью к развитию псориаза, а генотипы *TNFAIP3-A/C*, *TNIP1-A/G*, *TNIP1-A/A* и *TYK2-T/T* как факторы риска развития псориаза в российской популяции.

Частота встречаемости гомозиготных генотипов *TNFAIP3-A/A* гена *TNFAIP3* и *REL-A/A* гена *REL*, а также гетерозиготного генотипа *TYK2-T/G* гена *TYK2* у больных псориазом была ниже, чем в контрольной

группе. Достоверные различия в частоте выявления данных генотипов между группами больных псориазом и здоровых позволяют рассматривать носителей этих генотипов как лиц с отсутствием предрасположенности к развитию псориаза, а генотипы *TNFAIP3-A/A*, *REL-A/A* и *TYK2-T/G* — в качестве протекторов в отношении развития псориаза в российской популяции.

Таким образом, при генотипировании ДНК больных псориазом и здоровых лиц обнаружены ассоциации между полиморфизмами генов *TNFAIP3* (rs610604), *TNIP1* (rs17728338), *TYK2* (rs12720356) и *REL* (rs702873) и предрасположенностью к развитию псориаза в российской популяции. Полученные данные позволяют разработать диагностический алгоритм прогнозирования риска развития псориаза среди населения Российской Федерации. ■

Литература

- Capon F., Burden D., Trembath R. et al. Psoriasis and Other Complex Trait Dermatoses: From Loci to Functional Pathways. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 915—922.
- Chen H., Poon A., Yeung C. et al. A Genetic Risk Score Combining Ten Psoriasis Risk Loci Improves Disease Prediction. *www.plosone.org* 2011 April; 6: 4: e19454.
- Caamano J., Hunter C.A. NF-κB family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 414—429.
- Van Loo G., Beyaert R. Negative regulation of NF-κB and its involvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13 (3): 221.
- Nair R.P., Duffin K.C., Helms C. et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-κB pathways. *Nat Genet* 2009; 41: 199—204.
- Westergaard M., Henningsen J., Johansen C. et al. Expression and localization of peroxisome proliferator-activated receptors and nuclear factor kappaB in normal and lesional psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 2003; Nov; 121: 1104—1117.
- Tejasvi T., Stuart P.E., Chandran V. et al. *TNFAIP3* gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 593—600.
- Gervin K., Vigeland M.D., Mattingsdal M. et al. DNA methylation and gene expression changes in monozygotic twins discordant for psoriasis: identification of epigenetically dysregulated genes. *PLoS Genetics* 2012 Jan; 8(1): e1002454.
- Bataille V., Lens M., Spector T.D. The use of the twin model to investigate the genetics and epigenetics of skin diseases with genomic, transcriptomic and methylation data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Jan 14.
- Chandran V. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012, Jan; 25.
- Mallbris L., Wolk K., Sánchez F. et al. HLA-Cw*0602 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of psoriasis: a case control study. *BMC Dermatol* 2009 May 29; 9: 5.
- Elder J.T., Bruce A.T., Gudjonsson J.E. et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1213—1226.
- Li W., Han J., Choi H.K. et al. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol* 2012 Mar 1; 175 (5): 402—13.
- Wilson P.B., Bohjanen K.A., Ingraham S.J. et al. Psoriasis and physical activity: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Mar 5.
- Yang C.H., Murti A., Valentine W.J. et al. Interferon alpha activates NF-κB in JAK1-deficient cells through a *TYK2*-dependent pathway. *J Biol Chem* 2005 Jul 8; 280 (27): 25849—53.
- Tao J.H., Zou Y.F., Feng X.L. et al. Meta-analysis of *TYK2* gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases. *Mol Biol Rep* 2011 Oct; 38 (7): 4663—72.
- Sato K., Shiota M., Fukuda S. et al. Strong evidence of a combination polymorphism of the tyrosine kinase 2 gene and the signal transducer and activator of transcription 3 gene as a DNA-based biomarker for susceptibility to Crohn's disease in the Japanese population. *J Clin Immunol* 2009 Nov; 29 (6): 815—25.
- Jarvinen T.M., Hellquist A., Koskenmies S. et al. Tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 polymorphisms are associated with discoid and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol* 2010 Feb; 19 (2): 123—31.
- Li P., Chang Y.K., Shek K.W. et al. Lack of association of *TYK2* gene polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2011 Jan; 38 (1): 177—8.
- Ishizaki M., Muromoto R., Akimoto T. et al. *TYK2* is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation. *Int Immunol* 2013; Dec 17.
- Yang C.H., Murti A., Valentine W.J. et al. Interferon alpha activates NF-κB in JAK1-deficient cells through a *TYK2*-dependent pathway. *J Biol Chem* 2005 Jul 8; 280 (27): 25849—53.

об авторах:

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 А.А. Минеева — м.н.с. отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

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

Неинвазивная диагностика нерубцовых алопеций методом трихоскопии

И.Н. Кондрахина, А.Н. Мареева

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

В статье представлены литературные и собственные данные о возможностях трихоскопии в дифференциальной диагностике нерубцовых алопеций. Приведены клинические наблюдения, установлена значимость трихоскопии при диагностическом обследовании пациентов с облысением различной этиологии.

Ключевые слова: **андрогенная алопеция, трихоскопия, трихотилломания.**

Контактная информация: nastasya_66@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 79—83.

Non-invasive diagnostics of scarring alopecias by the method of trichoscopy

???

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

Literary and own data on trichoscopy opportunities are presented with differential-diagnostic tools of non-cicatricial alopecia. Clinical data are discussed, the importance of a trichoscopy is established at diagnosis of patients with alopecia of different etiology.

Key words: **androgenic alopecia, trichoskopiya, trichotillomania.**

Corresponding author: nastasya_66@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 79—83.

■ **Нерубцовые алопеции** (андрогенная алопеция, гнездовая алопеция, трихотилломания) нередко встречаются у больных дерматологического профиля и при типичных клинических проявлениях диагностируются на основании данных осмотра. В то же самое время у части пациентов установление верного диагноза может являться затруднительным и требует использования специализированных инструментальных методов диагностики. Трихоскопия — это дерматоскопия волосистой части головы, оценка состояния кожи волосистой части головы, роста волос [1—4]. Трихоскопия является современной, неинвазивной, удобной в практическом использовании диагностической манипуляцией, позволяющей своевременно провести дифференциальную диагностику различных видов нерубцовых алопеций, в том числе андрогенной алопеции, гнездовой алопеции, трихотилломании.

Трихотилломания — заболевание, относящееся к расстройствам привычек и влечений и характеризующееся периодически возникающей неспособностью противостоять влечению к выдергиванию собственных волос [5]. При осмотре чаще всего наблюдаются очаги облысения или поредения волос неправильной формы в теменной, реже область макушки или область vertex или область вертекс, иногда по типу «языков пламени» [6]. Зона расшатанных волос не определяется, при потягивании волосы не выпадают. Заболевание чаще встречается в детском возрасте, реже у взрослых. Сложности в диагностике трихотилломании появляются при сходстве клинических проявлений данного поредения волос с другими видами облысения, преимущественно андрогенной и гнездовой алопецией.

Андрогенная алопеция (АА) — поредение и истончение волос преимущественно в теменной, макушечной области под действием андрогенов. У пациентов с андрогенной алопецией сравнительному обследованию подвергаются теменная область (андрогензависимая), волосяные фолликулы которой являются чувствительными к действию андрогенов, и затылочная (андрогеннезависимая) [7]. При андрогенной алопеции оценивается плотность роста волос, их количество на см², с разделением на нормальные по диаметру и истонченные. Согласно данным литературы плотность роста волос на см² у лиц без каких-либо признаков выпадения волос в норме составляет 190—350 единиц [1, 8—11]. При развитии андрогенного выпадения волос наблюдается прогрессирующий переход терминальных волос в подобные пушковым (веллусоподобные) волосы. Терминальные волосы имеют средний диаметр более 0,06 мм, в то время как веллусоподобные волосы отличаются диаметром менее 0,03 мм. В норме процент веллуса и подобных ему по диаметру волос не должен превышать 20%, при АА происходит увеличение данных показателей [12]. Одной из наиболее характерных черт андрогенной алопеции является

неоднородность диаметров волос при измерении, что связано с миниатюризацией волосяного фолликула. При проведении трихоскопии у пациентов можно оценить активность роста волос за счет подсчета фолликулярных групп волос (юнитов) — одиночных, двойных, тройных; провести анализ перифолликулярных знаков в поле зрения (желтые точки — гиперкератозные фолликулы, белые точки — перифолликулярный фиброз и др.).

Гнездовая алопеция — аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием воспалительного инфильтрата вокруг волосяных фолликулов, состоящего из CD8+ и CD4+ лимфоцитов, макрофагов и клеток Лангерганса [13, 14].

В зависимости от площади вовлечения выделяют следующие клинические формы заболевания: локальная (поражение в виде одного или нескольких округлых очагов), офиазис (выпадение волос по типу ленты, охватывающее краевую область скальпа), субтотальная (выпадение более 40% волос на коже волосистой части головы), тотальная (полное отсутствие волос на коже скальпа), универсальная (выпадение волос на коже скальпа с частичной или полной потерей волос на теле) [15].

При проведении трихоскопии определяются характерные трихоскопические признаки гнездовой алопеции: присутствие желтых точек (фолликулы, заполненные гиперкератотическими массами), черных точек (кадаверизированных волос, представляющих собой комедоноподобные фолликулярные закупоривания), волос в виде «восклицательных знаков» (дистрофически измененных волос, суженных в проксимальной части), обломанных волос, веллуса [16].

Трихотилломания характеризуется следующими трихоскопическими признаками: сниженная плотность волос, волосы, обломанные на разной длине, короткие волосы с явлениями трихоптилоза (секущиеся кончики), неравномерно перекрученные волосы, черные точки, веллус, волосяная пудра [17, 18].

С помощью микровидеокамеры Aramo SG (увеличение в 60 раз) и специализированной программы Trichoscience проводилась трихоскопия пациентам с нерубцовыми алопециями.

Пациент Т., 65 лет, обратился в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на поредение волос в последние 2 месяца, связывает это с перенесенным стрессом.

Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность по гнездовой алопеции, андрогенной алопеции не отягощена.

Сопутствующие заболевания: дискинезия желчевыводящих путей, хронический тонзиллит.

При осмотре объективно: волосы на коже волосистой части головы разрежены в теменной, макушечной области (рис. 1). При тесте натяжением вы-

Таблица

Основные диагностические критерии по данным трихоскопии при дифференциальной диагностике гнездной алопеции, андрогенной алопеции и трихотилломании

	Трихотилломания	Гнездная алопеция	Андрогенная алопеция
Волосы по типу «восклицательного знака»	—	+	—
Веллус	+	+, могут быть белыми	+
Черные точки	+	+	—
Желтые точки	+, единичные	+, могут быть множественные	+
Обломанные волосы	+	+	—
Извитые волосы	+	—	—
Волосная пудра	+	—	—

тягивается 1 волос. Ресницы, брови, волосы на коже туловища и конечностей сохранены. Ногтевые пластины не изменены.

Данные трихоскопии: снижение плотности роста волос в теменной области, обломанные на разной длине волосы, извитые волосы, черные точки, единичные желтые точки (рис. 2).

В клиническом, биохимическом анализе крови, показателях уровня половых гормонов, тиреотропного гормона — без отклонений от референсных значений.

С учетом клинико-anamnestических данных, результатов трихоскопии был установлен диагноз «трихотилломания».

Пациент М, 25 лет, обратился в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на выпадение волос в течение 2 дней. Из анамнеза известно, что заболеванию предшествовало психоэмоциональное перенапряжение. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность по гнездной алопеции не отягощена.

Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит.

При осмотре объективно: волосы на коже волосистой части головы разрежены (рис. 3). При тесте натяжением волосы не вытягиваются. Ресницы, брови, волосы на коже туловища и конечностей сохранены. Ногтевые пластины не изменены.

Данные трихоскопии: снижение плотности роста волос, обломанные на разной длине волосы, черные точки, единичные желтые точки (рис. 4).

В клиническом, биохимическом анализе крови, показателях уровня половых гормонов, тиреотропного гормона — без отклонений от референсных значений.

С учетом клинико-anamnestических данных, результатов трихоскопии был установлен диагноз «трихотилломания».

Пациент Н., 28 лет, обратился в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с жалобами на поредение волос в течение 2 недель. Начало заболевания ни с чем не



Рис. 1. Трихотилломания в теменной и макушечной областях (андрогензависимых)



Рис. 2. Желтые точки при трихотилломании

связывает, самостоятельное выдергивание волос отрицает.

Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность по гнездной алопеции не отягощена.

Сопутствующие заболевания: вегетососудистая дистония.

При осмотре объективно: облысение височных и затылочной областей по типу офиазиса, сохранены единичные обломанные волосы, кожа волосистой части головы без патологических изменений, местами единичные эскориации (рис. 5). При тесте натяжения волосы не вытягиваются. Ресницы, брови, волосы

на коже туловища и конечностей сохранены. Ногтевые пластины не изменены.

Данные трихоскопии: обломанные на разной длине волосы, черные точки, волосая пудра — остатки поврежденного в результате механического воздействия стержня волоса (рис. 6). В отличие от трихотилломании, при гнездной алопеции встречаются волосы по типу восклицательного знака, а также веллус белого цвета [17].

В клиническом, биохимическом анализе крови, показателях уровня половых гормонов, тиреотроп-



Рис. 3. Трихотилломания (андрогензависимой) области



Рис. 4. Обломанные волосы при трихотилломании



Рис. 5. Трихотилломания, клинически схожая с лентовидной формой гнездной алопеции



Рис. 6. Волосая пудра при трихотилломании. Остатки поврежденного в результате механического воздействия стержня волоса

ного гормона — без отклонений от референсных значений.

С учетом клинико-анамнестических данных, результатов трихоскопии был установлен диагноз «трихотилломания».

В соответствии с приведенными данными определение у пациента с облысением вышеперечисленных трихоскопических признаков позволяет про-

вести дифференциальную диагностику нерубцовых alopecий.

Таким образом, является целесообразным использование неинвазивных методов, в том числе трихоскопии, при обследовании пациентов с жалобами на поредение, выпадение волос с целью уточнения диагноза и определения тактики ведения. ■

Литература

1. Ekmekci T., Koslu A. Phototrichogram findings in women with androgenetic alopecia. *Skin Res Technol.* — 2006; 12: 309—312.
2. Hoffmann R. TrichoScans: what is new? *Dermatology* 2005; 211: 54—62.
3. Kang H., Kang T.W., Lee S.D. The changing patterns of hair density and thickness in South Korean women with hair loss: clinical office-based phototrichogram analysis. *Int J Dermatol.* — 2009; 48: 14—21.
4. Lee S.H., Kwon O.S., Oh J.K. et al. Bleaching phototrichogram: an improved method for hair growth assessment. *J Dermatol.* — 2005; 32: 782—787.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. American Psychiatric Association; 674—7.
6. Bartels N.G., Blume-Peytavi U. Hair loss in children. In: Blume-Peytavi U., Tosti A., Whiting D., Trüeb R., editors. *Hair Growth and Disorders*. Leipzig: Springer; 2008. 293—4.
7. Trüeb R.M. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Exp Gerontol* 2002; 37: 981—90.
8. Jacobs J.P., eVillez R.L. Androgenetic alopecia. *Arch Dermatol.* — 1990; 126: 1371—1372.
9. Leroy T., Van D. Neste Contrast enhanced phototrichogram pinpoints scalp hair changes in androgen sensitive areas of male androgenetic alopecia *Skin Res Technol.* 2002; 8: 106—111.
10. Rushton D.H., B. de Brouwer, W. de Coster et al. Comparative evaluation of scalp hair by phototrichogram and unit area trichogram analysis within the same subjects. *Acta Derm Venereol.* 1993; 73: 150—153.
11. Van Neste D.J. Contrast enhanced phototrichogram (CEPTG): an improved non-invasive technique for measurement of scalp hair dynamics in androgenetic alopecia — validation study with histology after transverse sectioning of scalp biopsies. *J Dermatol* 2001; 11: 326—331.
12. Bernstein R.M., Rassman W.R. Follicular transplantation: patient evaluation and surgical planning. *Dermatol Surg.* 1997; 23: 771—84.
13. Gilhar A., Paus R., Kalish R.S. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest.* 2007; Aug 1; 117(8): 2019—2027.
14. Price V. *J Invest Dermatol Symp Proc* — 2003; 8: 207—211.
15. *Dermatovenerology*. Ed. A.A. Kubanova. Moscow: DEKS-Press; 2008. [Дерматовенерология, 2008 (под ред. А.А. Кубановой). Москва: ДЭКС-Пресс; 2008.]
16. Inui S., Nakajima T., Nakagawa K., Itami S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol.* 2008 Jul; 47(7): 688—93.
17. Abraham L.S., Torres F.N., Azulay-Abulafia L. Dermoscopic clues to distinguish trichotillomania from patchy alopecia areata. *An Bras Dermatol.* 2010; 85: 723—6.
18. Gallouj S., Rabhi S., Baybay H., Soughi M., Meziane M., Rammouz I., et al. Trichotemnomania associated to trichotillomania: A case report with emphasis on the diagnostic value of dermoscopy. *Ann Dermatol Venereol.* 2011; 138: 140—1.

об авторах:

И.Н. Кондрахина — к.м.н., зав. консультативно-диагностическим центром ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 А.Н. Мареева — к.м.н., врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

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

Патогенетические аспекты лечения больных псориазом

В.В. Чикин, Л.Ф. Знаменская, А.А. Минеева

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

Отмечены высокие распространенность псориаза и заболеваемость им, значимое снижение качества жизни, психосоциальная дезадаптация больных, представлены некоторые особенности патогенеза псориаза с учетом роли иммунных механизмов и связь заболевания с другими хроническими процессами в организме, из-за чего псориаз рассматривается как полиморбидное состояние. Полиморбидность псориаза является важным фактором при выборе терапии, особенно для больных с тяжелыми формами болезни.

Ключевые слова: **псориаз, биологическая терапия, устекинумаб.**

Контактная информация: chikin@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 84—88.

Pathogenic aspects of treatment of psoriatic patients

V.V. Chikin, L.F. Znamenskaya, A.A. Mineyeva

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

The article describes high incidence and morbidity rate of psoriasis, substantial reduction in the life quality and psychosocial disadaptation of patients, and presents certain particular features of psoriasis pathogenesis taking into consideration the role of immune mechanisms and relation between the disease and other chronic processes in the organism, as a result of which psoriasis is considered to be a multimorbid condition. The multimorbidity of psoriasis is an important factor for selecting a therapy, especially for patients with severe forms of the disease.

Key words: **psoriasis, biological therapy, ustekinumab.**

Corresponding author: chikin@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 84—88.

