



Уважаемые коллеги!

Кафедра дерматовенерологии и косметологии РУДН
проводит набор слушателей на обучение
В ОРДИНАТУРУ ПО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
с последующим обучением по программе «Косметология».
Срок обучения – 2 года (2021–2023 гг. обучения)

В заявлении на обучении обязательно указывайте название кафедры – «Кафедра дерматовенерологии и косметологии» (зав. кафедрой – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Баткаев Э.А.)

Телефоны для записи: 8-915-023-09-87, 8-915-023-07-61
Ваши заявки направляйте на e-mail: dermrudn-fpk@yandex.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ БАЗЫ КАФЕДРЫ:



Филиал № 1 ФГБУ «Лечебно-реабилитационный клинический центр»
МО РФ (Центральный военный госпиталь, г. Химки)



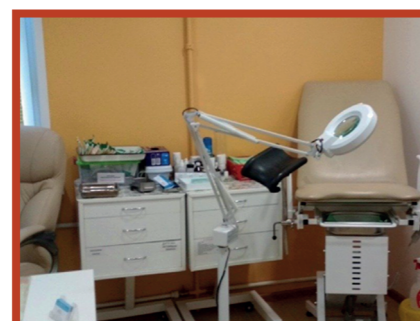
Холдинг «СМ-Клиника»



Сеть клиник и медицинских центров
«СЕМЕЙНЫЙ ДОКТОР»



Клиника профессора Юцковской в Москве



ООО «Медицинский центр ЭСКУЛАП»



Клиника «Личный доктор»

- ◆ **Перспективы антицитокиновой терапии атопического дерматита**
- ◆ **Патогенетическая взаимосвязь степени тяжести псориаза и дефицита витамина Д**
- ◆ **Врожденная ихтиозиформная эритродермия – клинический случай**
- ◆ **Иммунные ответы после применения лазерной терапии у оперированных ортогнатических больных**
- ◆ **Применение тэнс и акупунктуры у онкологических больных с дистальной полиневропатией, индуцированной цитостатиками**
- ◆ **Прогнозирование результатов хирургического лечения пациентов с акромегалией**

МОСКВА 2021

XXVI-Й МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СИМПОЗИУМ «НОВОЕ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ, АЛЛЕРГОЛОГИИ: НАУКА И ПРАКТИКА»

25 ноября 2021 г.

Приглашаем Вас принять участие в работе симпозиума

Программные вопросы:

1. Острые и хронические дерматозы.
2. Псориатический артрит: ранняя диагностика, профилактика.
3. Иммунопатология и аллергия в практической дерматологии.
4. Вирусные заболевания кожи и слизистых.
5. ИППП – главная угроза репродуктивному здоровью человека.
6. Микозы.
7. Болезни волос и кожи головы.
8. Современные технологии в косметологии, новые возможности эстетического омоложения, инвазивные и неинвазивные методики, нитевой лифтинг, современные тенденции ботулинотерапии, аппаратная косметология и сочетанный подход к коррекции эстетических недостатков.
9. Лазерные технологии в дерматологии и косметологии.
10. Профилактика и лечение осложнений косметологических процедур.
11. Мастер-классы современных технологий в косметологии.
12. Выставка лекарств и современных технологий в дерматовенерологии и косметологии.

В соответствии с Планом научных мероприятий РУДН в рамках Форума «Международная медицинская образовательная неделя РУДН» 20-27.11.21 г. в г. Москве 25 ноября 2021 г. в Центральном Доме Ученых Пречистенка д.16) состоится XXVI-й междисциплинарный симпозиум "Новое в дерматовенерологии и косметологии, аллергологии: наука и практика"

Тезисы будут печататься в журнале Вестник последипломного медицинского образования №4 2021 г. (журнал включен в список ВАКа). Требования к публикациям: до 2 страниц А4, шрифт TimesNewRoman – 14, интервал 1,5 в текстовом редакторе MS Word. Название файла должно соответствовать названию тезисов и докладов. Тезисы должны содержать название тезиса на русском и английском языках, ФИО авторов на русском и английском языках, название учреждения на русском и английском языках. Тезисы должны содержать разделы: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы

Тезисы принимаются до 10 октября 2021 год.