■ Согласно современным представлениям, псориаз является хроническим воспалительным иммуноопосредованным заболеванием мультифакториальной природы с доминирующим значением генетических факторов [1, 2].

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности псориаза, достигающей (по данным разных авторов) 5—7% населения земного шара, а также о неуклонном росте заболеваемости [3, 4].

Известно, что у больных псориазом снижается качество жизни из-за наличия высыпаний как на открытых, так и на закрытых участках кожного покрова, причем наибольшую значимость для них приобретают затруднения в социальных контактах; для больных псориазом характерна низкая самооценка и стеснительность. Пациенты могут страдать нарушениями психического здоровья, в том числе депрессией [5, 6].

Высокие показатели распространенности и заболеваемости псориаза, значимое снижение качества жизни больных, особенно страдающих тяжелыми формами заболевания, психосоциальная дезадаптация, недостаточная эффективность терапевтических средств, возможность инвалидизации определяют важность изучения вопросов терапии больных псориазом.

При псориазе иммунопатологические процессы характеризуются продукцией дендритными клетками интерлейкинов (IL)-12 и -23, активацией Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Т-хелперы типов 1 и 17 (Th1 и Th17) и секрецией соответствующих цитокинов, что в свою очередь приводит к воспалению, гиперпролиферации кератиноцитов, неоваскуляризации, притоку Т-клеток и нейтрофилов и формированию псориазической бляшки и/или псориазического артрита [1, 7].

Показано, что характерное для псориаза Th1-зависимое воспаление связано с такими системными хроническими состояниями, как инсулинорезистентность и атеросклероз, а фактор некроза опухоли α является патогенетически важным провоспалительным цитокином как при псориазе, так и при атеросклерозе. Исследования показали, что пациенты с псориазом имеют повышенный риск развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и кальцификации коронарных артерий [8—12].

В настоящее время псориаз рассматривается как полиморбидное заболевание с поражением многих органов и систем, однако еще А.Г. Полотебнов описывал тесную связь псориаза с патологией внутренних органов и обменом веществ, подчеркивал значение нервно-психических факторов в происхождении псориаза и описал симптоматику костно-суставных поражений при этом дерматозе. Он считал, что необходимо лечить больных, а не только кожные проявления болезни [13].

У пациентов с псориазом отмечается повышение частоты встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, гипертоническую болезнь, острые нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, а также сахарного диабета, гиперлипидемии, ожирения [14, 15], аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, хронической обструктивной болезни легких, апноэ во сне и психических расстройств [16—18].

Полиморбидность псориаза рассматривается в рамках концепции «псориазического марша», суть которой сводится к наличию причинно-следственных связей между псориазом и патологией других органов [19].

Полиморбидность чаще встречается у больных с тяжелыми формами псориаза — примерно у 1/4 пациентов, нуждающихся в системной терапии. Результаты крупных проспективных исследований подтвердили связь тяжелых форм псориаза с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии и общей смертности, при этом предполагается потенциальная роль общности патологических механизмов при псориазе и атеросклерозе [20—22].

У пациентов с псориазом уровень общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности значительно выше по сравнению с контрольной группой, однако взаимосвязь тяжести заболевания и липидного профиля прослеживается не всегда [23, 24].

Заслуживает внимания наличие метаболического синдрома как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность которого достаточно высока среди больных псориазом. Метаболический синдром характеризуется абдоминальным ожирением, гипертриглицеридемией и низким уровнем липопротеинов высокой плотности. Ожирение, являясь фактором риска развития псориаза, может способствовать реализации генетической предрасположенности [19]. Учитывая серьезные осложнения, связанные с метаболическими нарушениями, необходимо принимать во внимание наличие метаболического синдрома при длительной терапии больных псориазом [25].

У пациентов с псориазом часто наблюдается резистентность к инсулину и отмечается повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа, особенно у женщин [26]. Появление резистентности к инсулину вызывает дисфункцию клеток эндотелия, что способствует развитию атеросклероза и осложнений в виде инфаркта миокарда или инсульта.

Окончательно не решен вопрос об ассоциации псориаза с поражением почек. Вторичный амилоидоз почек при псориазической артропатии, IgA-нефропатия и лекарственно-индуцированные вторичные изменения почек на фоне приема метотрексата или циклоsporина

рина рассматриваются как сопутствующая патология при псориазе. Однако описаны случаи поражения почек у пациентов, длительно страдающих псориазом и получавших только наружную терапию, при этом у пациентов наблюдалась гипертония, протеинурия, гипоальбуминемия и дислипидемия [27]. При изучении причин смертности пациентов, страдающих псориазом, было обнаружено четырехкратное увеличение смертности в результате почечной патологии среди пациентов с тяжелой формой псориаза [28]. Вопреки мнению, что поражения почек при псориазе являются случайными, почечная патология может быть коморбидным состоянием псориаза и может рассматриваться как псориазическая нефропатия или псориазическая болезнь почек [29, 30].

Полиморбидность псориаза является важным фактором при выборе терапии, хотя для определения тактики ведения больных псориазом в первую очередь следует учитывать степень тяжести кожного процесса. Так, для лечения больных с ограниченными проявлениями псориаза обычно достаточно проведения только топической терапии, в то время как ведение пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза требует длительной и непрерывной системной терапии.

Существует мнение, что непрерывная эффективная системная терапия, в том числе биологическая терапия, может остановить «псориазический марш» путем воздействия на инсулинорезистентность и восстановление функционирования эндотелия [19].

Системное лечение при псориазе проводят с применением метотрексата, циклоспорина, ретиноидов и фототерапии, однако длительное использование этих средств и методов связано с риском развития тяжелых осложнений. Стандартная (небиологическая) терапия чаще направлена на купирование симптомов обострения заболевания и не позволяет осуществлять длительный контроль над псориазом.

Методы фототерапии (УФВ-терапия или ПУВА) не всегда являются оптимальными, поскольку длительное их применение повышает риск развития лимфо-пролиферативных процессов, плоскоклеточного рака и меланомы [31], а также преждевременного старения кожи. Применение методов фототерапии также ограничено вследствие необходимости посещения центров, оснащенных специализированным оборудованием, что снижает качество жизни больных псориазом или недоступно для жителей многих регионов РФ.

Долгосрочное использование традиционных методов системного лечения (метотрексат, циклоспорин, ацитретин) ограничено из-за потенциальной токсичности применяемых препаратов [31, 32]. Метотрексат вызывает токсическое поражение печени, подавление функции костного мозга, обладает тератогенными свойствами и угнетает сперматогенез. Долгосрочное применение циклоспорина может

приводить к нарушению функции почек, повышению артериального давления, развитию лимфомы и немеланомного рака кожи. Ацитретин обладает тератогенными свойствами, может способствовать развитию неблагоприятных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек, а также способствует развитию дислипидемии [33].

Таким образом, в терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза используются различные иммуносупрессивные средства, длительное применение которых связано с риском развития тяжелых осложнений, в то время как новейшие биологические препараты отличаются отсутствием вышеописанных осложнений и более всего соответствуют требованиям, предъявляемым к длительной непрерывной терапии тяжелых и среднетяжелых форм псориаза. В большинстве случаев они отличаются хорошей переносимостью, отсутствием гепато-, гемато- и нефротоксических побочных явлений, характерных для других современных методов системной терапии.

Создание новых лекарственных препаратов с применением генно-инженерных технологий явилось одним из наиболее перспективных современных достижений биотехнологии в области медицины. Положительные оценки соотношения пользы и риска продемонстрированы в первоначальных краткосрочных исследованиях этих препаратов [34—38] и были подтверждены необходимыми долгосрочными оценками безопасности относительно нежелательных явлений [39].

Биологические препараты представляют собой моноклональные антитела, применяемые с терапевтической целью. Эти препараты оказывают целенаправленное воздействие на патогенетически значимые факторы воспаления за счет высокой специфичности препаратов к определенным антигенным мишеням. С избирательным воздействием на ключевые звенья иммунопатогенеза заболевания связано быстрое начало терапевтического действия, высокая и продолжительная эффективность препаратов.

Биологическая терапия показана для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза и/или псориазического артрита у пациентов, которым показана системная терапия, особенно тем больным, у которых имеются противопоказания или непереносимость системной (небиологической) терапии, или в случаях, когда другие системные методы лечения, включая применение циклоспорина, ацитретина, метотрексата и ПУВА-терапии, оказались неэффективными или приводили к коротким ремиссиям.

Общими противопоказаниями к назначению биологической терапии являются серьезные инфекции в острой фазе (в том числе туберкулез), злокачественные новообразования и гиперчувствительность к действующему веществу используемого препарата.

В отечественной медицинской практике для лечения псориаза и/или псориатического артрита разрешены к медицинскому применению следующие биологические препараты: инфликсимаб (ремикейд), адалимумаб (хумира), этанерцепт (энбрел) и устекинумаб (стелара). Среди этих лекарственных средств следует особенно выделить устекинумаб, в противопоказаниях к назначению которого отсутствует сердечная недостаточность, что позволяет назначать его даже при наличии этой патологии.

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые обладают высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов (IL) человека IL-12 и IL-23. Препарат блокирует биологическую активность IL-12 и IL-23, предотвращая их связывание с рецептором IL-12R-β₁, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток, и прерывает передачу сигнала и секреции цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии псориатического процесса [40].

Устекинумаб показан для лечения пациентов старше 18 лет со среднетяжелыми и тяжелыми формами бляшечного псориаза, а также пациентов с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Применение препарата в виде подкожных инъекций в дозе 45 мг при массе тела пациента не более 100 кг и в дозе 90 мг при массе тела выше 100 кг, на 0-й, 4-й и затем на каждой 12 нед. приводит к 75% снижению исходного уровня PASI у 66,4—75,7% больных после 12 недель лечения и практически к абсолютной редукции показателя DLQI у 55—56%. Последние исследования показывают высокую эффективность устекинумаба и у больных псориатическим артритом. Серьезные побочные эффекты у больных, получавших устекинумаб, зарегистрированы у 1,4—1,6% по сравнению с 1,4% в группе плацебо. Нежелательные реакции в местах инъекций имели место у 1—2% больных, выработка антител к устекинумабу установлена лишь у 5% пациентов [41—43].

Устекинумаб характеризуется низким показателем антителообразования, что выгодно отличает его от других биологических препаратов, особенно химер-

ных (для инфликсимаба этот показатель составляет 5,4—43,6%) [44].

При изучении долгосрочной эффективности устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом на протяжении 5 лет исследования не сообщалось о случаях активного туберкулеза или особых инфекций (например, атипичных микобактериальных, системных грибковых или сальмонеллеза) [45]. В этом исследовании оценка клинического ответа на терапию показала, что приблизительно 80% пациентов с начальным ответом, получавших 45 или 90 мг препарата каждые 12 нед., сохранили ответ PASI 75 до 244-й недели. У остальных 20% пациентов с течением времени наблюдались колебания в клиническом ответе, отражающие естественное течение болезни [45].

Анализ данных, полученных в ходе исследований по выявлению влияния устекинумаба при псориазе на риск развития сердечно-сосудистых побочных эффектов как коморбидных состояний, показал, что частота стенокардии, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом, находившихся на лечении устекинумабом, не превышает таковую как в общей популяции, так и в контрольной группе больных псориазом, выгодно отличая этот препарат от других средств системной, в том числе биологической терапии [46].

Согласно результатам исследований, устекинумаб помимо улучшения состояния кожи и суставов значительно уменьшает симптомы тревоги и депрессии [47].

Таким образом, проведенные исследования долгосрочной эффективности устекинумаба подтвердили высокую эффективность и безопасность препарата даже с учетом полиморбидности псориаза. Длительное лечение устекинумабом не сопровождается риском накопления антител, что в практической деятельности имеет большое значение: за счет низкой иммуногенности со временем не происходит снижение терапевтической эффективности препарата, и, что особенно важно, терапию можно при необходимости прерывать, а затем возобновлять, что крайне нежелательно при лечении химерными биологическими препаратами. ■

Литература

- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (5): 496—509.
- Elder J.T. et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130, 1213—1226.
- Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007 Jul 21; 370(9583): 263—71.
- Мелехина Л.Е., Богданова С.В., Знаменская Л.Ф., Минеева А.А. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. *Вестн дерматол и венерол* 2012; 5.
- Pujola R.M., Puiq L., Daudén E. Mental health self-assessment in patients with moderate to severe psoriasis: an observational, multicenter study of 1164 patients in Spain (the VACAP Study). *Actas Dermosifiliogr.* 2013 Dec; 104(10): 897—903.
- Bouguéon K, Misery L. Depression and psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135: Suppl 4: S254—8.
- Mudigonda P., Mudigonda T., Feneran A.N., Alamdari H.S., Sandoval L., Feldman S.R. (October 2012). Interleukin-23 and interleukin-17: importance in pathogenesis and therapy of psoriasis. *Dermatol Online J* 18 (10): 1.
- Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444:860—7S.

9. Loo K.F., Yeung K.H., Ho K.M., Lo K.K. Cardiovascular comorbidities in psoriasis Hong Kong J. Dermatol. Venereol. (2010) 18, 72—81.
10. Ludwig R.J., Herzog C., Rostock A., Ochsendorf F.R., Zollner T.M., Thaci D. et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. Br J Dermatol 2007;156:271—6.
11. El-Mongy S., Fathy H., Abdelaziz A., Omran E., George S., Neseem N., et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009 Nov 2. [Epub ahead of print] online early assessed on 31st March 2010.
12. Balci D.D., Balci A., Karazincir S., Ucar E., Iyigun U., Yalcin F., et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:1—6.
13. Полотебнов А.Г. Дерматологические исследования. СПб, 1886—1887; Т. 1/2: С. 300—350.
14. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA 2006;296:1735—41.
15. Gelfand J.M., Dommasch E.D., Shin D.B., Azfar R.S., Kurd S.K., Wang X., et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. J Invest Dermatol 2009; 129:2411—8.
16. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26 Suppl 2: 3—11.
17. Papadavid E., Vlami K., Dalamaga M., Giatrakou S., Theodoropoulos K., Gyttopoulos S., Stavrianeas N., Papiris S., Rigopoulos D. Sleep apnea as a comorbidity in obese psoriasis patients: a cross-sectional study. Do psoriasis characteristics and metabolic parameters play a role? J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27: 820—826.
18. Dalamaga M., Papadavid E., Vlami K. Unmasking the Janus face of the association between psoriasis, metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2013; 17: 449—450.
19. Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity // Exp Dermatol. 2011, Apr; 20 (4): 303—307.
20. Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B., Gelfand J.M. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2006;55:829—35.
21. Cohen A.D., Weitzman D., Dreier J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. Acta Derm Venereol 2010;90:23—6.
22. Wakke M., Thio H.B., Prens E.P., Sijbrands E.J., Neumann H.A. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. Atherosclerosis 2007; 190: 1—9.
23. Dreier J., Weitzman D., Davidovici B., Shapiro J., Cohen A.D. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. Acta Derm Venereol 2008;88:561—5.
24. Mallbris L., Granath F., Hamsten A., Ståhle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 614—21.
25. Love T.J., Qureshi A.A., Karlson E.W. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the national health and nutrition examination survey, 2003—2006 // Arch Dermatol. 2011, Apr; 147 (4): 419—424.
26. Cheng J., Kuai D., Zhang L., Yang X., Qiu B. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. Arch Dermatol Res 2012; 304: 119—125.
27. Akoglu H., Dede F., Akoglu G., et al (2009) Membranoproliferative glomerulonephritis associated with psoriasis vulgaris. Ren Fail 31: 858—861.
28. Abuabara K., Azfar R.S., Shin D.B., Neimann A.L., Troxel A.B., Gelfand J.M. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. Br J Dermatol 2010; 163: 586—92.
29. Zadrzil J., Tichý T., Horák P., Nikorjaková I., Zíma P., Krejčí K., Strébl P. IgA nephropathy associated with psoriasis vulgaris: a contribution to the entity of 'psoriatic nephropathy'. J Nephrol. 2006 May-Jun; 19(3): 382—6.
30. Singh N.P., Prakash A., Kubba S., Ganguli A., Singh A.K., Sikdar S., et al. Psoriatic nephropathy—does an entity exist? Ren Fail 2005; 27: 123—7.
31. Archier E., Devaux S., Castela E., et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26 (Suppl. 3): 22—31.
32. Naldi L., Griffiths CEM. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. Br J Dermatol 2005; 152: 597—615.
33. Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2008; 58 (5): 826—50.
34. Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., et al.; for the Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med 2003; 349: 2014—22.5.
35. Gottlieb A.B., Evans R., Li S., et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 534—42.6.
36. Gordon K.B., Langley R.G., Leonardi C., et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 598—606.7.
37. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. et al.; for the CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007; 356: 580—92.8.
38. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., et al.; for the PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008; 371: 1665—74.
39. Abuabara K., Wan J., Troxel A.B., et al. Variation in dermatologist beliefs about the safety and effectiveness of treatments for moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 2013; 68: 262—9.
40. Gottlieb A., Narang K. Ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis: latest findings and clinical potential. Ther Adv Musculoskelet Dis 2013 Oct; 5(5): 277—285.
41. Kurzeja M., Rudnicka L., Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab. Am J Clin Dermatol 2011, Apr 1; 12 (2): 113—125.
42. Laws P.M., Warren R.B. Ustekinumab for the treatment of psoriasis. Expert Rev Clin Immunol 2011, Mar; 7 (2): 155—64.
43. Yeilding N., Szapary P., Brodmerkel C., et al. Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives. Ann N Y Acad Sci. 2011, Mar; 1222 (1): 30—39.
44. Hsu L., Snodgrass B.T., Armstrong A.W. Anti-drug Antibodies in Psoriasis: A Systematic Review. Br J Dermatol 2013 Oct 1.
45. Kimball AB1, Papp K.A., Wasfi Y., et al Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Dec; 27(12): 1535—45.
46. Reich K., Langley R.G., Lebwohl M., et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. Br J Dermatol 2011, Apr; 164 (4): 862—872.
47. Langley R.G., Feldman S.R., Han C., Schenkel B., Szapary P., Hsu M.C., Ortonne J.P., Gordon K.B., Kimball A.B. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial.

об авторах:

В.В. Чикин — к.м.н., и. о. зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Л.Ф. Знаменская — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.А. Минеева — м.н.с. отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

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

Диагностика лейшманиоза кожи

Д.В. Заславский, Е.М. Андриенко, И.Ю. Александрова, Е.Л. Матвеева, С.Е. Семенова,
М.Е. Зуев, А.А. Гайдук

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава
России
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Представлено наблюдение клинического случая кожного лейшманиоза у ребенка. Пациент находился несколько месяцев в эндемичном по лейшманиозу районе — Таджикистане. Данный случай представляет клинический интерес для верификации не эндемичной в России инфекции.

Ключевые слова: **лейшманиоз, дети, диагностика.**

Контактная информация: venerology@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 89—93.