Начисление баллов НМО осуществляется при регистрации на сайте

[https:// edu.rosminzdrav.ru](https://edu.rosminzdrav.ru) и посещения секций:

1. Криотерапия (18 ч).
2. Радиоволновая терапия в дерматовенерологии (18 ч).
3. Плазматерапия в дерматовенерологии и косметологии (18 ч).
4. Основы трихологии (36 ч).
5. Лазерная терапия в дерматовенерологии и косметологии (36 ч).

По вопросам участия, пожалуйста, обращайтесь в оргкомитет.

ОРГАНИЗАТОРЫ:

Российский университет дружбы народов.
Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН
В работе Симпозиума примут участие 350-400 врачей дерматовенерологов, косметологов, урологов, гинекологов из г. Москвы и регионов России. Модераторами научного мероприятия будут ведущие ученые страны.

Адрес оргкомитета

XXVI междисциплинарного симпозиума:

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, стр. 3,
кафедра дерматовенерологии и косметологии ФНМО РУДН,
координатор – Надежда Владимировна Баткаева.
Тел.: 8 (495) 964-31-46; 8 (915) 023-07-61; 8 (915) 023-09-87;
e-mail: dermrudn-fpk@yandex.ru; www.dermatovenerology.pro

Председатель оргкомитета – заслуженный врач РФ,
профессор Эдуард Алексеевич Баткаев

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
Факультет непрерывного медицинского образования
КАФЕДРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ
(зав. кафедрой – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Баткаев Э.А.)

ПЛАН РАБОТЫ КАФЕДРЫ НА 2021 г.

Ординатура «Дерматовенерология» — 2 года (с 20.09.2021 г.)

Первичная переподготовка «Дерматовенерология» (576 часов)

01.02.2021—20.05.2021
05.04.2021—31.07.2021
01.09.2021—30.12.2021

Первичная переподготовка врачей—дерматовенерологов по программе «Косметология» (576 часов, прерывистое обучение)

01.03.2021—31.07.2021
24.05.2021—30.10.2021
01.09.2021—30.12.2021

Программы повышения квалификации 144 ак.ч (бывшие сертификационные циклы):

«Дерматовенерология» (144 часа)

30.03.2021 — 27.04.2021
27.04.2021 — 25.05.2021
25.05.2021 — 22.06.2021
13.07.2021—10.08.2021
14.09.2021—12.10.2021
02.11.2021—30.11.2021

«Косметология» (144 часа)

30.03.2021 — 27.04.2021
27.04.2021 — 25.05.2021
18.05.2021 — 15.06.2021
06.07.2021—03.08.2021
07.09.2021—05.10.2021
26.10.2021—23.11.2021
30.11.2021—28.12.2021

Трихология (72ч)

08.02.2021 — 20.02.2021 (практика 8.02 —12.02)
12.04.2021 — 24.04.2021 (практика 12.04 — 16.04)
07.06.2021 — 19.06.2021 (практика 7.06 — 11.06)
20.09.2021 — 02.10.2021 (практика 20.09 — 24.09)
15.11.2021 — 27.11.2021 (практика 15.11 — 19.11)

Основы трихологии (36ч)

08.02.2021 — 13.02.2021 (практика 8.02 —10.02)
12.04.2021 — 17.04.2021 (практика 12.04 — 14.04)
07.06.2021 — 12.06.2021 (практика 7.06 — 09.06)

20.09.2021 — 25.09.2021 (практика 20.09 — 22.09)
15.11.2021 — 20.11.2021 (практика 15.11 — 17.11)

Криотерапия (18ч)

01.03.2021—03.03.2021 (практика 2 марта)
24.05.2021—26.06.2021 (1 день практики)
01.09.2021—03.09.2021 (1 день практики)

Радиоволновая терапия в дерматовенерологии (18ч)

01.03.2021—03.03.2021 (практика 3 марта)
24.05.2021—26.06.2021 (1 день практики)
01.09.2021—03.09.2021 (1 день практики)