Cutaneous leishmaniasis

D.V. Zaslavsky, Ye.M. Andriyenko, I.Y. Aleksandrova, Ye.L. Matveyeva, S.Ye. Semyonova,
M.E. Zuyev, A.A. Gaiduk

St. Petersburg State Pediatric Medical University (State Budgetary Educational Institution for Higher Professional education), Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Litovskaya str., 2, St. Petersburg, 194100, Russia

The article presents a case study of cutaneous leishmaniasis in a child. The patient stayed for several months in a leishmaniasis endemic area — in Tajikistan. This case is interesting from the point of view of verification of the infection that is not endemic in Russia.

Key words: **leishmaniasis, children, diagnostics.**

Corresponding author: venerology@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 89—93.

■ Лейшманиоз кожи (пендинская язва, кожный лейшманиоз Старого Света — болезнь Боровского, кожный лейшманиоз Нового Света, шанкр Сахары, бутон Бискры, восточная язва, углевик, годовик, сартская болезнь, ашхабадская язва) — эндемичная трансмиссивная болезнь, свойственная странам с жарким и теплым климатом, проявляющаяся преимущественно поражением кожи [1].

Болезнь вызывается простейшими рода *Leishmania*. Переносчик возбудителя — москиты семейства *Psychodidae*, основной путь заражения — через укусы москитов. Согласно учению о природной очаговости болезней, разработанному академиком Е.Н. Павловским, природным источником заражения кожным лейшманиозом людей являются грызуны песчанки [2]. Заражение человека происходит во время его пребывания в местности с природными лейшманиозными очагами в летний период. Источником заражения кожным лейшманиозом городского типа является больной человек.

Выделяют четыре основные клинические формы заболевания — кожный лейшманиоз, кожно-слизистый лейшманиоз, диффузный кожный лейшманиоз и висцеральный лейшманиоз [3]. Кожный лейшманиоз является благоприятной формой и составляет 50—75% всех случаев заболевания [4].

Кожный лейшманиоз разделяется на две группы: кожный лейшманиоз Старого Света (Средиземноморский регион, Азия, Ближний Восток, Африка) и кожный лейшманиоз Нового Света (Центральная и Южная Америка). В настоящее время происходит перераспределение географической распространенности заболевания, которое вызвано миграцией населения, потеплением климата и, как следствие, увеличением популяции москитов [4]. Лейшманиоз является эндемичным заболеванием в 88 странах: 67 — в Старом Свете и 21 — в Новом Свете [5]. Количество инфицированных лейшманиозом составляет около 350 млн человек. Ежегодное увеличение числа заболевших — около 400 тыс. случаев в год [6].

Первое достоверное описание кожного лейшманиоза сделал в 1745 г. английский врач Россок, обнаруживший его у жителей Сирии. В середине XIX века в период колонизации стран Азии, Африки, Ближнего Востока среди военных европейцев заболеваемость кожным лейшманиозом приняла массовый характер, что вызвало повышенное внимание к его изучению. Знакомство русских врачей с кожным лейшманиозом связано с присоединением среднеазиатских территорий. В 1889 г. ординатору Ташкентского военного госпиталя П.Ф. Боровскому удалось обнаружить и описать возбудителя болезни, которого автор отнес к простейшим. В 1899 г. английский врач лейтенант-генерал Sir William Boog Leishman в мазках из селезенки больного, умершего от тропической болезни каля-азар, обнаружил возбудителя болезни, а в 1903 г.

одновременно с ирландским врачом-бактериологом Charles Donovan описал этих паразитов [1].

Обычно продолжительность заболевания составляет около года (острая форма кожного лейшманиоза), реже — более года (хроническая форма).

В 1940 г. П.В. Кожевников и Н.И. Латышев выделили две формы кожного лейшманиоза: поздноизъязвляющийся и остронекротизирующий [7].

Антропонозный кожный лейшманиоз (городской, поздноизъязвляющийся) преимущественно распространен в Средиземноморье, Ближнем и Среднем Востоке, западной части полуострова Индостан. Инкубационный период — от 3 до 9 мес. На месте укуса москита появляется узелок размером с горошину, через 3—5 мес. на нем появляется плотная корочка, покрывающая эрозию, а через 2—8 мес. эрозия трансформируется в поверхностную язву неправильной формы с выраженным инфильтратом в основании. Разрешившийся инфильтрат оставляет после себя выраженный рубец — «печать Каина». Заболевание длится около года («годовик»).

Зоонозный кожный лейшманиоз (сельский, остронекротизирующий) распространен в сельских оазисах пустынных и полупустынных районов Ближнего Востока, Средней Азии, Индии, Африки. Высыпания чаще располагаются на открытых участках кожи: лицо, шея, руки, ноги. В области укуса москита через 2—4 нед. появляется фурункулообразный инфильтрат, изъязвляющийся через 1—2 нед. Образуется глубокая болезненная язва с гнойным отделяемым. Через 2—3 мес. она начинает очищаться от некротических масс. При разрешении также формируется глубокий рубец. Заболевание осложняется лимфангоитом и лимфаденитом. Зоонозный вариант встречается чаще [4].

Описание случая

Первое обращение к дерматологу в апреле 2013 г. с жалобами на высыпание в области лица. Больна около 10 мес. Заболевание началось с появления узелка, который через 3 мес. покрылся корочкой. До этого неоднократно обращалась к дерматологам различных медицинских учреждений, назначенная наружная терапия оказалась неэффективной.

Родилась и проживает в Санкт-Петербурге. Ребенок от второй беременности. Роды в срок. Находилась на грудном вскармливании до 11 мес. жизни. В семье двое детей. Наследственность неотягощена. Питание регулярное, аппетит плохой. Перенесенные заболевания: ОРВИ — не более двух случаев в год. Аллергические реакции на пищевые продукты, домашнюю пыль и пыльцу растений отсутствуют. Профилактические прививки сделаны соответственно возрастным нормам.

В период с января до мая 2012 г. находилась у родственников в Таджикистане.

Данные объективного осмотра. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Контактна. Телосложение пропорциональное. Физическое развитие гармоничное. Температура тела 36,6 °С. Рубцы отсутствуют, видимых опухолей нет. Видимые слизистые розовые, влажные. Высыпания на слизистых оболочках отсутствуют. Зрачковые и сухожильные рефлексы сохранены, одинаковы с обеих сторон. Патологические рефлексы и тремор конечностей отсутствуют. Мышечный тонус сохранен. Носовое дыхание свободное, выделений из носа нет. Грудная клетка симметрична. Дыхательные движения симметричны. Дыхание ритмичное. Перкуторный звук ясный легочный над всеми полями. Дыхание везикулярное. АД 120/80 мм рт. ст. Язык влажный. Живот не увеличен, симметричен, пальпация безболезненна. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Точки желчного пузыря, поджелудочной железы безболезненны. Тонус отделов толстой кишки не изменен, пальпация безболезненна. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания по пояснице отрицательный. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, мягкоэластичной консистенции. Патологические пульсации отсутствуют.

Кожа смуглая. Дермографизм розовый. Эластичность кожи обычная. Кожная чувствительность сохранена. Зон кожной гиперестезии нет. Волосы блестящие, густые. Ногтевые пластины не изменены. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, равномерно распределена, тургор сохранен. Подчелюстные лимфатические узлы при пальпации округлые, мягкие, эластичные, подвижные, гладкие, безболезненные, величиной меньше чечевичцы, не спаяны между собой и с окружающими тканями. Выраженный регионарный лимфаденит и лимфангоит в виде симптома «четок». Другие периферические лимфатические узлы не пальпируются. Кожа над пальпируемыми лимфоузлами без изменений.

Кожный процесс представлен язвами размером 1—4 см, покрытыми слоистыми корками серого цвета с выраженными инфильтратами в основании. Вокруг язвы зона гиперемии. Пальпация инфильтратов безболезненна. При снятии корки видны кратерообразные язвы глубиной до 4 мм с обрывистыми краями, окруженные валикообразным инфильтратом, дно розового цвета, зернистое (рис. 1)

На основании жалоб, данных физикального осмотра, анамнеза заболевания (в том числе сведений о пребывании ребенка в эндемичном по лейшманиозу районе) был заподозрен кожный лейшманиоз. Также была проведена дифференциальная диагностика со стрептококковым импетиго, фурункулом, вульгарной эктимой, споротрихозом, дерматофитией лица, атипичным микобактериозом, кератоакантомой. Бугорковый лейшманиоз кожи необходимо отличать от туберкулезной волчанки, бугоркового

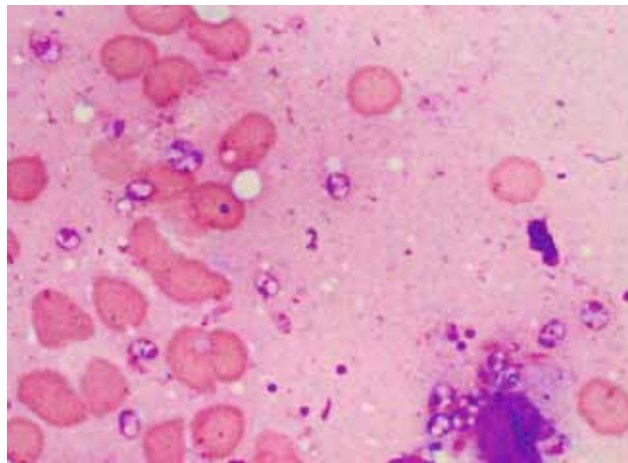


Рис. 1. Кожный лейшманиоз. Язвы 1—4 см, покрытые слоистыми корками серого цвета с выраженными инфильтратами в основании. Вокруг язвы зона гиперемии

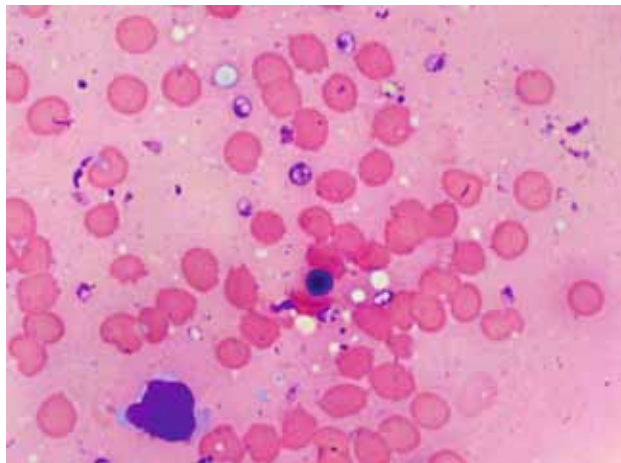
сифилида, мелкоузелкового саркоидоза, туберкулезного типа лепры.

Стрептококковое импетиго характеризуется слоистой корочкой без инфильтрата в основании, после вскрытия корочки обнажается поверхностная эрозия, покрытая серозно-гнойным налетом. Для фурункула характерна отечность, болезненность инфильтрата, чаще всего сопровождающаяся лимфангиитом, лимфаденитом. При вскрытии корочки виден некротический стержень, отделяемое гноевое. При вульгарной эктиме зона гиперемии вокруг очага синюшно-красного цвета. Корка бурого цвета, после удаления которой обнажается глубокая язва округлой формы, с крутыми краями, покрытая гнойными и некротическими массами [8]. Язва при споротрихозе окружена розово-лиловым ободком гиперемии, на плотном основании, с неровными подрывными краями, отмечается лимфангит, лимфаденит [3].

Для подтверждения диагноза кожного лейшманиоза после удаления корки были взяты мазки-отпечатки с краев язвы. При окраске исследуемого материала по Романовскому — Гимзе обнаружены внеклеточные и внутриклеточные лейшмании, именуемые «амастиготами» (рис. 2а, б). Известно, что для диагностики лейшманиоза могут быть использованы другие методы: полимеразная цепная реакция, посев на среде 3N-агар (Novy-Nial-Nicol), биопсия. Методы серологической диагностики при кожном лейшманиозе ненадежны. В данном случае, учиты-



а



б

Рис. 2.

Мазки-отпечатки из края язвы. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение $\times 900$ с иммерсией. а — На фоне эритроцитов выявляются клетки округлой, овальной формы с голубой протоплазмой имеющие внутри- и внеклеточными структуры и красное ядро. В протоплазме обнаруживается палочковидный кинетопласт; в — Лейшмании представлены в виде округлых тел, диаметром 3—5 мкм; цитоплазма окрашена в голубой свет, ядро в красно-фиолетовый. На отдельных тельцах выявляется кинетопласт округлой формы с более интенсивной окраской, чем ядро. В нижней части препарата среди эритроцитарной массы располагается макрофаг темно-фиолетового цвета

вая положительные результаты микроскопии, они не проводились.

Пациентке был поставлен диагноз: кожный лейшманиоз. Антропоонозная форма.

Рассматривался вопрос о назначении противопаразитарной терапии. Однако родители пациентки категорически отказались от лечения в Санкт-Петербурге и выбрали для лечения Таджикистан.

Обсуждение и выводы

Описанный случай кожного лейшманиоза нехарактерен для Северо-Западного региона. В Российской Федерации в основном наблюдаются завозные случаи. Так, за последние годы описаны случаи инфекции из Узбекистана, Иордании, Туниса и других эндемичных районов [9—12]. При этом наблюдаются как кожные, так и висцеральные формы [13—16]. Сложность диагностики лейшманиоза связана с отсутствием патогномичной картины. Необходим дифференциальный диагностический поиск и тщательный сбор анамнеза пациента.

Диагноз кожного лейшманиоза выставляется при наличии одного или нескольких из следующих критериев: наличие более трех очагов; один очаг более 4 см.; очаги в функционально и косметически проблемных зонах (лицо, кисти рук, участки перехода кожи в слизистую оболочку); лимфангит или лимфаденит; появление сателлитных очагов; устойчивые к терапии очаги [17, 18].

Представленный клинический случай с язвами на щеке и в области носогубной складки отражает спорадический случай кожного лейшманиоза антропоонозной формы в неэндемичном районе проживания больного. Данный случай регистрации тропического заболевания является результатом активной миграции населения.

К сожалению, в Российской Федерации отсутствует должная настороженность врачей в отношении привозных инфекций. Однако миграция населения, активизировавшаяся в последние годы, диктует необходимость обязательного учета возможности лейшманиозной инфекции при дифференциальной диагностике дерматологического пациента. ■

Литература

1. Skripkin Ju.K. Kozhnye i venericheskie bolezni. Rukovodstvo dlja vrachej: in 4 v. Edited by Skripkina Yu.K. M: Medicina 1995; 1: 422—4. [Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей: в 4 т. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М: Медицина 1995; (1): 422—454.]
2. Latshev N.I., Krjukova A.P. The role of a great gerbil in keeping the virus of cutaneous leishmaniasis during interepidemic period. Report of USSR Academy of Sciences 1941; XXX (1): 90—92. [Латышев Н.И., Крюкова А.П. Роль большой песчанки в хранении вируса кожного лейшманиоза в течение межэпидемического периода. Доклад Академии наук СССР 1941; XXX (1): 90—92.]
3. Ficpatrik T., Dzhonson R., Vulf K., Polano M., Sjurmond D. Dermatologija. Guidebook. 3-edition. M: Praktika 1999. [Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник. 3-издание. М: Практика 1999.]
4. Rodionov A.N. Dermatokosmetologija. Defeat skin and mucous membranes. Diagnosis, treatment and prevention. SPb: Nauka i Tehnika 2011. [Родионов А.Н. Дерматокосметология. Поражение кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика. СПб: Наука и Техника 2011.]
5. Blum G., Desjeux P., Schwarz E. et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 158—66.
6. Hengg U.R., Marini A. Cutaneous leishmaniasis. Hautarzt 2008; 59: 627—32.
7. Kozhevnikov P.V. Problems of cutaneous leishmaniasis. Ashhabad; 1941. [Кожвицкий П.В. Проблемы кожного лейшманиоза. Ашхабад, 1941.]
8. Berenbejn B.A., Studnicin A.A. et al. Edited by Berenbejn B.A., Studnicina A.A. Differential'naja diagnostika kozhnyh boleznej. Rukovodstvo dlja vrachej. 2-edition, revised supplemented. M: Medicina 1989. [Беренбейн Б.А., Студницин А.А. и др. Под ред. Беренбейна Б.А., Студницина А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. 2-е изд., переработанное и дополненное. М: Медицина 1989.]
9. Revnova M.O., Babachenko I.V. Leishmaniasis in a child 1 year and 8 months. Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2001; 2: 90—99. [Ревнова М.О., Бабаченко И.В. Лейшманиоз у ребенка 1 года 8 мес. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2001; (2) 90—99.]
10. Gobec A.A., Bahtinova A.V., Piven G.V., Sinelnikova L.M., Akimova G.P., Starikova L.Yu., Chulkova I.N. An imported case of visceral leishmaniasis in a child in central Russia. Detskie infekcii 2009; 8: (2) 69—70. [Гобец А.А., Бахтинова А.В., Пивень Г.В., Синельникова Л.М., Акимова Г.П., Старикова Л.Ю., Чулкова И.Н. Случай завозного висцерального лейшманиоза у ребенка в средней полосе России. Детские инфекции 2009; 8: (2) 69—70.]
11. Aleksandrova O.K., Lebedev V.V., Lyzhina A.S., Thakushinova N.H., Dubova L.V. Mediterranean and Central Asian Leishmaniasis in a patient 17 years old. Detskie infekcii 2008; 7: (3) 68—71. [Александрова О.К., Лебедев В.В., Лыжина А.С., Тхакушинова Н.Х., Дубова Л.В. Средиземноморско-Среднеазиатский лейшманиоз у пациента 17 лет. Детские инфекции 2008; 7: (3) 68—71.]
12. Gostroverhova I.P. Leishmaniasis of skin. Rossi Zhurn Kozhn i Venerich Boleznei 2010; 3: 45—47. [Гостроверхова И.П. Лейшманиоз кожи. Росс журн кожн и венерич болезней 2010; 3: 45—47.]
13. Lazarev V.V., Albegova B.Z., V.G., Gussoeva I.G. The case of visceral leishmaniasis in a child living in North Ossetia. Medicinskij vestnik Juga Rossii 2010; 2: 77—79. [Лазарев В.В., Албегова Б.З., В.Г., Гуссоева И.Г. Случай висцерального лейшманиоза у ребенка, проживающего в Северной Осетии. Медицинский вестник Юга России 2010; (2): 77—79.]
14. Krivosheina E.L., Kulikova T.I. Visceral leishmaniasis in a child 2 years old. Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2001; 2: 92—93 [Кривошеина Е.Л., Куликова Т.И. Висцеральный лейшманиоз у ребенка 2 лет. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2001; (2): 92—93.]
15. Bogadelnikov I.V., Vjalceva Ju.V., Karimov I.Z., Degtareva A.A., Mazinova E.R., Djadjura E.N., Los'-Jacenko N.G. Leishmaniasis — a surprise from the East. Zdorove rebenka 2012; 3: 107—109. [Богадельников И.В., Вьяльцева Ю.В., Каримов И.З., Дегтярева А.А., Мазина Э.Р., Дядюра Е.Н., Лосьяченко Н.Г. Лейшманиоз — сюрприз с Востока. Здоровье ребенка 2012; 3: 107—109.]
16. Bronshtejn A.M., Malyshev N.A., Davydova I.V., Sergiev V.P., Kochergin N.G. Surveillance of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Moscow tourists visited Tunisia, and their successful treatment with ketoconazole. Rossi Zhurn Kozhn i Venerich Boleznei 2005; 6: 30—33. [Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Давыдова И.В., Сергиев В.П., Кочергин Н.Г. Наблюдения зоонозного кожного лейшманиоза у московских туристов, посетивших Тунис, и их успешной терапии кетоконазолом. Росс журн кожн и венерич болезней 2005; (6): 30—33.]
17. Hoger P. Kinderdermatologie 2013; 404—405.
18. Paller A.S., Mancini A.J. Hurwitz Clinical Pediatric dermatology 2011; 346—347.

об авторах:

Д.В. Заславский — д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ
 Е.М. Андриенко — врач-дерматовенеролог КДЦ СПбГПМУ
 И.Ю. Александрова — врач-дерматовенеролог КДЦ СПбГПМУ
 Е.Л. Матвеева — врач-лаборант КДЦ СПбГПМУ
 С.Е. Семенова — врач-лаборант КДЦ СПбГПМУ
 М.Е. Зуев — хирург КДЦ СПбГПМУ
 А.А. Гайдук — к.м.н., главный врач КДЦ СПбГПМУ

Ретикулярный эритематозный муциноз

О.В. Антонова, П.Н. Трофимов, И.Э. Белоусова, А.В. Самцов

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 2

Представлены современные данные, касающиеся клинической картины, патоморфологических особенностей и вариантов лечения ретикулярного эритематозного муциноза. Высказана точка зрения на тождественность таких нозологических форм, как ретикулярный эритематозный муциноз, опухолевидная красная волчанка и лимфоцитарная инфильтрация Джесснера — Канофа.

Ключевые слова: **ретикулярный эритематозный муциноз, муцин.**

Контактная информация: lecja@bk.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 94—97.

Reticular erythematous mucinosis

O.V. Antonova, P.N. Trofimov, I.E. Belousova, A.V. Samtsov

Military Medical Academy named after S.M.Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva Str. 2 St. Petersburg, 194044, Russia

This article presents modern data related to the clinical picture, pathologic features and treatment options of reticular erythematous mucinosis (REM). There is an opinion that REM, lupus erythematosus tumidus and Jessner-Kanof lymphocytic infiltration of the skin are similar nosological forms.

Key words: **reticular erythematous mucinosis, mucin.**

Corresponding author: lecja@bk.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 94—97.

■ Ретикулярный эритематозный муциноз (РЭМ) — редкое заболевание, поражающее преимущественно женщин среднего возраста и характеризующееся возникновением эритематозных пятен, узелков и бляшек, располагающихся в сетчатом порядке. В 1974 г. G. Steigleder и соавт. впервые описали РЭМ [1]. Причины развития РЭМ остаются неизвестными, нозологическая принадлежность заболевания до сих пор не определена: одни авторы считают его разновидностью первичного муциноза кожи, другие — формой красной волчанки [2]. Малочисленные научные публикации, посвященные РЭМ, описывают лишь единичные случаи или небольшие группы больных [2, 3].

В связи с редкостью данного заболевания и отсутствием в отечественной литературе работ, описывающих РЭМ, приводим наши наблюдения.

Пациентка В., 39 лет, обратилась в клинику кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в декабре 2012 г. с жалобами на высыпания в области груди, не сопровождающиеся субъективными ощущениями. Больна в течение 2 лет. Периодически отмечала самопроизвольное разрешение высыпаний. Самостоятельно применяла крем «Дермовейт» с непродолжительным положительным эффектом.

При осмотре поражение кожи носит ограниченный характер с локализацией в области груди, где на фоне видимо неизменной кожи видны отечные пятна и папулы красного цвета (рис. 1).

Больной была выполнена диагностическая биопсия. При гистологическом исследовании под умеренно атрофированным эпидермисом в верхней половине дермы обнаруживались расширенные сосуды, окруженные плотными «муфтообразными» лимфоцитарными инфильтратами. Между коллагеновыми волокнами в сосочковой части дермы и верхних отделах сетчатой части дермы располагались отложения муцина.

На основании данных анамнеза, клинической картины и гистологического исследования был установлен окончательный диагноз: РЭМ.

Больной была назначена наружная терапия топическими ингибиторами кальциневрина — крем «Элидел» 1%. Достигнута полная ремиссия.

Пациентка Б., 37 лет, обратилась в клинику кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в феврале 2013 г. с жалобами на распространенные высыпания, не сопровождающиеся субъективными ощущениями. Больна в течение 8 лет. Самостоятельно не лечилась. Неоднократно обращалась к дерматологам по месту жительства — диагноз установлен не был.

При осмотре на коже груди, живота и верхней части спины видны участки сетчатой эритемы, уртикарноподобные бляшки и папулы красного цвета (рис. 2а, б).

Пациентке была выполнена диагностическая биопсия. При гистологическом исследовании в верхней и



Рис. 1. РЭМ. Отечные пятна и папулы красного цвета



а



б

Рис. 2. РЭМ. Участки сетчатой эритемы, уртикарноподобные бляшки и папулы красного цвета на коже груди (а) и верхней части спины (б)

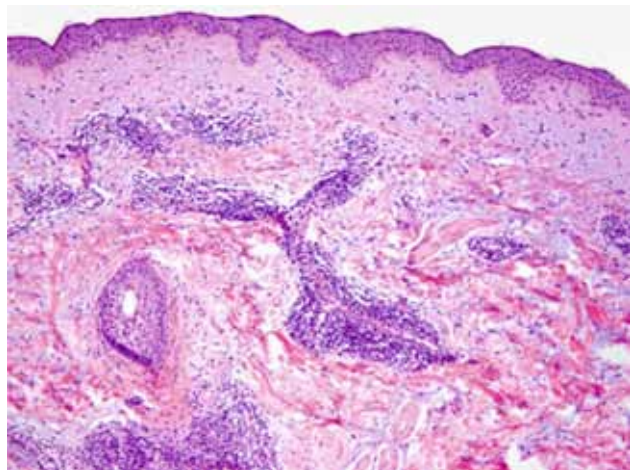


Рис. 3.

РЭМ. Гистологический препарат. Эпидермис не изменен. В верхней и средней частях дермы обнаруживаются значительные отложения муцина между коллагеновыми волокнами и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью тучных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

средней частях дермы обнаруживались значительные отложения муцина между коллагеновыми волокнами и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью тучных клеток. Эпидермис не изменен (рис. 3).

На основании данных клинической картины и гистологического исследования был установлен окончательный диагноз: РЭМ.

По поводу РЭМ больная получала лечение: гидроксихлорохина сульфат 200 мг; наружная терапия с применением топических ингибиторов кальциневрина (крем «Элидел» 1%). На фоне терапии достигнута полная ремиссия.

Обсуждение

В настоящее время не существует единого понимания этиологии и патогенеза ретикулярного эритематозного муциноза. РЭМ чаще встречается у женщин среднего возраста [2]. Клиническая картина заболевания представлена пятнами, папулами и бляшками красного цвета, с незначительной инфильтрацией, располагающимися на коже в виде колец, полициклических или сетчатых фигур. Высыпания локализуются в центральной части спины, груди и верхних отделах живота, могут сопровождаться зудом [2, 3]. Роль инсоляции в развитии заболевания не определена, описаны случаи как улучшения, так и обострения течения

заболевания под воздействием УФ-облучения [2]. Найдены ассоциации РЭМ с эндокринными нарушениями, в частности с дисфункцией щитовидной железы, злокачественными новообразованиями [3].

Гистологическая картина РЭМ характеризуется изменениями в дерме: вокруг кровеносных сосудов в верхней и средней частях дермы образуются умеренной плотности лимфоцитарные инфильтраты с единичными мастоцитами и гистиоцитами. Часто инфильтраты располагаются вокруг эккринных желез и перифолликулярно. Характерным патоморфологическим признаком РЭМ является отложение муцина в верхней и средней частях дермы. Депозиты муцина более заметны вокруг придатков кожи и клеточных инфильтратов. Может обнаруживаться фрагментация эластических волокон. Эпидермис обычно неизменен, возможен незначительный спонгиоз [4].

При исследовании кожи методом прямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) у 27% больных ретикулярным эритематозным муцинозом выявляется отложение иммуноглобулинов M(IgM) вдоль базальной мембраны. Однако необходимо учитывать, что при исследовании кожи здоровых людей, подвергшейся инсоляции, доля положительных результатов РИФ имеет схожие величины [2]. Положительные серологические реакции (ANA) встречаются редко [2, 4].

Проанализировав литературу и учитывая полученный опыт авторов, можно сказать, что первая линия терапии включает в себя пероральный прием гидроксихлорохина, хлорохина. Альтернативными методами лечения можно считать наружную терапию топическими стероидами, топическими ингибиторами кальциневрина. Также описано успешное применение UVA1-фототерапии [6].

В обоих представленных случаях отмечалась характерная для РЭМ клиническая картина, данные гистологического исследования позволили окончательно верифицировать диагноз. У обеих больных на фоне терапии была достигнута ремиссия заболевания.

Существует ряд состояний, гистологическая и клиническая картина при которых весьма похожа на таковую при РЭМ. К ним относят лимфоцитарную инфильтрацию Джесснера — Канофа и опухолевидную красную волчанку (КВ). На сегодняшний день нет убедительных данных о единстве или различии этих дерматозов и общепринятого мнения об их нозологической принадлежности. Трудности в дифференциальной диагностике опухолевидной КВ, лимфоцитарной инфильтрации Джесснера — Канофа и РЭМ заключаются в отсутствии специфических диагностических критериев, характерных для каждого из этих заболеваний. Диагноз устанавливается только на основании клинических и патоморфологических данных. Схожая клиническая картина (уртикарноподобные бляшки и папулы, которые часто располагаются на открытых участках кожи), отсутствие серологических из-

менений, гистологическая картина (периваскулярные и перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты с отложением муцина в дерме), эффективное применение гидроксихлорохина, хлорохина подтверждает факт общности этих заболеваний [2]. Ряд авторов

относят РЭМ к первичной форме кожных муцинозов. Мы разделяем точку зрения других авторов, которые придерживаются мнения, что РЭМ, лимфоцитарная инфильтрация Джесснера — Канофа и опухолевидная КВ представляют собой одно и то же состояние [5]. ■

Литература

1. Steigleder G.K., Gartmann H., Linker U. REM syndrome: reticular erythematous mucinosis (round-cell erythematosis), an ewentity? *Br J Dermatol* 1974; 91 (2): 191—199.
2. Rongioletti F., Merlo V., Riva S. et al. Reticular erythematous mucinosis: are view of patients characteristics, associated conditions, therapy and outcome in 25 cases. *British Journal of Dermatology* 2013; 169 (6): 1207—1211.
3. Kreuter A., Scola N., Tigges C. et al. Clinical features and efficacy of antimalarial treatment for reticular erythematous mucinosis: a case series of 11 patients. *Arch Dermatol* 2011; (147): 710—715.
4. Braddock S.W., Kay H.D., Maennle D. et al. Clinical and immunologic studies in reticular erythematous mucinosis and Jessner's lymphocytic infiltrate of skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1993; 28: 691—695.
5. Kozlovskaya V.V., Tikhonovskaya I.V., Kozlovsky V.I. Peculiarities of clinical picture and differential diagnostics of tumor-like lupus erythematosus. *Klin med* 2013; 4: 65—69. [Козловская В.В., Тихоновская И.В., Козловский В.И. Особенности клиники и дифференциального диагноза опухолевидной волчанки. *Клин мед* 2013; (4): 65—69.]
6. Amherd-Hoekstra A., Kerl K., French L.E. et al. Reticular Erythematous Mucinosis in an atypical pattern distribution responds to UVA1 phototherapy 2014; 28 (5): 672—673.

об авторах: ▶

О.В. Антонова — клинический ординатор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

П.Н. Трофимов — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

И.Э. Белоусова — доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

А.В. Самцов — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Опыт применения азелаиновой кислоты в терапии больных акне

А.В. Стаценко, Ю.Г. Горбунов, В.Р. Хайрутдинов, Н.Е. Шестопалов, О.В. Антонова

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 2

Лечение акне является одной из актуальных проблем современной дерматологии.

Цель исследования. Изучение клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата Азелик (15% гель азелаиновой кислоты) в терапии больных папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести.

Материал и методы. Открытое сравнительное исследование продолжительностью 8 недель, в котором приняли участие 75 пациентов. Для оценки безопасности и эффективности проводимой терапии выполняли клинические и биохимические исследования крови и мочи, оценку дерматологического статуса, измерение pH, сальности и влажности кожи лица и анализ ДИКЖ.

Результаты. У 82% больных, получающих гель Азелик, отмечено клиническое выздоровление или значительное улучшение.

Выводы. Результаты проведенного исследования указывают на высокий уровень безопасности и хорошую переносимость геля Азелик, а полученные клинические результаты показали его терапевтическую эффективность в лечении папуло-пустулезной формы акне легкой и средне-тяжелой степени.

Ключевые слова: **папуло-пустулезные акне, топическая терапия, азелаиновая кислота, гель Азелик.**

Контактная информация: statsenco-a@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 98—103.

Experience use of azelaic acid in patients with acne

A.V. Statsenco, U.G. Gorbunov, V.R. Khairutdinov, N.E. Shestopalov, O.V. Antonova

Military Medical Academy named after S.M.Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva Str. 2 St. Petersburg, 194044, Russia

Treatment of acne is one of the important problems of modern dermatology.

The goal of the research. The study of clinical efficacy and safety of the 15% azelaic acid in the form of Azelik-gel in the treatment of patients with papulo-pustular acne, mild to moderate in severity.

Material and methods. Open comparative study of 8 weeks, which was attended by 75 patients. To assess the safety and efficacy of the therapy was performed clinical and biochemical blood and urine tests, evaluation of dermatological status, measurement of pH, moisture and oiliness of skin and analysis of DLQI.

Results. 82% of patients receiving the Azelik-gel, marked clinical improvement or significant improvement.

Conclusions. The results of the study indicate a high level of safety and tolerability of the Azelik-gel and obtained clinical results have shown its therapeutic efficacy in the treatment of papulo-pustular acne mild to moderate in severity.

Key words: **papules, pustular acne, topical therapy, azelaic acid, gel Azelik.**

Corresponding author: statsenco-a@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 98—103.

■ Акне (*acne vulgaris*) — один из наиболее распространенных дерматозов, встречающийся у 80—90% подростков. В связи с тем, что при акне поражаются преимущественно открытые участки кожи, это заболевание, являясь постоянным стрессовым фактором, приносит пациентам эстетический дискомфорт и ограничивает их во многих сферах жизнедеятельности [1]. Известно, что в сложном механизме развития акне главная роль принадлежит увеличению продукции кожного сала, дисбалансу липидов секрета сальных желез, фолликулярному гиперкератозу, обтурации протоков сальных желез, колонизации бактерий *P. acnes* и формированию воспалительных изменений в области сально-волосяного фолликула [2]. Лечение акне является одной из актуальных проблем современной дерматологии. При выборе тактики терапии учитывают степень тяжести заболевания. При легкой и средне-тяжелой формах акне используется преимущественно наружное лечение, включающее препараты с противомикробным действием (антибиотики, бензоилпероксид) и ретиноиды, при тяжелой форме — сочетание наружной и системной терапии (изотретиноин, антибиотики, гормональные препараты) [3, 4]. Следует отметить, что существующие методы лечения акне имеют ряд недостатков. Для достижения клинического эффекта антибактериальной терапии требуются продолжительные (до нескольких месяцев) курсы лечения, часто формируется резистентность микрофлоры. Применение топических и системных ретиноидов может сопровождаться развитием ряда побочных эффектов (раздражение и сухость кожи, фотосенсибилизация).

Хорошо зарекомендовали себя и показали высокую эффективность в терапии акне препараты, содержащие азелаиновую кислоту [5]. Азелаиновая кислота представляет насыщенную C_9 -дикарбоновую кислоту природного происхождения (содержится в злаковых, мясе, может в незначительных количествах синтезироваться эндогенно). Гель для наружного применения Азелик® (15% азелаиновая кислота) — препарат безрецептурного отпуска для лечения акне и розацеа. Особенности азелаиновой кислоты в том, что она воздействует на основные звенья развития акне, оказывая следующие терапевтические эффекты [6, 7]:

- противовоспалительное действие — уменьшает метаболизм нейтрофилов и снижает выработку ими свободно-радикальных форм кислорода, подавляет высвобождение воспалительных цитокинов;
- устраняет гиперкератоз в области устья протоков сальных желез;
- уменьшает избыточную толщину эпидермиса, приводит к нормализации процесса дифференцировки клеток эпидермиса;
- обладает бактериостатическим действием в отношении *P. acnes* и *Staphylococcus epidermidis*. Азелаиновая кислота эффективна при длительном при-

менении, не отмечено формирования резистентности микроорганизмов к этому препарату;

- антитирозиновая активность — ингибирует тирозиназу — ключевой фермент меланогенеза, угнетает активность меланоцитов, в связи с чем может использоваться для лечения поствоспалительной гиперпигментации.

Кроме того, в литературе последних лет приводятся данные о противогрибковом действии азелаиновой кислоты в концентрации 1%. Показано, что *in vitro* азелаиновая кислота подавляет рост грибов *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans*, штаммов *Staphylococcus aureus*, резистентных к антибиотикам. Ввиду того что данная кислота тропна к коже, нетоксична, не обладает мутагенными свойствами, беременность и период лактации не являются противопоказанием для ее наружного применения. Входящий в состав геля Азелик сквалан восстанавливает барьерные свойства кожи и улучшает переносимость препарата. Сквалан является высококачественным эмоментом, не обладающим комедогенными свойствами. Микрокапли сквалана заполняют пространства между чешуйками рогового слоя эпидермиса, устраняют чувство стянутости, смягчают и глубоко увлажняют кожу [8, 9].

Таким образом, азелаиновая кислота (Азелик) может быть эффективна в лечении больных вульгарными акне.

Целью данного исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата Азелик (15% гель азелаиновой кислоты) в терапии больных папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести.