Деструктивные методы в дерматовенерологии. Дерматоонкология. Основы дерматоскопии (72ч)

01.03.2021—13.03.2021 (практика 1, 2, 3 марта)
24.05.2021—05.06.2021 (3 дня практики)
01.09.2021—14.09.2021 (3 дня практики)

Плазматерапия в дерматовенерологии и косметологии (18 часов)

14.06.2021—16.06.2021
27.09.2021—29.09.2021
22.11.2021—24.11.2021

«Диагностика заболеваний волос. Трихоскопия» (18 часов)

12.04.2021 — 14.04.2021 (практика 12.04)
07.06.2021 — 09.06.2021 (практика 7.06)
20.09.2021 — 22.09.2021 (практика 20.09)
15.11.2021 — 17.11.2021 (практика 15.11)

«Нерубцовые алопеции. Диагностика и лечение» (18 часов)

13.04.2021 — 15.04.2021 (практика 13.04 и 14.04)
08.06.2021 — 10.06.2021 (практика 8.06 и 9.06)
21.09.2021 — 23.09.2021 (практика 21.09 и 22.09)
16.11.2021 — 18.11.2021 (практика 16.11 и 17.11)

«Интъекционная и аппаратная трихология» (18 часов)

15.04.2021 — 17.04.2021 (практика 15.04)
10.06.2021 — 12.06.2021 (практика 10.06)
23.09.2021 — 25.09.2021 (практика 23.09)
18.11.2021 — 20.11.2021 (практика 18.11)

В настоящее время баллы НМО начисляются за курсы 18ч и 36ч, при условии регистрации на сайте [https:// edu.rosminzdrav.ru](https://edu.rosminzdrav.ru), а именно:

- Программа «**Основы трихологии» (36ч)** при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru> После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 36 баллов. 15 000 ₹
- Программа «**Лазерная терапия в дерматовенерологии и косметологии» (36ч)** при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru> После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 36 баллов. 25 000 ₹
- Тематическое усовершенствование по теме «**Радиоволновая терапия в дерматовенерологии» (18 часов)** при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru> После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов. 15 000 ₹
- Тематическое усовершенствование по теме «**Криотерапия» (18 часов)** при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru> После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов. 15 000 ₹
- Тематическое усовершенствование по теме «**Плазматерапия в дерматовенерологии и косметологии» (18 часов)** — при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru> После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов. 12 000 ₹
- Тематическое усовершенствование по теме «**Нормативно-правовые требования организации косметологической помощи населению» (18 часов)** — при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru> После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов. 15 000 ₹
- Тематическое усовершенствование по теме «**Нормативно-правовые требования организации дерматологической помощи населению» (18 часов)** — при регистрации через сайт <https://edu.rosminzdrav.ru> После прохождения обучения выдается удостоверение о повышении квалификации и начисляется 18 баллов. 15 000 ₹

Количество программ будет со временем увеличиваться, просьба зарегистрироваться на сайте РосМинздрава и проверить актуальную информацию самостоятельно. Кафедра в настоящее время готовит программы для опубликования.

ВЕСТНИК ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ научно-практический и информационный журнал № 2, 2021

Главный редактор:

Э. А. Баткаев, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, заслуженный врач РФ, Д.м.н., профессор.

Зам. главного редактора:

Н. В. Баткаева, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, к.м.н., доцент.

Члены редакционного совета:

Р. М. Абдрахманов, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Казанского ГМУ, чл.-корр. АНТ, Д.м.н., профессор;

И. В. Виноградов, заведующий кафедрой андрологии ФНМО МИ РУДН, Д.м.н., профессор;

О. А. Доготарь, заместитель директора ЦСО Медицинского института РУДН, ученый секретарь Ученого совета факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, доцент кафедры внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, к.м.н., доцент;

В. А. Иванов, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики и хирургии ФНМО МИ РУДН, Д.м.н., профессор;

А. В. Майорова, заведующая кафедрой эстетической медицины ФНМО МИ РУДН, к.м.н., доцент ФНМО МИ РУДН;

В. В. Астахов, профессор кафедры анатомии человека МИ РУДН, Д.м.н.;

Ю. Ф. Сахно, заведующий кафедрой функциональной диагностики РУДН, Д.м.н.;

Т. А. Славянская, доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии РУДН. Член экспертного совета ВАК;

Н. С. Татаурщикова, доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии РУДН;

М. Б. Хамошина, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН, Д.м.н.;

И. А. Чистякова, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, к.м.н., ст.н.с.;

Д. И. Кича, профессор, Д.м.н., заведующий кафедрой организации здравоохранения, лекарственного обеспечения, медицинских технологий и гигиены ФНМО МИ РУДН, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института РУДН, член экспертного совета ВАК.

Содержание

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Перспективы антицитокиновой терапии атопического дерматита** 3
Гамара М.А., Аун Р.Ю., Фролова А.Ю., Инаури А.Я., Уджуху В.Ю., Баткаев Э.А.
- Оценка взаимосвязи состава микроэлементов в волосах с параметрами трихограммы и биохимическими изменениями у больных телогеновой алопецией (L65.0)** 9
Темников В.Е., Проценко О.А., Волошин Р.Н., Темникова Е.В., Диденко И.В.
- Врожденная ихтиозиформная эритродермия** 14
Очоа Лусуриага Д. дель С., Аргуэта Матуте А.С.М., Инаури А.Я., Короткий Н.Г., Баткаев Э.А.
- Псориаз и коморбидные заболевания** 20
Маглаперидзе М., Баткаев Э.А., Сепиашвили Р.И., Баткаева Н.В.
- Патогенетическая взаимосвязь степени тяжести псориаза и дефицита витамина D** 27
Самбурская О.В., Баткаева Н.В., Калинин С.Ю., Баткаев Э.А.

ФИЗИОТЕРАПИЯ

- Иммунные ответы после применения лазерной терапии у оперированных ортогнатических больных** 32
Куликова Н.Г., Жилоков З.Г., Ткаченко А.С.
- Применение ТЭНС и акупунктуры у онкологических больных с дистальной полиневропатией, индуцированной цитостатиками** 35
Аль-Замиль М.Х., Куликова Н.Г.

ТЕРАПИЯ

- Прогностическое значение В-линий при ультразвуковом исследовании легких после Т6МХ у пациентов с первичным острым инфарктом миокарда и чрескожным коронарным вмешательством** 38
Мамедов С.В., Тимофеева Т.М., Кабельо Ф.Э., Ефимова В.П., Доготарь О.А., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д.

НЕЙРОХИРУРГИЯ

- Прогнозирование результатов хирургического лечения пациентов с акромегалией** 44
Ибрагим С.Р.А., Шкарубо А.Н., Астафьева Л.И., Широкова Д.Г.



POST-QUALIFYING MEDICAL EDUCATION HERALD

research-to-practice and informational magazine №2, 2021

Managing editor:

E. A. Batkaev,

Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology Peoples' Friendship University of Russia, honored doctor of Russia, MD, Professor.

Deputy chief editor:

N. V. Batkaeva,

Associate Professor in the Department of Dermatovenereology and Cosmetology Peoples' Friendship University of Russia, PhD, associate Professor.

Members of editorial team:

R. M. Abdrakhmanov,

Head of the Department of skin and venereal diseases of Kazan State Medical University, corresponding member, interviewer ANT, MD, Professor;

I. V. Vinogradov,

Head of the Department of andrology Peoples' Friendship University of Russia, MD;

O. A. Dogotar,

Deputy Director of the CSD Medical Institute of PFUR, academic Secretary of the Academic Council of the faculty of advanced training of medical workers, peoples' friendship University, associate Professor of the Department of internal medicine, cardiology and clinical pharmacology of the faculty of advanced training of medical workers, peoples' friendship University, PhD, associate Professor;

V. A. Ivanov,

Head of Department "Ultrasonic diagnostics and surgery" Peoples' Friendship University of Russia, MD, Professor;