Материал и методы

Дизайн исследования — открытое сравнительное исследование продолжительностью 8 недель, в котором приняли участие 75 больных папуло-пустулезными акне легкой и средней степени тяжести. Все пациенты были разделены на две группы — 50 и 25 человек, соответствующие друг другу по показателям степени тяжести заболевания, полу и возрасту. Пациенты в I группе применяли гель Азелик в качестве основного наружного средства 2 раза в сутки, больные II группы использовали и спиртовой раствор 4% эритромицина и 1,2% цинка ацетата дигидрата 2 раза в сутки. Исследовательский центр — клиника кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Алгоритм обследования пациентов до начала терапии включал следующие мероприятия:

- оценка соответствия пациента критериям включения/исключения;
- подписание информированного согласия;
- сбор медицинского анамнеза (длительность основного заболевания, перенесенные и сопутствующие болезни, предшествующая терапия, аллергологический анамнез);

- проведение клинического исследования крови, мочи, биохимического анализа крови (показатели общего белка, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, глюкозы, мочевины, креатинина);
- оценка дерматологического статуса;
- измерение pH, сальности и влажности кожи лица в 5 точках (аппаратом SKIN-O-MAT, Cosmomed, Германия);
- фотографирование;
- исследование качества жизни (использовался дерматологический индекс качества жизни — ДИКЖ).

Для оценки безопасности и эффективности проводимой терапии через 4 и 8 недель от начала лечения выполняли повторные лабораторные исследования (в том же объеме), оценку дерматологического статуса, измерение pH, сальности и влажности кожи лица и анализ ДИКЖ. Оценка эффективности терапии осуществляли путем подсчета количества воспалительных и невоспалительных элементов на одной половине лица:

- клиническое выздоровление — полное исчезновение первичных элементов сыпи на коже;
- значительное улучшение — разрешение высыпаний не менее чем на 70% по сравнению с исходными данными;
- улучшение — снижение выраженности патологического процесса не менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- отсутствие эффекта — снижение выраженности патологического процесса менее чем на 25% по сравнению с исходными данными;
- ухудшение — отрицательная динамика со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием.

Результаты

Лечение завершили все 75 пациентов. Основные сведения о результатах исследования представлены в таблицах 1—4.

На фоне лечения несколько пациентов отмечали появление сухости кожи, покраснение и чувство жжения после нанесения лекарственного средства (табл. 1). Нежелательных реакций, требующих отмены препарата, за период исследования выявлено не было. Анализ результатов общеклинического исследования крови и мочи, биохимического исследования крови больных в обеих группах на фоне терапии не выявил отклонений от нормальных величин.

В результате проведенной терапии у всех больных в обеих группах к концу 4-й недели отмечалась сходная положительная динамика кожного процесса (табл. 2). Так, клиническое выздоровление было достигнуто в I группе (Азелик) — у 10/50 (20,0%) пациентов, во II группе (Зинерит) — у 5/25 (20%) ($p > 0,05$); значительное улучшение — у 13/50 (26,0%) и 6/25 (24,0%) соответственно ($p > 0,05$); улучшение — у 19/50 (38,0%) и 10/25 (40,0%) соответственно ($p > 0,05$), улучшение отсутствовало у 8/50 (16,0%) и 4/25 (16,0%) соответственно ($p > 0,05$); ухудшение состояния процесса не отмечалось ни в одной группе. Таким образом, статистически значимых отличий через 4 недели лечения в группах не отмечалось.

Через 8 недель лечения результаты лечения в группах значительно изменились: клиническое выздоровление было достигнуто в I группе (Азелик) — у 20/50 (40,0%) пациентов, во II группе (Зинерит) — у 4/25 (16%) ($p < 0,05$); значительное улучшение — у 21/50 (42,0%) и 5/25 (20,0%) соответственно ($p > 0,05$); улучшение — у 4/50 (8,0%) и 5/25 (20,0%) соответственно ($p > 0,05$), улучшение отсутствовало у 5/50 (10,0%) и 9/25 (36,0%) соответственно ($p < 0,05$); ухудшение состояния процесса не отмечалось в I группе, — 0/50 (0%), во II группе, — 2/25 (8,0%) ($p > 0,05$).

Суммарная доля больных акне, достигших клинического выздоровления и значительного улучшения в I группе, — 42/50 (82,0%) пациента, была больше, чем во II группе, — 9/25 (36,0%) ($p < 0,05$).

Таблица 1 Характеристика групп исследования и сведения о побочных и нежелательных эффектах

	Всего	Из них абс. (отн., %)		Средний возраст	Отклонение от нормы значений общеклинических анализов крови и мочи и биохимического исследования крови	Побочные и нежелательные эффекты, абс. (отн., %)			
		женщин	мужчин			сухость кожи	покраснение	жжение	другие
I группа	50	24 (48%)	26 (52%)	23,2 ± 6,5	нет	2 (4%)	4 (8%)	6 (12%)	нет
II группа	25	11 (44%)	14 (56%)	21,8 ± 7,6	нет	7 (28%)	2 (8%)	5 (20%)	нет
Всего	75	35 (46,7%)	40 (53,3%)	22,7 ± 6,9	нет	9 (12%)	6 (8%)	11 (14,7%)	нет

Таблица 2 Результаты лечения больных акне

Результат лечения	Исследуемые группы			
	I группа (Азелик), абс. (отн., %)		II группа (Зинерит), абс. (отн., %)	
	4 нед.	8 нед.	4 нед.	8 нед.
Клиническое выздоровление	10 (20,0%)	20* (40,0%)	6 (24,0%)	4* (16,0%)
Значительное улучшение	13 (26,0%)	21 (42,0%)	6 (24,0%)	5 (20,0%)
Улучшение	19 (38,0%)	4 (8,0%)	9 (36,0%)	6 (24,0%)
Отсутствие улучшения	8 (16,0%)	5* (10,0%)	4 (16,0%)	8* (32,0%)
Ухудшение	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8,0%)
Всего	50 (100%)		25 (100%)	

Примечание. * — статистически значимые различия между I и II группами.

У пациентов группы I, получающих гель Азелик, через 8 недель наблюдалось снижение уровня pH кожи с 6,1 (5,0—6,7) до 4,9 (4,1—6,2) ($p < 0,05$), в то время как во II группе (табл. 3) отмечалось незначительное уменьшение показателя pH, не достигшее уровня статистической значимости, — 6,0 (4,9—6,8) и 5,8 (4,7—6,9) соответственно ($p > 0,05$). При этом показатели pH кожи в группах I и II после 8 недель лечения — 4,9 (4,1—6,2) и 5,8 (4,7—6,9) соответственно имели статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Выявлена тенденция к уменьшению уровня салоотделения кожи на фоне лечения гелем Азелик — в I группе показатель через 8 недель снизился с 162,3 (112,0—216,4) мкг/см² до 144,3 (84,2—166,7) мкг/см² ($p = 0,11$), во II группе этот показатель вырос с 160,6 (110,2—217,1) мкг/см² до 174,0 (119,2—242,8) мкг/см² ($p > 0,05$).

Результаты корнеометрии кожи показали, что в группе I (Азелик) через 8 недель лечения отмечалось повышение влажности с 38,6 (24,7—53,2) усл. ед. до нормальных показателей — 61,5 (47,4—71,3) усл. ед. ($p < 0,05$), в группе II, напротив, показатель увлажнения кожи снизился с 37,9 (23,1—54,9) усл. ед. до 24,2

(10,1—21,0) усл. ед. ($p < 0,05$). Различия в показателях корнеометрии в I и II группах после 8 недель терапии были значительны — 61,5 (47,4—71,3) усл. ед. и 14,2 (10,1—21,0) усл. ед. соответственно ($p < 0,05$).

Анализ динамики показателя дерматологического индекса качества жизни (табл. 4) показал, что до начала лечения в I и II группах заболевание акне оказывало сильное и чрезвычайно сильное (11—30 баллов) влияние на качество жизни 14/50 (28,0%) и 8/25 (32,0%) пациентов соответственно; умеренное влияние (6—10 баллов) — 31/50 (62,0%) и 14/50 (56,0%) соответственно; незначительное влияние или его отсутствие (0—5 баллов) — 5/50 (10,0%) и 3/24 (12,0%) соответственно. На фоне терапии гелем Азелик отмечена тенденция к уменьшению доли больных, на которых акне оказывает сильное и чрезвычайно сильное влияние — с 14/50 (28,0%) до 6/50 (12,0%) ($p = 0,09$); уменьшилась доля пациентов с умеренным влиянием заболевания на качество жизни — с 31/50 (62,0%) до 13/50 (26,0%) ($p < 0,05$), более, чем в 6 раз увеличилась доля больных, на которых болезнь не оказывает или оказывает незначительное влияние, — с 5/50 (10,0%) до 31/50 (62,0%) ($p < 0,05$). Динамика пока-

Таблица 3 Показатели pH-метрии, себуметрии и корнеометрии в группах исследования

	Кол-во обслед., чел.	pH-метрия, X ($x_{0,25}$ — $x_{0,75}$)		Себуметрия, мкг/см ² , X ($x_{0,25}$ — $x_{0,75}$)		Корнеометрия, усл. ед., X ($x_{0,25}$ — $x_{0,75}$)	
		до лечения	через 8 недель	до лечения	через 8 недель	до лечения	через 8 недель
		I группа (Азелик)	50	6,1 [§] (5,0—6,7)	4,9 [§] (4,1—6,2)	162,3 (112,0—216,4)	124,3 [*] (84,2—166,7)
II группа (Зинерит)	25	6,0 (4,9—6,8)	5,8 (4,7—6,9)	160,6 (110,2—217,1)	174,0 [*] (119,2—242,8)	37,9 [§] (23,1—54,9)	24,2 [§] (10,1—21,0)

Примечание. X — медиана, $x_{0,25}$ — нижний квартиль, $x_{0,75}$ — верхний квартиль; * — статистически значимые различия между I и II группами; § — статистически значимые отличия в группе до начала лечения и через 8 недель терапии.

Таблица 4 Динамика показателя ДИКЖ в группах исследования во время лечения

Значение показателя ДИКЖ	Исследуемые группы					
	I группа (Азелик), абс. (отн., %)			II группа (Зинерит), абс. (отн., %)		
	до лечения	через 4 недели	через 8 недель	до лечения	через 4 недели	через 8 недель
0—5 баллов	5 [§] (10,0%)	19 (38,0%)	31 [§] (62,0%)	3 [§] (12,0%)	10 (40,0%)	8 [§] (36,0%)
6—10 баллов	31 [§] (62,0%)	20 (40,0%)	13 [§] (26,0%)	14 [§] (56,0%)	7 (28,0%)	6 [§] (24,0%)
11—30 баллов	14 (28,0%)	9 (18,0%)	6 [*] (12,0%)	8 (32,0%)	8 (32,0%)	10 [*] (40,0%)
Всего		50 (100%)			25 (100%)	

Примечание. 0—5 баллов — заболевание не оказывает или оказывает незначительное влияние на качество жизни, 11—30 баллов — умеренное влияние, 11—30 — сильное или чрезвычайно сильное влияние; * — статистически значимые различия между I и II группами; § — статистически значимые отличия в группе до начала лечения и через 8 недель терапии.

зателя ДИКЖ среди пациентов II группы имела подобную направленность: доля больных с сильным и чрезвычайно сильным влиянием мало изменилась — 8/25 (32,0%) и 10/25 (40,0%) соответственно ($p > 0,05$); уменьшилась доля пациентов с умеренным влиянием заболевания на качество жизни — с 14/25 (56,0%) до 6/25 (24,0%) ($p < 0,05$), в 3 раза увеличилась доля больных, на которых болезнь не оказывает или оказывает незначительное влияние, — с 3/25 (12,0%) до 8/25 (36,0%) ($p < 0,05$). Сравнение показателей ДИКЖ в I и II группах после 8 недель лечения показало, что количество больных с сильным и чрезвычайно сильным влиянием акне на качество жизни меньше среди пациентов I группы — 6/50 (12,0%), чем среди больных II группы — 10/25 (40,0%) ($p < 0,05$); доля пациентов, на которых заболевание не оказывает или оказывает незначительное влияние больше в группе I — 31/50 (62,0%), чем во II группе — 8/25 (36,0%) ($p < 0,05$).

Обсуждение

Наше исследование было направлено на изучение клинической эффективности и безопасности геля Азелик в терапии больных вульгарными акне. Отсутствие серьезных побочных эффектов, нормальные лабораторные показатели в общеклинических и биохимических анализах крови по окончании лечения, субъективная оценка препарата больными убедительно показали на высокий уровень безопасности и хорошую переносимость геля Азелик.

Согласно дизайну исследования группа сравнения получала спиртовой раствор 4% эритромицина и 1,2% цинка ацетата дигидрата. В этой группе по окончании курса лечения наблюдалось отсутствие изменений показателей pH и уровня салоотделения, а также статистически значимое уменьшение влажности кожи. По видимому, такой эффект был обусловлен этанолом, который входит в состав применяемого лосьона (явля-

ется растворителем для эритромицина). Длительное применение этого препарата приводит к значительной дегидратации кожи и, следовательно, снижает барьерные свойства кожи. В группе, получающей гель Азелик, отмечалось уменьшение значения pH до нормальных величин и повышение влажности кожи. Восстановление показателя корнеометрии после терапии гелем Азелик свидетельствует о наличии увлажняющего свойства его основы, обусловленного наличием эомолента сквалана. Применение геля приводит к снижению трансэпидермальной потери влаги.

ДИКЖ является одним из критериев оценки эффективности лечения дерматологического заболевания. Анализ динамики данного индекса показал, что использование геля Азелик в качестве монотерапии акне приводит к значительному улучшению качества жизни больных.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования указывают на высокий уровень безопасности и хорошую переносимость геля Азелик.
2. Полученные клинические результаты показали высокую терапевтическую эффективность геля Азелик в лечении папуло-пустулезной формы акне легкой и средне-тяжелой степени.
3. Гель Азелик обладает увлажняющим свойством, его длительное применение приводит к восстановлению влажности кожи.
4. Использование геля Азелик у больных акне уменьшает смещение показателя pH кожи в щелочную сторону и способствует его нормализации.
5. На фоне терапии акне препаратом Азелик улучшается индекс качества жизни пациентов.
6. Гель Азелик может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения папуло-пустулезной формы акне легкой и средне-тяжелой степени. ■

Литература

1. Dawson A., Dellavalle R. Acne vulgaris. *BMJ* 2013; 8: 346.
2. Knutsen-Larson S., Dawson A.L., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol Clin* 2012; 30: 99—106.
3. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (1): 1—29.
4. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V. et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: S1—50.
5. Gollnick H.P., Graupe K., Zaumseil R.P. Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2004; 2: 841—847.
6. Bojar R.A., Cunliffe W.J., Holland K.T. Disruption of the transmembrane pH gradient — a possible mechanism for the antibacterial action of azelaic acid in *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1994; 34: 3: 321—30.
7. Kakita L.S., Lowe N.J. Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darker-skinned patients: a clinical comparison with hydroquinone. *Clin Ther*. 1998; 20(5): 960—70.
8. Mastrofrancesco A., Ottaviani M., Aspite N. et al. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation. *Exp Dermatol*. 2010; 19 (9): 813—20.
9. Dukhanin A.S. Modern criteria of rational pharmacotherapy of acne at women. Point of view of the clinical pharmacologist. *Westnik dermatologii i venerologii*. 2012; 2: 108—17. [Духанин А.С. Современные критерии рациональной фармакотерапии акне у женщин. Взгляд клинического фармаколога. *Клин дерматол и венерол*. 2012; 2: 108—17.]

об авторах: 

А.В. Стаценко — заместитель по клинической работе заведующего кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Ю.Г. Горбунов — к.м.н., доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

В.Р. Хайрутдинов — д.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Н.Е. Шестопалов — врач-дерматовенеролог клиники кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

О.В. Антонова — клинический ординатор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Конфликт интересов

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

Топические формы сертаконазола в терапии грибковых заболеваний гладкой кожи

Е.В. Матушевская¹, Е.В. Свирщевская²

¹ ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

² ФГБН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.В. Овчинникова» Российской академии наук 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

Представлены данные зарубежных и отечественных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности сертаконазола (СК). Приведены исследования, которые показывают широкий спектр действия СК к практически всем грибковым агентам и отсутствие резистентности к препарату. Ряд исследований открывает новые возможности применения СК для лечения дерматозов, в патогенезе которых отводится важная роль оппортунистической инфекции. Высокая эффективность и комплаентность, значительно больший индекс безопасности, чем у других представителей группы азолов, позволяют говорить о СК как о препарате, который расширяет возможности наружной антимикотической терапии грибковых заболеваний кожи.

Ключевые слова: **микозы, топическая терапия, клинико-микробиологические исследования, сертаконазол.**

Контактная информация: matushevskaya@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 104—108.

Topical forms of sertaconazole in the treatment of fungal infections of the skin

E.V. Matushevskaya¹, E.V. Svyrzhevskaya²

¹ Institute of Improvement of professional skill of Federal Medico-Biological Agency of Russia Volokolamskoeshosse, 91, Moscow, 125371, Russia

² M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov institute of bioorganic chemistry of the Russian Academy of Sciences UlitsaMiklukho-Maklaya, 16/10, Moscow, GSP-7, 117997, Russia

The data of foreign and domestic clinical studies on the efficacy and safety of sertaconazole (SK) is discussed. Broad spectrum of activity of SK and lack of resistance to the drug is established. Several studies opens new opportunities for the SK for the treatment of dermatosis, in the pathogenesis of which play an important role of opportunistic infection. High efficiency and compliance, a significantly greater safety index than that of the other members of the azole group, suggest the SK as a formulation that extends the capabilities of the outer antimycotic therapy of fungal infections of the skin.

Key words: **mycosis, topical therapy, clinical and microbiological studies, sertaconazole.**

Corresponding author: matushevskaya@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 104—108.

■ В настоящее время в связи с высоким уровнем заболеваемости дерматомикозами и нарастающей резистентностью к антимикотическим препаратам остаются актуальными вопросы выбора оптимального лечения грибковых заболеваний кожи. Основные направления современных клинических исследований зарубежных и отечественных авторов включают сравнительный анализ эффективности и безопасности антимикотических препаратов при различных инфицирующих агентах, а также поиск наиболее оптимальных системных и наружных лекарственных средств. Препараты азольного ряда на настоящий момент считаются наиболее эффективной линией антимикотиков для лечения микозов кожи, ногтей и слизистых оболочек. Основное действие препаратов выражено в торможении роста грибов (фунгистатическое действие), что требует длительного контакта мицелия грибов с препаратом. Создание новых азольных препаратов является перспективным в совершенствовании лечебных и профилактических мероприятий [1].