A. V. Mayorova,

Head of chair of aesthetic medicine Peoples' Friendship University of Russia, candidate, associate Professor Peoples' Friendship University of Russia;

V. V. Astashov,

Professor of the Department of Human Anatomy Peoples' Friendship University of Russia, MD

Y. F. Sakhno,

Head of Department of functional diagnostics Peoples' Friendship University of Russia, MD;

T. A. Slavyanskaya,

Doctor of medical Sciences, Professor of the Department of Allergology and immunology, Peoples' Friendship University of Russia. Member of the expert Council of VAK;

N. S. Tataurschikova,

Doctor of medical Sciences, Professor of the Department of Allergology and immunology, Peoples' Friendship University of Russia;

M. B. Khamoshina,

Department of obstetrics, gynecology and reproductive medicine Peoples' Friendship University of Russia, MD;

I. A. Chistyakova,

Associate Professor in the Department of Dermatovenereology and Cosmetology Peoples' Friendship University of Russia, PhD, senior researcher;

D. I. Kitcha,

professor, MD, head of Department of organization of health care, provision of medicines, medical technology and hygiene Peoples' Friendship University of Russia. Professor of the Department of public health, health and hygiene of the medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia. Member of the expert Council of VAK.

Content

DERMATOVENEROLOGY

- Prospects of anti-cytokine therapy for atopic dermatitis** 3
Gamara M.A., Aoun R. Yu., Frolova A.U., Inauri A.Y., Ujuhu V.Yu, Batkaev E.A.
- Estimation of relationship of microelements composition in hair with trichogram parameters and biochemical changes in patients with telogenic alopecia (165.0)** 9
Temnikov V.E., Protsenko O.A., Voloshin R.N., Didenko I.V., Temnikova E.V.
- Congenital ichthyosiform erythroderma** 14
Ochoa Luzuriaga J. del S., Argueta Matute A.S.M., Inauri A.Ya., Korotkiy N.G., Batkaev E.A.
- Psoriasis and comorbid diseases** 20
Maglaperidze M., Batkaev E.A., Sepiashvili R.I., Batkaeva N.V.
- Pathogenetic relationship between the severity of psoriasis and vitamin D deficiency** 27
Samburskaya O.V., Batkaeva N.V., Kalinchenko S.Yu., Batkaev E.A.

PHYSIOTHERAPY

- Immune responses after laser therapy in operated orthognathic patients** 32
Kulikova N.G., Zhilokov Z.G., Tkachenko A.S.
- The use of TENS and acupuncture in cancer patients with distal polyneuropathy induced by cytostatics** 35
Al Zamil M., Kulikova N.G.

THERAPY

- Prognostic impact of B-lines by lung ultrasound after 6-minute walk test in patients with primary acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention** 38
Mamedov S.V., Timofeeva T.M., Cabello Montoya F., Efimova V.P., Dogotar O.A., Safarova A.F., Kobalava Zh.D.

NEUROSURGERY

- Prediction of treatment outcomes in patients with acromegaly** 44
Ibrahim S.R.A., Shkarubo A.N., Astaf'eva L.I., Shirokova D.



Перспективы антицитокиновой терапии атопического дерматита

М.А. Гамара¹, Р.Ю. Аун¹, А.Ю. Фролова¹, А.Я., Инаури¹,
В.Ю. Уджуху², Э.А. Баткаев¹

¹ Российский университет дружбы народов, кафедра дерматологии и косметологии Москва, Российская Федерация

² ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И. Пирогова

РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит (АтД) является серьезной медико-социальной проблемой, которая влияет на качество жизни больного человека. Заболевание имеет мультифакториальный генез, хроническое, рецидивирующее течение с наследственной предрасположенностью.

При АтД главные изменения иммунологических реакций происходят именно в коже. Анализ иммунного ответа, генетических и клинических факторов при АтД помогает в современной практике найти новые направления для персонализированной медицины.

В российских и европейских клинических рекомендациях предложены стандартные схемы терапии АтД с применением топических и системных глюкокортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина, увлажняющих средств, а так же использование системных иммуносупрессоров (циклоспорина) при тяжелом течении и резистентной к лечению форме нередко не позволяют купировать патологический процесс. В связи с этим важным является поиск новых фармацевтических подходов. В настоящее время фарминдустрия накопила потенциал в разработке антицитокиновой терапии АтД с целью воздействия на определенные цитокины и их рецепторы: ИЛ-13, ИЛ-31, ОХ40(CD134) и киназное семейство белков янус (Janus), которые участвуют в патогенезе заболевания. К такому новому классу препаратов относят дупилумаб, реализующий свое действие через блокирование рецептора к интерлейкину-4. На сегодняшний день дупилумаб является единственным биологическим препаратом, который был зарегистрирован в России для терапии бронхиальной астмы (БА) и АтД начиная с 12 лет.

В статье для ознакомления специалистов представлены сведения о разрабатываемых перспективных антицитокиновых препаратах, которые находятся в различной стадии клинических испытаний и регистрации.

Ключевые слова: атопический дерматит, стандартные схемы терапии, антицитокиновой терапии, дупилумаб

ABSTRACT

Prospects of anti-cytokine therapy for atopic dermatitis

M.A. Gamara¹, R.Yu. Aoun¹, A.U. Frolova¹, A.Y., Inauri¹, V. Yu Ujuhu², E.A. Batkaev¹

¹ Peoples' Friendship University (RUDN University) of Russia, Department of Dermatology and Cosmetology Moscow, Russian Federation,

² ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова

Atopic dermatitis (AtD) is a serious medical and social problem that affects the quality of patient's life. The disease has multifactorial etiology.

In AD, the main changes in immunological reactions occur in the skin. The analysis of the immune response, genetic and clinical factors in AD helps in modern practice to find new directions for personalised therapy. In the Russian and European clinical guidelines, schemes of AtD therapy, recommend the use of topical and systemic glucocorticosteroids, topical calcineurin inhibitors, moisturizers, as well as the use of systemic immunosuppressors(cyclosporine) in severe and resistant forms which usually do not stop the pathological process. In this regard, it is important to search for new pharmaceutical approaches. Currently, the pharmaceutical industry has accumulated over the years, expertise in the development of anti-cytokine therapy for AtD in order to affect certain cytokines and their receptors: IL-13, IL-31, ОХ40 (CD134) and the kinase family of Janus proteins, which are involved in the pathogenesis of the disease. This new class of drugs includes dupilumab, which implements its action through blocking the interleukin-4 receptor. To date, Dupilumab is the only biological drug that has been registered in Russia for the treatment of bronchial asthma (BA) and AtD since the age of 12. The article provides information about the developed prospective anti-cytokine drugs, which are at various stages of clinical trials and registration.

Key words: atopic dermatitis, anti-cytokine therapy, dupilumab



Атопический дерматит (АтД) является серьезной медико-социальной проблемой, которая влияет на качество жизни больного человека [1]. Заболевание имеет мультифакториальный генез, хроническое, рецидивирующее течение с наследственной предрасположенностью, Этиопатогенез развития АтД до конца не изучен, заболевание приводит к дисфункции кожного барьера, зуду и нарушению сна, а так же сопутствующему «атопическому маршу», снижает социальную адаптацию и может привести к жизнеугрожающим состояниям [2].

Распространенность дерматозов увеличивается из года в год. АтД встречается во всех странах мира и согласно данным Федерального статистического наблюдения в 2018 году в Российской Федерации заболеваемость атопическим дерматитом составила 188,2 случаев на 100000 населения. Наибольшая заболеваемость АтД отмечается среди детей в возрасте от 0 до 14 лет, составившая 774,4 случаев на 100000 и в возрасте от 15 до 17 лет — 374,1 случаев на 100000 соответствующего населения, распространенность — 1134,0 случаев на 100000 соответствующего населения [3].