Синтетическое производное бензотиофена и имидазола, полученное Ferrer Group Research Centre (Испания), сертаконазол (СК) является первым в мире противогрибковым препаратом с двойным механизмом действия. СК содержит 1-(2-арил-2-замещенную-этил) азоловую группу и бензотиофеновую группу (см. рисунок). СК оказывает как фунгистатическое, так и фунгицидное действие при применении в терапевтических дозах [2]. Азоловая структура препятствует синтезу эргостерина — одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки (фунгистатическое действие), а бензотиофен провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, что приводит к ее гибели (фунгицидное действие). Показано также, что СК блокирует диморфную трансформацию грибов [2]. Бензотиофеновая группа по структуре похожа на триптофан (см. рисунок), она встраивается в мембрану гриба вместо молекул триптофана, повышает ее проницаемость и перфорирует ее, за счет чего оказывается фунгицидное действие. Бензотиофен является липофильным фрагментом, что значительно повышает проникновение препарата в кожу и ее адгезию и придает новые свойства всему соединению. Показано, что СК сохраняет свою активность в глубоких слоях эпидермиса в течение 48 часов [3].

Широкий спектр действия

СК характеризуется широким спектром действия в отношении большого числа клинически значимых грибковых патогенов: дрожжевых грибов *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudo-tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans*, дерматофитов *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Torulopsis*, *Trichosporon* и *Malassezia*, filamentных грибов — оппортунистов *Scopulariopsis*, *Altermania*, *Acremonium*, *Aspergillus* и

Fusarium, грамположительных (стафилококки и стрептококки, *L. monocytogenes*) и грамтрицательных микроорганизмов (*E. faecium*, *E. faecalis*, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *P. acnes*), представителей рода *Trichomonas*. Оценка фунгистатического и фунгицидного действия СК в отношении дерматофитов проведена *in vitro* в исследовании А. Carrillo-Muñoz и соавт. на 150 клинических изолятах возбудителей дерматофитии стоп: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Epidermophyton floccosum* [4]. Авторы показали, что по устойчивости к СК дерматофиты располагались в ряду *E. floccosum* < *Trichophyton rubrum* < *Trichophyton mentagrophytes* с концентрациями, подавляющими рост или убивающими 50% грибов: 0,5, 1, 8 мкг/мл и 1, 4, 8 мкг/мл соответственно. Было показано, что СК наиболее эффективен против дрожжеподобных грибов [5]. Исследования *in vitro* показывают, что противогрибковая активность СК против 110 штаммов дрожжей *Candida* (50 *C. albicans*, 15 *C. glabrata*, 2 *C. guilliermodii*, 8 *C. krusei*, 1 *C. kefyr*, 8 *C. parapsilosis* и 26 *C. tropicalis*) была выше, чем у бифоназола, кетоконазола, эконазола и миконазола. В целом 86% штаммов грибов показали чувствительность к СК. При этом доля штаммов, чувстви-

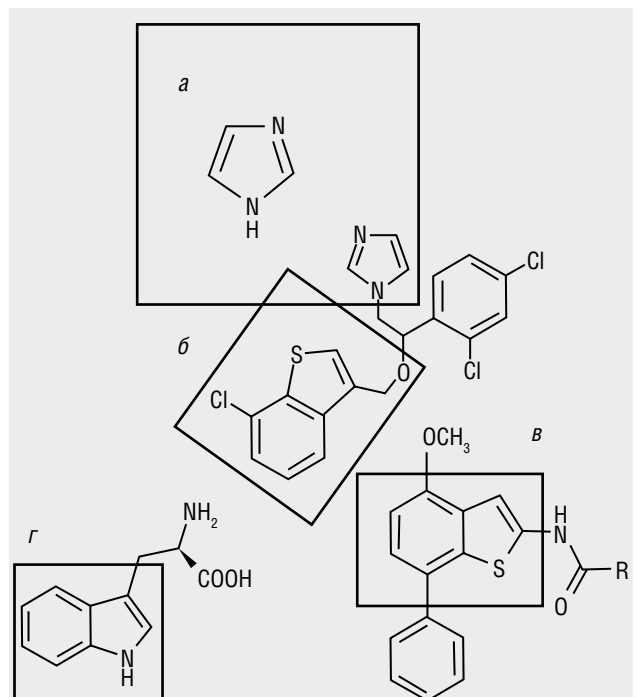


Рис. Структура сертаконазола (б), включающая имидазольную группу (а) и бензотиофеновую группу (в), похожую по структуре с триптофаном (г)

ных к бифоназолу, кетоконазолу, эконазолу и миконазолу, составила 59, 76, 64 и 72% соответственно, что достоверно ниже, чем эффективность СК ($p < 0,001$). В ряде зарубежных исследований противомикотическая активность СК в отношении представителей рода *Candida* была более высокой, чем других исследуемых *in vitro* антимикотических средств. Например, активность сертаконазола *in vitro* превосходила активность тербинафина в 12 раз, а нафтифина — в 48 раз [6—7]. Минимальная эффективная концентрация (МИС) СК составляет от 0,06 до 1 мкг/мл против различных изолятов дерматофитов ($n = 456$), из которых 114 были резистентны к флуконазолу (МИС > 16 мкг/мл); от 0,1 до 4 мкг/мл для грибов *Candida spp* (от 0,1 до 100 мкг/мл для флуконазола) [5]. СК в концентрации 0,9 мкг/мл подавлял рост грамположительных бактерий ($n = 21$). В клиническом исследовании, проведенном в Испании, показано, что топическое применение СК эффективно подавляло рост грибов дерматофитов и оказывало противовоспалительное действие. Из 250 изолятов дерматофитов и *Scopulariopsis brevicaulis* только 4% были устойчивы к СК. Формирования резистентности к СК штаммов *Candida spp* не наблюдалось даже при длительном культивировании [8]. Широкий спектр действия и практически отсутствие резистентности делают СК наиболее перспективным из азольных препаратов, поскольку устойчивость микотической инфекции к лекарственным средствам является одной из причин низкой эффективности терапии.

Механизм противовоспалительного действия СК

Показано, что СК оказывает не только антимикотическое, но и противовоспалительное действие. Так, при контакте кератиноцитов с СК наблюдается активация р38 митоген-активируемой киназы, циклооксигеназы 2 (COX-2) и выброс простагландина E2 (PGE2), что приводит к подавлению синтеза воспалительных цитокинов [9]. Инактивация в кератиноцитах р38 киназы малыми РНК подавляет выброс PGE2, что показывает связь между активацией этих генов. Подавление продукции PGE2 с помощью антител или подавление синтеза COX-2 с помощью ингибитора NS398 отменяет эффект СК на продукцию воспалительных цитокинов. Аналогичный эффект наблюдался также и на клетки периферической крови человека. В модели тетрадеканойл-форбол ацетат индуцированного дерматоза у мышей эффект СК, снижающий отек обработанного уха, отменялся NS398. Соответственно, противовоспалительный эффект СК осуществляется через р38-COX-2-PGE2 путь.

Клиническая эффективность сертаконазола

СК эффективно применяется в дерматологии для лечения микозов стоп, кистей, гладкой кожи, себорейного дерматита. В исследовании С. Borelli и соавт.

оценивалась безопасность и эффективность терапии микоза стоп интертригинозной формы 2% кремом сертаконазол нитрата в ограниченном исследовании, включившем 92 больных [10]. Первичной оценкой эффективности считали отсутствие патогенов, подтвержденное микробиологическими исследованиями, и снижение общего индекса клинической тяжести заболевания по крайней мере на 2 пункта. Вторым показателем эффективности и безопасности считали снижение клинической симптоматики заболевания и отсутствие побочных эффектов терапии. Через 4 недели 89% больных достигали эффективности по первому критерию, у 64% исчезала эритема, у 33% отсутствовала десквамация, у 91% не отмечался зуд. Незначительные побочные эффекты наблюдали у 9% больных. Аналогичное исследование М.В. Горячкиной и соавт. включило 31 больного с микозами кожи, получивших лечение 2% сертаконазолом [11]. После проведенного лечения клиническое выздоровление отмечалось у 28 (90,3%) больных при 100% микологической излеченности. Более детально анализ эффективности 2% крема СК в терапии микоза гладкой кожи и микоза стоп изучали в клиническом многоцентровом, двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании на 271 больном. Показан достоверный эффект терапии СК при применении 2 раза в день в течение 35 дней по сравнению с плацебо [12].

Сравнительная эффективность терапии микозов кожи с использованием сертаконазола

Большое количество исследований посвящено изучению сравнительной эффективности СК с препаратами азольного ряда (миконазол, люликоназол, кетоконазол, клотримазол), тербинафином, гидрокортизоном, метронидазолом, пимекролимусом, такролимусом и другими ЛС. В сравнительном двойном слепом исследовании Н. Ghaninejad и соавт. оценивали эффективность 2% крема миконазола и 2% крема сертаконазола у 100 больных дерматофитией. Препараты назначали по стандартной схеме и оценивали эффективность на 0, 15, 29 и 43-й день. Излечение определяли по отрицательным результатам микробиологического исследования на грибы. Побочные эффекты в виде зуда выявили у 40 и 33% больных в группах, получавших лечение с применением сертаконазола и миконазола соответственно ($p = 0,28$), однако эффекты оценили как допустимые для того, чтобы продолжать лечение [13]. На 15-й день терапии сертаконазол показал лучший уровень излечения, к концу исследования клинический эффект был сравним в обеих группах больных. В аналогичном проспективном рандомизированном мультицентровом исследовании 4-й фазы 2011 года А. Sharma и соавт. также провели сравнение эффективности терапии 260 больных дерматофитиями 2% кремов сертаконазола ($n = 122$) и миконазола ($n = 128$). Лечение проводи-

ли 2 недели по стандартному протоколу. Оценивали общий индекс эритемы, зуда, десквамации, жжения, формирования пустул. Начиная уже с 1-й недели терапии эффективность сертаконазола была выше ($p < 0,05$) как по действию на отдельные симптомы, так и по общему индексу тяжести [14]. Клиническое излечение наблюдали у 62 и 45% больных в группах сертаконазола и миконазола соответственно. Терапия переносилась хорошо, легкие и умеренные побочные эффекты выявили у 5 и 9 больных в этих же группах соответственно. Авторы сделали вывод, что терапия кремом сертаконазол более эффективна и безопасна по сравнению с миконазолом. Ранее полученные данные о 631 больном микозами кожи в рандомизированном слепом исследовании 1992 года показали более высокую эффективность как СК, так и миконазола (96 и 88% соответственно) [15] (табл.). СК в виде 2% крема также показал большую эффективность при сравнении с 1% кремом тербинафина и 1% кремом люликоназола в исследовании Н. Jerajani [16], которое включило 83 больных с микозами кожи. Препараты применяли по стандартной схеме: СК дважды в день 4 недели, тербинафин и люликоназол — один раз в день 2 недели. Зуд исчезал у 85% больных в группе СК и у 55 и 70% в группах тербинафина и люликоназола. Большая эффективность СК наблюдалась также по суммарным параметрам (зуд, эритема, десквамация, пузыри) (97%, 91 и 93% соответственно). Побочная аллергическая реакция зарегистрирована у одного пациента. На момент окончания терапии наблюдали микологическое излечение во всех группах.

Перспективным является изучение применения СК при лечении себорейного дерматита, развитию кото-

рого способствует активизация липофильного дрожжевого гриба *Malassezia furfur*. Так М. Goldust и соавт. провели ряд клинических исследований по сравнению эффективности 2% крема сертаконазола с 1% кремом клотримазола, 1% кремом пимекролимуса, 0,03% кремом такролимуса, 2% кремом гидрокортизона, 2% кремом кетоконазола и 1% гелем метронидазола [17—22]. Исследования включили от 60 до 157 больных себорейным дерматитом. Во всех случаях крем применяли 2 раза в день 4 недели. Клиническую эффективность оценивали на 2-й и 4-й неделях. Эффективность терапии сертаконазолом во всех случаях была наиболее высокой и составила около 88—90% на 28-й день терапии (см. табл.).

СК для топического применения при микозах кожи выпускается в двух лекарственных формах — в виде крема и раствора. Отличительной особенностью растворов является отсутствие жиров, поэтому они могут применяться у лиц с непереносимостью мазей и кремов. Растворы просты и удобны для использования, особенно в области складок и на участках с волосным покровом. Растворы могут легко и равномерно наноситься на поверхность кожи и легко с нее удаляться. Растворы заняли важное место в дерматологии благодаря отсутствию видимых следов применения, быстрой проникновения в кожу введенных в их состав лекарственных веществ, хорошей переносимости.

В проспективном открытом рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании С. Bogelli и соавт. сравнивали эффективность этих лекарственных форм СК. В исследование были включены 313 больных, получавших 2% раствор ($n = 160$)

Таблица

Сравнительная эффективность сертаконазола в терапии себорейного дерматита и микозов кожи

Препарат сравнения	Форма	Число больных	Клиническая эффективность, %	Сертаконазол, 2% крем, эффективность, %
Себорейный дерматит				
Такролимус	0,03% крем	60	83	90 [15]*
Пимекролимус	1% крем	60	80	90 [16]
Гидрокортизон	1% крем	30	83	90 [17]
Метронидазол	1% гель	157	56	87 [18]
Клотримазол	1% крем	128	50	88 [19]
Микозы кожи				
Люликоназол	1% крем	128	50	88 [13]
Миконазол	2% крем	260	45	62 [11]
Миконазол	2% крем	631	88	96 [12]
Тербинафин	1% крем	128	50	88 [13]

* В скобках приведены статьи, откуда взяты данные.

или 2% крем ($n = 153$) СК для лечения микозов кожи, включавших микозы стоп, межпальцевых промежутков и ассоциированного кандидоза. Препараты назначали дважды в день в течение 28 дней. Оценка эффективности проводилась по клинико-микробиологическим показателям. Эффективность двух лекарственных форм СК оказалась сравнимой по всем параметрам и составила 91 и 89% для раствора и крема соответственно [23]. Уровень побочных эффектов при применении раствора и крема также был низким.

В арсенале врача-дерматолога появился новый препарат СК — Сертамикол®, который выпускается компанией Glenmark Pharmaceuticals. На рынке препарат представлен в двух формах: крем 20 г и раствор 15 мл. При этом Сертамикол® раствор является уникальной формой выпуска СК на российском фармацевтическом рынке [24].

Заключение

Таким образом, сертаконазол (Сертамикол®) является современным топическим антимикотиком с широким спектром действия и высокой эффективностью при лечении микозов гладкой кожи. Сравнительный анализ отсроченной эффективности антимикотических препаратов показал низкий процент рецидивов после применения сертаконазола. Препарат имеет более высокую эффективность в терапии микозов кожи и значительно больший индекс безопасности, чем используемые в настоящее время противогрибковые средства из группы азолов. Наличие двух лекарственных форм сертаконазола (крем 20 г и раствор 15 мл) влияет на приверженность к терапии и общую эффективность препарата. Отсутствие резистентности, быстрый результат, удобство применения, безопасность и экономичность дают уверенность в результатах лечения с применением сертаконазола. ■

Литература

- Piraccini B.M., Gianni C. Update on the management of onychomycosis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013 Dec; 148(6): 633—8.
- Agut J. et al. Direct membrane damaging effect of Sertaconazole on *Candida albicans* as a mechanism of its fungicidal activity. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 1992; 42: 721—724.
- Farre M., Ugena B., Badenas J.M. et al. Pharmacokinetics and tolerance of sertaconazole in man after repeated percutaneous administration. *Arzneimittelforschung.* 1992; 42: 752—754.
- Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C., Cárdenas D.C., Estivill D., Giusiano G. Sertaconazole nitrate shows fungicidal and fungistatic activities against *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *Epidermophyton floccosum*, causative agents of tinea pedis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(9): 4420—4431.
- Carrillo-Muñoz A.J., Tur C., Torres J. In-vitro antifungal activity of sertaconazole, bifonazole, ketoconazole, and miconazole against yeasts of the *Candida* genus. *J Antimicrob Chemother.* 1996; 37(4): 815—819.
- Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C. Comparative study of antifungal activity of sertaconazole, terbinafine, and bifonazole against clinical isolates of *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* and dermatophytes. *Chemotherapy.* 1997; 43(6): 387—392.
- Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C., Bornay-Llinares F.J., Arévalo P. Comparative study of the in vitro antifungal activity of bifonazole, naftifine and sertaconazole against yeasts. *J Chemother.* 1999 Jun; 11(3): 187—190.
- Croxtall J.D., Plosker G.L. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs.* 2009; 69(3): 339—359.
- Sur R., Babad J.M., Garay M., Liebel F.T., Southall M.D. Anti-inflammatory activity of sertaconazole nitrate is mediated via activation of a p38-COX-2-PGE2 pathway. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(2): 336—344.
- Borelli C., Kortling H.C., Bödeker R.H., Neumeister C. Safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% in the treatment of tinea pedis interdigitalis: a subgroup analysis. *Cutis* 2010; 85: 2: 107—111.
- Goryachkina M.V., Belousova T.A., Potekaev N.N. Sertaconazole in the topical treatment of superficial fungal infections of the skin. *Clinical Derm and Venereol.* 2012, 5, 42—47. [Горячкина М.В., Белоусова Т.А., Поткаев Н.Н., Сертаконазол в местном лечении поверхностных микозов кожи. *Клин дерматол венерол.* 2012, 5, 42—47].
- Susilo R., Kortling H.C., Strauss U.P. et al. Dermatomycoses of the glabrous skin: a double-blind, randomised, comparative trial of sertaconazole 2% cream once daily versus vehicle. *Clin Drug Investig* 2003; 23 (6): 387—394.
- Ghaninejad H., Gholami K., Hashemi P., Hajibabai M., Rahbar Z., Farivar M.S., Mastani F., Rashidi A. Sertaconazole 2% cream vs. miconazole 2% cream for cutaneous mycoses: a double-blind clinical trial. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34(8): e837—9.
- Sharma A., Saple D.G., Surjushe A., Rao G.R., Kura M., Ghosh S., Bolmall C., Baliga V. Efficacy and tolerability of sertaconazole nitrate 2% cream vs. miconazole in patients with cutaneous dermatophytosis. *Mycoses.* 2011; 54(3): 217—222.
- Alomar C., Bassas S., Casas M. et al. Multi-centre double-blind trial on the efficacy and safety of sertaconazole 2% cream in comparison with miconazole 2% cream on patients suffering from cutaneous mycoses. *Arzneimittelforschung* 1992; 42 (5A): 767—737.
- Jerajani H., Janaki C., Kumar S., Phiske M. Comparative assessment of the efficacy and safety of sertaconazole (2%) cream versus terbinafine cream (1%) versus luliconazole (1%) cream in patients with dermatophytoses: a pilot study. *Indian J Dermatol.* 2013; 58(1): 34—38.
- Goldust M., Rezaee E., Rouhani S. Double blind study of sertaconazole 2% cream vs. clotrimazole 1% cream in treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol.* 2013; 59(1): 25—29.
- Goldust M., Rezaee E., Raghifor R., Hemayat S. Treatment of seborrheic dermatitis: the efficiency of sertaconazole 2% cream vs. tacrolimus 0.03% cream. *Ann Parasitol.* 2013; 59(2): 73—77.

19. Goldust M., Rezaee E., Raghifar R. Treatment of seborrheic dermatitis: comparison of sertaconazole 2% cream versus pimicrolimus 1 % cream. *Ir J Med Sci.* 2013; 182(4): 703—706.
20. Goldust M., Rezaee E., Masoudnia S., Raghifar R. Clinical study of sertaconazole 2% cream vs. hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol.* 2013; 59(3): 119—123.
21. Goldust M., Rezaee E., Raghifar R. A double blind study of the effectiveness of sertaconazole 2% cream vs. metronidazole 1% gel in the treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol.* 2013; 59(4): 173—177.
22. Goldust M., Rezaee E., Rouhani S. Double blind study of sertaconazole 2% cream vs. clotrimazole 1% cream in treatment of seborrheic dermatitis. *Ann Parasitol.* 2013; 59(1): 25—29.
23. Borelli C., Klovekorn G., Ernst T.M. et al. Comparative study of 2% sertaconazole solution and cream formulations in patients with tinea corporis, tinea pedis interdigitalis, or a corresponding candidosis. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8 (6): 371—378.
24. http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=85014&isOld=1&t=

об авторах: ▶

Е.В. Матушевская — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «ИПК ФМБА России», Москва

Е.В. Свищевская — к.б.н., старший научный сотрудник отдела клеточных взаимодействий Института биоорганической химии РАН, Москва

Конфликт интересов

Матушевская Е.В. является докладчиком ППАК Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед

Метилпреднизолона ацепонат и декспантенол в топической терапии больных атопическим дерматитом

В.В. Чикин

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

Целями топической терапии больных атопическим дерматитом являются подавление воспалительной реакции в коже, устранение зуда, восстановление разрушенного защитного липидного барьера эпидермиса. В связи с этим в терапии больных атопическим дерматитом используются топические глюкокортикостероиды и средства, увлажняющие кожу. Высокой эффективностью и безопасностью характеризуется топический глюкокортикостероид метилпреднизолона ацепонат (МПА, Адвантан). Для МПА характерно быстрое развитие терапевтического эффекта. Препарат может применяться у детей, начиная с возраста 4 месяцев жизни, его можно использовать 1 раз в сутки. Наличие у МПА 4-лекарственных форм (эмульсия, крем, мазь и жирная мазь) позволяет выбирать терапию этим препаратом с учетом стадии и локализации поражения кожи. Стимулятор репарации тканей декспантенол (Бепантен) увлажняет кожу, защищает ее от воздействия раздражителей, восстанавливает защитный липидный барьер эпидермиса. Использование комбинации топического глюкокортикостероида МПА и стимулятора репарации тканей декспантенола может повысить эффективность терапии больных атопическим дерматитом.

Ключевые слова: **атопический дерматит, топическая терапия, метилпреднизолона ацепонат, декспантенол.**

Контактная информация: cnikin@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 109—113.

Topical methylprednisolone aceponate and dexpanthenol in the treatment of patients with atopic dermatitis

V.V. Chikin

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

???

Key words: **atopic dermatitis, methylprednisolone aceponate, dexpanthenol, topical treatment.**

Corresponding author: cnikin@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 109—113.

■ Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи, характеризующимся высокой заболеваемостью в детском возрасте и постепенным улучшением состояния больных с возрастом. Оценивается, что атопическим дерматитом страдают 10—20% детей и до 3% взрослых [1—3]. Распространенность заболевания максимальна среди пациентов в возрасте первых двух лет жизни [4].

С наличием высыпаний, которые сопровождаются характерным для атопического дерматита зудом, с потребностью в проведении терапевтических мероприятий, требующих существенных финансовых затрат и затрат времени, связано значительное снижение качества жизни больных атопическим дерматитом, у которых могут отмечаться тревожность, депрессия, бессонница [5—7].

В основе патогенеза атопического дерматита лежат нарушения иммунных реакций, характеризующиеся продукцией Th2-лимфоцитами соответствующих цитокинов — интерлейкинов-4, -5, -13 с развитием воспалительной реакции в коже и зуда, и повреждение защитного липидного барьера эпидермиса, что облегчает проникновение веществ из окружающей среды через кожу и клинически проявляется ее сухостью. В связи с этим патогенетическая терапия больных атопическим дерматитом направлена в первую очередь на подавление воспалительной реакции в коже, восстановление защитного липидного барьера эпидермиса, устранение зуда.

Основой лечения больных атопическим дерматитом называют наружную терапию [8], которая показана каждому пациенту независимо от степени тяжести заболевания. Если для восстановления защитного барьера и устранения сухости кожи больным атопическим дерматитом рекомендуют использование эмульсий, то в основе противовоспалительной терапии при этом заболевании лежат топические глюкокортикостероиды [8].

Известны требования, предъявляемые к топическим глюкокортикостероидам. Это быстрое развитие противовоспалительного эффекта, разнообразие лекарственных форм для возможности получения оптимального эффекта на любой стадии воспалительного процесса на любом участке кожи, удобство применения (использование 1 раз в сутки, хорошие косметические свойства), безопасность (низкая всасываемость с поверхности кожи и полная быстрая инактивация в крови, минимум побочных эффектов), возможность использования в любом возрасте даже при длительном применении, наличие достоверных данных, подтверждающих особенности препаратов в соответствии со стандартами доказательной медицины [9]. В случае атопического дерматита имеет значение возраст, в котором можно использовать топический глюкокортикостероидный препарат, поскольку большинство

больных атопическим дерматитом — дети. Всем этим требованиям отвечает метилпреднизолон ацепонат (МПА, Адвантан).

МПА является негалогенизированным диэфирным глюкокортикостероидом. Наличие двух эфирных групп в положениях C17 и C21 (двойная эстерификация) придает молекуле МПА высоколипофильные свойства, что позволяет ей быстро проникать в роговой слой. Благодаря своей липофильности МПА после нанесения на кожные покровы остается в коже, за счет чего создается высокая концентрация препарата в месте аппликации.

После абсорбции в кожу МПА гидролизуется эстеразами с образованием его активного метаболита метилпреднизолон 17-пропионата (МПП), который проявляет большую аффинность к кортикостероидному рецептору, чем его родительское соединение МПА. В воспаленной коже биоактивация МПА ускоряется из-за относительно более высокого уровня эстераз в очаге воспаления.

С липофильностью молекулы МПА связано то, что лишь незначительное количество этого вещества проникает из кожи в кровь. Поэтому концентрация МПА в сыворотке крови не достигает высоких значений, тем самым снижается вероятность развития системных нежелательных явлений. МПП после системной абсорбции быстро инактивируется путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием неактивного глюкуронида МПП, который выделяется главным образом с мочой, что также уменьшает риск развития системных нежелательных явлений.

По классификации Миллера — Монро МПА (Адвантан) относится к активным кортикостероидам (III класс активности — сильные). Он может применяться у детей начиная с 4-месячного возраста. Выпускается Адвантан в 4 различных лекарственных формах (эмульсия, крем, мазь, жирная мазь).

Выбор лекарственной формы топического глюкокортикостероида определяется стадией, локализацией очагов поражения и степенью тяжести заболевания кожи. При экссудации и мокнутии предпочтение отдается лекарственным формам с более высоким содержанием воды, в сухих инфильтрированных очагах поражения кожи предпочтительны лекарственные формы с более высоким содержанием жира. Основа топического лекарственного средства влияет также на глубину проникновения действующего вещества, которая увеличивается по мере увеличения содержания жиров в топическом препарате.

Все лекарственные формы Адвантана содержат 1 мг МПА в 1 г препарата (0,1%), однако различаются по содержанию воды. Эмульсия Адвантан отличается наиболее высоким содержанием воды (67,55%) среди всех лекарственных форм топического препарата Адвантан. Она может применяться для лечения поражений кожи, сопровождающихся экссудацией

и мокнутием, при локализации высыпаний на чувствительных к действию глюкокортикостероидов участках кожного покрова — на лице, в складках кожи, а также на волосистой части головы. Крем Адвантан содержит 60% воды и показан для лечения острых воспалительных поражений кожи, которые проявляются эритемой и отеком, но не сопровождаются мокнутием. Крем Адвантан может наноситься на любой участок тела, включая лицо, он хорошо впитывается и смягчает кожу. В состав мази Адвантан входит 30% воды. За счет более высокого по сравнению с эмульсией и кремом содержания жирная мазь слегка ожиряет кожу, однако она не препятствует теплообмену и выделению воды. Ее применение показано при подостром и хроническом воспалительном процессе при отсутствии мокнутия, когда заболевание кожи проявляется очагами воспалительной инфильтрации, при наличии очагов гиперкератоза, трещин, сухости кожи. Жирная мазь Адвантан является безводной, что позволяет ей обеспечивать окклюзионный эффект и препятствовать испарению воды с поверхности кожи. Жирная мазь эффективна при назначении подросткам и взрослым больным с длительно существующими очагами инфильтрации и лихенификации.

Клинические исследования эффективности и безопасности МПА подтвердили соответствие выпускаемого в различных лекарственных формах препарата Адвантан (эмульсия, крем, мазь, жирная мазь) требованиям, предъявляемым к топическим глюкокортикостероидам.

Способность МПА задерживаться и накапливаться в коже позволяет использовать препарат 1 раз в сутки. При изучении эффективности МПА, назначавшегося больным atopическим дерматитом 1 или 2 раза в день, было выявлено, что кратность аппликаций препарата не влияет на эффективность терапии [10].

При нанесении на кожу МПА характеризуется быстрым развитием терапевтического эффекта. Отмечается, что у 65% детей, больных atopическим дерматитом, уже через 2—3 дня наружной терапии 0,1% МПА значительно уменьшилась выраженность клинических проявлений заболевания, особенно эритемы и зуда [11]. Раннее эффективное прекращение зуда особенно важно для пациентов детского возраста, которым трудно отказаться от расчесывания. Использование МПА позволяет значительно уменьшить выраженность не только объективных признаков заболевания кожи (эритемы, везикуляции, мокнутия, образования корок, шелушения и лихенификации), но и субъективных проявлений болезни (зуд, чувство жжения) и приводит к значительному улучшению состояния пациентов или полной ремиссии больных [12].

Показано, что по своей эффективности наружная терапия больных atopическим дерматитом 0,1% жирной мазью МПА не уступала мази бетаметазона валерата. Лечение 0,1% жирной мазью МПА привело к зна-

чительному улучшению у 27% больных atopическим дерматитом и к полной ремиссии — у 66% больных (общий уровень ответа на лечение — 93%), тогда как использование мази бетаметазона валерата привело к значительному улучшению у 30% больных atopическим дерматитом, а у 68% пациентов была достигнута полная ремиссия (общий уровень ответа — 98%) [10]. В клиническом исследовании с участием 265 детей, больных тяжелым atopическим дерматитом, было показано, что по терапевтической эффективности 0,1% мазь МПА, которую наносили на очаги поражения кожи 1 раз в день, сопоставима 0,03% мази такролимуса, аппликации которой проводили 2 раза в день [13].

Хотя МПА является топическим глюкокортикостероидом высокой степени активности, развитие локальных и системных нежелательных явлений при его использовании нехарактерно. В исследованиях с участием здоровых добровольцев была показана низкая абсорбция МПА как в здоровую кожу, так и в кожу, в которой с помощью ультрафиолетового облучения была индуцирована воспалительная реакция [14]. Указывается, что нанесение крема МПА на кожу здоровых лиц 1 раз в день не приводило к значительному уменьшению толщины кожи [15]. Не влияло на толщину кожи и не вызывало развитие атрофии кожи проведение аппликаций МПА на кожу предплечья здоровых добровольцев в течение 3 недель под окклюзию [16].

При использовании жирной мази МПА для лечения больных atopическим дерматитом локальные нежелательные явления, самым частым из которых были фолликулиты, выявлены только у 4,3% пациентов, а признаки атрофии кожи и телеангиэктазии не определялись. Лишь у 1,1% больных atopическим дерматитом терапия жирной мазью МПА была прервана из-за развития нежелательных явлений [10]. Приводятся данные о минимальном эффекте МПА на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и уровень кортизола в плазме крови даже при длительном, в течение 4—6 месяцев, применении препарата [15].

Высокую эффективность и безопасность МПА отражает его терапевтический индекс — соотношение между объективными параметрами эффективности препарата и его нежелательными эффектами. Когда эффективность препарата преобладает над его нежелательными эффектами, его терапевтический индекс составляет больше 2. У МПА один из наиболее высоких для топических кортикостероидов терапевтический индекс — 2,0.

Улучшить результаты терапии больных atopическим дерматитом топическими глюкокортикостероидами может одновременное применение эмолиентов [17]. Было показано, что использование эмолиентов в лечении детей, больных atopическим дерматитом, вместе с топическим глюкокортикостероидом МПА привело к значительному уменьшению сухости

кожи и зуда и способствовало сохранению достигнутой у пациентов ремиссии [18].

В исследованиях с участием здоровых добровольцев с сухой кожей были показаны увлажняющие свойства стимулятора репарации тканей декспантенола. Была выявлена способность декспантенола улучшать гидратацию рогового слоя и уменьшать трансэпидермальную потерю воды [19—21]. У декспантенола обнаружена также способность защищать кожу от воздействия раздражителей [22, 23]. Обработка раздражителем лаурилсульфатом натрия участков кожи, на которую в течение 21 дня наносили декспантенол, не привела к повышению трансэпидермальной потери воды, что свидетельствует о сохранении защитного барьера кожи на фоне применения декспантенола [19]. Было также показано, что декспантенол стимулирует эпителизацию и обладает противозудным и противовоспалительным эффектом при индуцированной ультрафиолетом эритеме [24].

Стимулятор репарации тканей декспантенол является активным ингредиентом препарата Бепантен, который выпускается в форме крема и мази. Содержание декспантенола в мази и креме Бепантен составляет 5%.

После топической аппликации декспантенол легко проникает в кожу, где быстро метаболизируется с образованием пантотеновой кислоты (витамин B5), которая является компонентом коэнзима А (CoA). Коэнзим А действует как белок — переносчик ацильных групп и, будучи компонентом цикла Кребса, является важным участником клеточного метаболизма [25]. Метаболические процессы, в которых участвует коэнзим А, в конечном счете приводят к регенерации эпителия [26].

Способность декспантенола стимулировать процессы регенерации кожи позволяет использовать препараты, его содержащие, для ухода за кожей и наружной терапии различных заболеваний кожи [27]. В многоцентровом исследовании с участием 483 больных атопическим дерматитом, ихтиозом, псориазом и контактным дерматитом, которым требовался уход за

кожей, назначали аппликации декспантенола. Было отмечено значительное уменьшение проявлений раздражения кожи: ксероза, эритемы и зуда [28]. Было обнаружено, что эффективность декспантенола в топической терапии легкой тяжести и среднетяжелого атопического дерматита у детей сопоставима с эффективностью гидрокортизона [29].

Предпочтительной лекарственной формой декспантенола для использования у больных атопическим дерматитом является крем. При обострениях заболевания крем декспантенол (Бепантен) может использоваться в комбинации с топическим глюкокортикостероидом МПА (Адвантан), который наносит на очаги поражения кожи утром, а вечером проводятся аппликации крема Бепантен. В период ремиссии атопического дерматита крем Бепантен может использоваться для ухода за сухой кожей больных.

Заключение

Основные задачи топической терапии больных атопическим дерматитом — восстановление защитного липидного барьера эпидермиса, подавление воспалительной реакции в коже и устранение зуда — могут быть решены использованием комбинации топического глюкокортикостероидного препарата Адвантан, в состав которого входит 0,1% МПА, и крема Бепантен, содержащего в качестве активного ингредиента 5% декспантенол. Достоинствами топического глюкокортикостероидного препарата Адвантан являются наличие препарата в 4 лекарственных формах (эмульсия, крем, мазь и жирная мазь), что позволяет выбирать лекарственную форму Адвантана с учетом стадии и локализации поражения кожи, быстрое развитие терапевтического эффекта, возможность использования препарата у детей, начиная с 4-месячного возраста, незначительное количество нежелательных явлений, связанных с применением препарата. Эффективность препарата Адвантан в лечении больных атопическим дерматитом может быть повышена использованием крема Бепантен, способствующего увлажнению кожи. ■

Литература

- Schmid-Grendelmeier P., Simon D., Simon P. et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841—849.
- Wüthrich B., Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the "IgE-associated" ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13: 1—5.
- Wüthrich B., Cozzio A., Roll A. et al. Atopic eczema: genetics or environment? *Ann Agric Environ Med* 2007; 14: 195—201.
- Metz M., Wahn U., Gieler U. et al. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: Update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 527—539.
- Slattery M.A., Essex M.J., Paletz E.M. et al. Depression, anxiety and dermatological quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (3): 668—671.
- Dalgard F., Lien L., Dalen I. Itch in the community: associations with psychosocial factors among adults. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007; 21 (9): 215—219.
- Weisshaar E., Diepgen T.L., Bruckner T. et al. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behavior and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm Venereol* 2008; 88 (3): 234—239.
- Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (9): 116—132.

9. Adaskevich V.P., Baltabaev M.K., Korsunskaya I.M. i soavt. Konsensus dermatologov stran SNG po dermatitam i ekzeme. Consilium Medicum. Dermatologiya. 2014: Ekstravypusk, 18 S. [Адаскевич В.П., Балтабаев М.К., Корсунская И.М. и соавт. Консенсус дерматологов стран СНГ по дерматитам и экземе. Consilium Medicum. Дерматология. 2014: Экстравыпуск, 18 с.]
10. Haneke E. The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate (MPA), a new topical corticosteroid. *J Dermatol Treatm* 1992; 3 (Suppl.2): 13—15.
11. Garcia Ponte L., Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. 2012; 26 (Suppl.6): 9—13.
12. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 251—258.
13. Bieber T., Vick K., Fölster-Holst R. et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy* 2007; 62 (2): 184—189.
14. Günther C., Kecskes A., Staks T. Täuber U. Percutaneous absorption of methylprednisolone aceponate following topical application of Advantan® lotion on intact, inflamed and stripped skin of male volunteers. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11: 35—42.
15. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate* in eczema and other inflammatory skin disorders — a clinical update. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (1): 85—92.
16. Hoffmann K., Auer T., Stücker M. et al. Comparison of skin atrophy and vasoconstriction due to mometasone furoate, methylprednisolone and hydrocortisone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10: 137—142.
17. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61: 969—987.
18. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J.C. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 614—618.
19. Goujon C., Alleaume B., De Bony R., Girard P. Randomised single-blind pilot comparison study of the efficacy and tolerability of Bepanthen ointment in subjects with bilateral dryness of the hands. *Realities Therapeutiques en Dermatologie-Venerologie* 1997; 66: 47—33.
20. Gehring W., Gloor M. Effect of topically applied dexpanthenol on epidermal barrier function and stratum corneum hydration. Results of human in vivo study. *Arzneimittelforsch* 2000; 50: 659—663.
21. Camargo F.B. Jr., Gaspar L.R., Maia Campos P.M. Skin moisturizing effects of panthenol-based formulations. *J Cosmet Sci* 2011; 62: 361—370.
22. Proksch E., Nissen H.P. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation. *J Dermatolog Treat* 2002; 13: 173—178.
23. Biro K., Thaci I.D., Ochsendorf F.R. et al. Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 80—84.
24. Ebner F., Heller A., Rippke F., Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 427—433.
25. Wiederholt T., Heise R., Skazik C. et al. Calcium pantothenate modulates gene expression in proliferating human dermal fibroblast. *Exp Dermatol* 2009; 18: 969—978.
26. Girard P., Beraud A., Goujon C. et al. Effect of Bepanthen ointment on the graft-donor site wound-healing model: double-blind biometrical and clinical study, with assessment by the patient, versus the vehicle. *Nouv Dermatol* 1998; 17: 559—570.
27. Heise R., Scazik C., Marquardt Y. et al. Dexpanthenol modulates gene expression in skin wound healing in vivo. *Skin Pharmacol Physiol* 2012; 25: 241—248.
28. Bahmer F., Pigatto P., Wehmeyer A. Adjuvante Hautpflege mit den dexpanthenolhaltigen Formen von pH5-Eucerin. *Dtsch Derm* 1997; 45 (4): 366—373.
29. Udompataikul M., Limp-O-Vart D. Comparative trial of 5% dexpanthenol in water-in-oil formulation with 1% hydrocortisone ointment in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 366—374.

об авторе:

В.В. Чикин — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

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

Славный путь длиною в жизнь: к 70-летию кафедры дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета

О.Р. Зиганшин, О.В. Лысенко, Ю.Н. Ковалев, О.И. Летяева

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

В статье изложен материал, повествующий об образовании, становлении и развитии кафедры кожных и венерических болезней Челябинского медицинского института, в настоящее время именуемой кафедрой дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Представлены фотодокументы и современные фотографии.

Ключевые слова: **Челябинск, кафедра, дерматовенерология, научные исследования.**

Контактная информация: olga_lisenko@bk.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 114—117.

A lifelong path of glory: on the 70th anniversary of the Chair of Dermatovenereology, South Ural State Medical University

O.R. Ziganshin, O.V. Lysenko, Yu.N. Kovalev, O.I. Letyayeva

South Ural State Medical University (State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education),
Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

????

Key words: **Chelyabinsk, chair of dermatovenereology.**

Corresponding author: olga_lisenko@bk.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 114—117.

■ История кафедры дерматовенерологии, как и всего Челябинского медицинского института, начинается в 1944 г. и является своеобразным продолжением истории Киевского медицинского института, находившегося в эвакуации в Челябинске во время Великой Отечественной войны. Тогда после освобождения Киева часть преподавателей вуза вернулась на родину, а часть осталась в Челябинске, так как решением правительства в городе был создан медицинский институт. По этой причине, в отличие от других молодых вузов, к преподаванию сразу приступили высокопрофессиональные сотрудники, имеющие большой опыт и преподавательской, и научной деятельности. Так, ректором института и одновременно заведующим кафедрой кожных и венерических болезней стал профессор Александр Николаевич Федоровский (1890—1964) — опытный организатор, педагог и прекрасный клиницист. Совместно с преподавателями А.А. Брябриной, С.Г. Колбиным и В.Н. Манохиным в трудных условиях военного времени и послевоенных лет, несмотря на голод и разруху, ему удалось организовать клинику института на базе военного госпиталя, а позднее — городского кожного диспансера, последипломное образование в форме клинической ординатуры и научное общество дерматологов и венерологов Челябинска. Тогда научные интересы кафедры были сфокусированы на борьбе с венерическими и

заразными кожными заболеваниями. На эту тему были опубликованы 75 научных работ.

Вторым заведующим стал ученик известного дерматолога П.С. Григорьева доцент Константин Петрович Кочетов (1903—1978), проработавший на кафедре с 1952 по 1965 г. В то время кафедра насчитывала всего двух преподавателей и опубликовала только 23 работы.

Значительно изменило историю кафедры избрание на заведование в 1965 г. кандидата медицинских наук, капитан первого ранга медицинской службы Иосифа Израилевича Ильина (1921—1994). И.И. Ильин закончил адъюнктуру (аспирантуру) на кафедре кожных и венерических болезней Военно-морской медицинской академии и в 1950 г. защитил кандидатскую, а в 1966 г., сразу после начала заведования, — докторскую диссертацию на тему «Актуальные проблемы негонококковых уретритов венерического происхождения». В 1967 г. ему было присвоено звание профессора. С началом руководства кафедрой И.И. Ильина педагогическая и научная активность сотрудников значительно оживилась: была улучшена материальная база, разработаны современные на тот момент времени методы наглядного сопровождения учебного процесса, защитили кандидатские диссертации преподаватели кафедры В.А. Пасечник и П.Ф. Тряпичников, увеличилось число преподавателей, ряды которых пополнились учениками И.И. Ильина.



Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней профессор А.Н. Федоровский (1944—1952)



Заведующий кафедрой доцент К.П. Кочетов (1952—1965)



Заведующий кафедрой дерматовенерологии профессор И.И. Ильин (1965—1991)

Навсегда пропитавшись питерской атмосферой истинной интеллигентности и интеллектуальности, Иосиф Израилевич был при этом человеком весьма требовательным, блестящим клиницистом, отлично владел организацией научной работы и навыками педагогического мастерства. Его лекции были одновременно высокоинформативны и артистичны, содержали самые современные данные по дисциплине и информацию из истории мировой культуры, литературы, живописи. Учили становиться профессионалами и настоящими людьми.

Кафедра наладила тесные научные связи с рядом ведущих учреждений: Центральным кожно-венерологическим институтом России, Институтом эпидемиологии имени Н.Ф. Гамалеи, Институтом ревматологии РАМН МЗ России, Медицинской академией Варшавы, Украинским кожно-венерологическим НИИ, Свердловским НИИ, многими ведущими кафедрами дерматовенерологии СССР.

Основными научными проблемами, которые разрабатывались И.И. Ильиным и его учениками, были вопросы совершенствования методик лечения сифилиса, вопросы негонококковых и гонококковых воспалительных заболеваний мочеполовых органов и их осложнений. И.И. Ильин и его ученики одними из первых в отечественной венерологии указали на роль хламидийной инфекции в урогенитальной патологии и развитии болезни Рейтера, придавая особое значение эпидемиологии негонококковых уретритов, в то время когда само существование негонококковых уретритов ставилось под сомнение.

Сотрудники кафедры непрерывно совершенствовали учебно-педагогический процесс, используя на лекциях и практических занятиях наборы восковых муляжей, вывезенных из Киева в годы войны преподавателями Киевского медицинского института, сохраненных и реставрированных в Челябинске, организовав библиотеку рентгенограмм, демонстрируя на лекциях и практических занятиях созданную И.И. Ильиным огромную коллекцию цветных слайдов по всем изучаемым вопросам.

Профессор И.И. Ильин — автор 325 работ, четырех монографий, в том числе монографии «Негонококковые уретриты у мужчин», выдержавшей три издания в издательстве «Медицина», соавтор двух изданий учебника по дерматовенерологии для студентов, монотематических сборников и т. д. Под его руководством были защищены три докторские и 13 кандидатских диссертаций, но и после его смерти еще ряд лет ученики созданной им школы заканчивали исследования, инициированные Иосифом Израилевичем. Профессор И.И. Ильин являлся членом редакционного совета журнала «Вестник дерматологии и венерологии», членом научного совета по дерматологии и венерологии АМН СССР, был избран почетным членом Всероссийского общества дерматологов и венерологов.

Являясь участником Великой Отечественной войны, И.И. Ильин был награжден орденом Отечественной войны II степени, двумя орденами Красной звезды, двумя медалями «За боевые заслуги» и 14 другими медалями.

В 1991 г. Иосиф Израилевич передал кафедру своему ученику, профессору Юрию Николаевичу Ковалеву, и перешел на должность профессора. Ю.Н. Ковалев, закончивший клиническую ординатуру и аспирантуру на кафедре кожных и венерических болезней Челябинского государственного медицинского института, в 1971 г. защитил кандидатскую, а в 1988 г. — докторскую диссертацию на тему «Роль иммунных нарушений в патогенезе, клиника и патогенетическая терапия болезни Рейтера». Согласно этой, близкой ему теме, Ю.Н. Ковалев развивал основное направление научной деятельности, посвятив ее изучению диагностики и лечения болезни Рейтера. Им были разработаны эффективные методики лечения урогенитальных инфекций и их осложнений у мужчин, широко использовавшиеся в практической медицине. К 2014 г. опубликовано 286 научных работ, он является соавтором трех монографий, 13 методических рекомендаций, учебника по дерматовенерологии для студентов медицинских институтов и врачей, четырех двухтомных руководств для врачей «Кожные и венерические болезни», двухтомного руководства для врачей «Клиническая дерматовенерология», двух изданий национального руководства «Дерматовенерология». Участник ВДНХ СССР. Имеет три изобретения. Подготовил двух докторов медицинских наук и 10 кандидатов и в настоящее время работает профессором кафедры, также передав руководство одному из своих последователей.

С 2011 г. кафедрой дерматовенерологии заведует доктор медицинских наук Олег Раисович Зиганшин. После окончания лечебного факультета Челябинского государственного медицинского института в 1993 г. О.Р. Зиганшин проходил обучение в клинической интернатуре и аспирантуре кафедры кожных и венерических болезней Челябинского государственного медицинского института, в 1997 г. защитил кандидатскую диссертацию. Докторская диссертация, защищенная в 2003 г. посвящалась теме: «Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика и оценка эффективности цитокиновой терапии воспалительных заболеваний половой сферы у мужчин». Автор 198 научных работ в российских и зарубежных изданиях, девяти методических пособий с грифом УМО, активный участник российских и международных конгрессов и съездов, О.Р. Зиганшин имеет патент РФ по диагностике хронического простатита, является автором монографии «Механизмы антибактериальной резистентности репродуктивных органов мужчин».



Заведующий кафедрой профессор Ю.Н. Ковалев (1991—2011)



Заведующий кафедрой дерматовенерологии д.м.н. О.Р. Зиганшин



Профессор И.И. Ильин на лекции



Первые преподаватели кафедры кожных и венерических болезней с ординаторами (1945 г.)



Первое помещение кафедры (1945 г.)



Главный учебный корпус кафедры дерматовенерологии ЮУГМУ (2013 г.)



Действующий состав кафедры дерматовенерологии (2014 г.)

Олег Раисович — член диссертационного совета ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России (Екатеринбург), член правления Российского общества дерматовенерологов и косметологов и председатель Челябинского отделения Российского общества дерматовенерологов и косметологов имени И.И. Ильина. С 2011 г. возглавляет экспертную группу инфекционного направления областной аттестационной комиссии при Министерстве здравоохранения Челябинской области специалистов с высшим профессиональным образованием. С 2010 г. является секретарем областной межведомственной комиссии по проблемам социальной патологии при правительстве Челябинской области, в 2010 г. назначен главным врачом ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» и главным внештатным специалистом по дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Челябинской области.

С 2011 г. количество сотрудников кафедры значительно увеличилось. Включив в свой состав кафедру кожных и венерических болезней Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования и кафедру дерматологии и косметологии Челябинской государственной медицинской академии, О.Р. Зиганшин возглавил коллектив, состоящий из шести докторов и пяти кандидатов медицинских наук. Существенно расширена материальная база кафедры, с ростом образовательных направлений увеличено количество учебных баз, которое к 2014 г. возросло до пяти. Обучение на кафедре ведется по 13 образовательным программам: для студентов пяти факультетов Южно-Уральского государственного медицинского университета, интернатура, ординатура по специальностям «дерматовенерология» и «косметология», профессиональная переподготовка, общее усовершенствование по специальности «дерматовенерология»,

профессиональная переподготовка по специальности «косметология», тематические усовершенствования.

Основными направлениями научной работы сотрудников кафедры под руководством Олега Раисовича являются вопросы диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), хронического простатита, эректильной дисфункции, мужского бесплодия, иммунология оппортунистических инфекций урогенитального тракта у женщин и мужчин, детская дерматология, исследования регуляции иммунитета в клинике кожных болезней, клинико-морфологические аспекты инъекционной косметологии, дерматоонкология.

Сотрудники кафедры активно участвуют в работе местных органов здравоохранения, являясь консультантами в лечебных учреждениях — учебных базах кафедры, членами комиссий по борьбе с ИППП, проводя конференции и заседания челябинского отделения Российского общества дерматовенерологов и косметологов имени И.И. Ильина, школы-семинары для врачей Челябинской области и Челябинска по различным вопросам дерматовенерологии и косметологии. 12 сентября 2014 года в честь юбилейной даты, в рамках научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Челябинской области состоялась торжественная церемония открытия памятной мемориальной доски в честь выдающегося российского ученого дерматовенеролога Иосифа Израилевича Ильина.

Несмотря на свое 70-летие или благодаря ему кафедра дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета молода и активна. Накопленный за годы работы опыт, сформировавшийся у сотрудников с многолетним стажем, и инициативность молодых коллег, возглавляемых перспективным современным руководителем, позволяют коллективу успешно решать стоящие перед ним учебные и научные задачи. ■

об авторах: ▶

О.Р. Зиганшин — д.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

О.В. Лысенко — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Ю.Н. Ковалев — д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

О.И. Летяева — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Anniversary
M.A. Zemtsov
On the 60th anniversary



ЗЕМЦОВУ МИХАИЛУ АЛЕКСЕЕВИЧУ — 60 ЛЕТ

Земцов Михаил Алексеевич родился в 1954 г. в семье сельских медиков в уютном и красивом селе Красном Грачевского района Ставрополя. В 1977 г. окончил с отличием Ставропольский государственный медицинский институт. С 1977 по 1979 г. обучался в клинической ординатуре на кафедре акушерства и гинекологии СГМА. С 1979 по 1985 г. — ассистент кафедры акушерства и гинекологии СГМА. С 1985 по 1986 г. — заведующий родильным отделением Шпаковской ЦРБ. С 1986 по 1988 г. — врач краевого клинического кожно-венерологического диспансера. С 1988 г. — главный врач краевого кожно-венерологического диспансера.

В 1995 г. М.А. Земцов защитил кандидатскую диссертацию: «Современный метод лечения мочеполового трихомониаза и трихомонадно-хламидийной инфекции у женщин». М.А. Земцов — автор 26 научных работ, одного изобретения

С 1992 г. является главным внештатным дерматовенерологом Министерства здравоохранения Ставропольского края, ЮФО, СКФО, член Профильной

комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

М.А. Земцов — председатель ревизионной комиссии Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

Награжден медалью общества «За заслуги перед Российской дерматовенерологией», медалями Ставропольского края «За доблестный труд» III степени, «За заслуги перед Ставропольским краем», юбилейными медалями «90 лет ВЧК — КГБ — ФСБ» и «200 лет основания курортного региона Российской Федерации Кавказские Минеральные Воды».

В 2012 году 2-е место в номинации «инфекционные болезни» на Всероссийском конкурсе.

В 2014 г. награжден медалью «Герой труда Ставрополя».

Президент региональной общественной организации «Ассоциация медицинских работников Ставрополя».

*Редакция журнала «Вестник дерматологии и венерологии»
поздравляет Михаила Алексеевича с юбилеем, желает ему здоровья
и творческих успехов.*

Anniversary
B.M. Sasikov
On the 65th anniversary

САСИКОВУ
БОРИСУ
МУАЕДОВИЧУ — 65 ЛЕТ

30 июля 2014 г. исполнилось 65 лет со дня рождения Бориса Муаедовича Сасикова — председателя Кабардино-Балкарского регионального отделения дерматовенерологов и косметологов РОДВ, к.м.н., врача-дерматовенеролога ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер» Минздрава КБР.

В 1972 г. Б.М. Сасиков закончил медицинский факультет Кабардино-Балкарского государственного университета по специальности «лечебное дело» и был направлен в Республиканский кожвендиспансер, где и прошел первичную специализацию.

С 1974 по 1975 г. работал в должности главного врача Республиканской кожно-венерологической больницы.

С 1975 по 1977 г. обучался в клинической ординатуре по специальности на кафедре кожных и венерических болезней 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова.

В 1977 г. поступил в целевую аспирантуру кафедры кожных и венерических болезней 2-го МОЛГМИ (Москва), где приступил к работе над диссертацией под руководством заведующего кафедрой кожных и венерических болезней, профессора, доктора медицинских наук Ю.К. Скрипкина.

В 1981 г. в Центральном кожно-венерологическом институте МЗ СССР успешно защитил кандидатскую диссертацию «Лечение герпетического дерматита Дюринга димочионом». Опубликовал в печати 10 работ по теме.

С 1980 по 1993 г. работал врачом-дерматовенерологом в Республиканском кожвендиспансере, а в 1993 г. возглавил поликлиническое отделение.

В 1994 г. Б.М. Сасиков был избран председателем регионального отделения дерматовенерологов Кабардино-Балкарской Республики и до сегодняшнего дня возглавляет его. В настоящее время в обществе

состоит 85 специалистов. Борис Муаедович является членом правления РОДВК.

В 2009 г. награжден почетной медалью РОДВК «За заслуги перед российской дерматовенерологией», активный участник всех съездов, конгрессов и конференций.

Борис Муаедович продолжает трудиться, кроме лечебной ведет активную общественную работу в диспансере, является председателем совета трудового коллектива, а также возглавляет совет ветеранов диспансера.

Уделяет большое внимание работе с молодыми специалистами, много работает с молодежной аудиторией, проводит семинары, круглые столы.

У Бориса Муаедовича хватает времени и на педагогическую работу: он преподает в Межотраслевом региональном центре повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, на курсах усовершенствования и сертификации врачей и средних медработников по дисциплине «дерматовенерология и косметология».

Высокий профессионализм, большой жизненный опыт, глубокие знания, человеческая порядочность, организаторские способности, отзывчивость, чуткость — все эти качества Б.М. Сасикова создают в коллективе диспансера прекрасную атмосферу и рабчее настроение.

Б.М. Сасиков заслуженно пользуется авторитетом, уважением и любовью среди сотрудников диспансера.

За многолетний труд в области здравоохранения был неоднократно награжден почетными грамотами МЗ СССР, РФ и КБР. За большую воспитательную работу среди молодежи республики в 2014 г. ДОСААФ Российской Федерации наградил Б.М. Сасикова юбилейной медалью им. А.И. Покрышкина.

*Редакция журнала «Вестник дерматологии и венерологии»
поздравляет Бориса Муаедовича с юбилеем,
желает ему крепкого здоровья и творческих успехов.*