В современных исследованиях обращают внимание на проблемы заболевания связанные с особенностью генотипа, фенотипа, возраста дебюта заболевания, тяжестью течения воспаления, а так же ответом организма на действие аллергенов и терапию [4]. Чаще всего выделяют АтД с ранним дебютом и высоким риском развития проявлений аллергии со стороны респираторной системы. «Атопический марш»- аллергический ответ в виде бронхиальной астмы и аллергического ринита на фоне развития атопического дерматита [5].

Диагноз основывается на возрастных клинических критериях, которые включают зуд и рецидивирующий дерматит, затрагивающий лицо, туловище и/ или разгибательные поверхности конечностей у младенцев, сгибательные поверхности, такие как запястья, лодыжки, подколенные ямки у детей или руки у взрослых. При АтД наблюдаются характерные лабораторные признаки: высокий уровень иммуноглобулина Е (IGE) и циркулирующие эозинофилы. На сегодняшний момент еще не идентифицированы патогномичные биомаркеры, поэтому диагноз основывается на личном и семейном анамнезе, физикальном обследовании, для исключения других дерматозов [2, 4].

При АтД главные изменения иммунологических реакций происходят именно в коже. Основными цитокинами в патогенезе, вызывающие в органе-мишени воспаление, являются: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-19, ИЛ-23, ИЛ-29, ИЛ-31, ИЛ-33, ФНО- α , ФНО- β [6, 7]. Анализ иммунного ответа, генетически и клинических факторов при АтД помогает в современной практике найти новые направления для персонализированной медицины. Подход к лечению пациентов должен быть комплексный, влияющий на все патогенетические процессы, сопровождаясь адекватной наружной терапией [8, 9].

В настоящее время стандартные методы лечения АтД не всегда приводит к стойкой ремиссии. В российских и европейских клинических рекомендациях предложены схемы терапии коррелирующие со стадией заболевания [8,9]. Топические и системные глюкокорти-

костероиды, топические ингибиторы кальциневрина, увлажняющие средства, а так же использование системных иммуносупрессоров(циклоспорина) при тяжелом течении и резистентной к лечению форме нередко не позволяют купировать патологический. В связи с этим продолжается поиск новых фармацевтических подходов, что способствовало разработке современной таргетной системной противовоспалительной терапии с целью воздействия на определенные цитокины и их рецепторы: ИЛ-13, ИЛ-31, ОХ40(CD134) и киназное семейство белков янус(Janus), которые участвуют в патогенезе АтД [10].

Таргетная терапия основана на гибридной технологии воспроизведения иммуноглобулинов клоном В-лимфоцитов, полученным из миеломной опухоли. С точки зрения структуры моноклональное антитело- это всегда большая белковая молекула, как правило иммуноглобулин класса G, являющийся высокоспецифичным к определенному эпитопу. В отличие от химиопрепаратов моноклональные антитела вводят только парентерально(внутривенно и подкожно). Для каждого препарата биологической терапии строго определен свой путь введения в организм.

К последнему поколению моноклональных антител относят рекомбинантные молекулы, состоящие на 100 % из человеческого белка, по строению максимально приближенные к человеческим антителам. Они могут использоваться длительно без опасения снижения фармакологических свойств и нежелательных реакций при введении. К новому классу препаратов относят дупилумаб, реализующий свое действие через блокирование рецептора к интерлейкину-4.

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), не являющееся иммунодепрессантом. производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК в суспензионной культуре клеток яичника китайского хомячка. Дупилумаб связывается с компонентом рецептора ИЛ-4, ИЛ-4Ra, и ИЛ-13, которые необходимы для передачи провоспалительного сигнала. Так же связываясь с компонентом рецептора на чувствительных нервных окончаниях уменьшается ощущение зуда. Данная субъединица позволяет блокировать целый каскад иммунных реакций и обеспечивает целенаправленную иммуномодуляцию. На сегодняшний день Дупилумаб является единственным биологическим препаратом, который был зарегистрирован в России для терапии бронхиальной астмы (БА) и АтД начиная с 12 лет и помогает добиться улучшения симптомов комплекса коморбидных аллергических болезней(БА, АР, полипозный ринит/синусит), которые могут сочетаться с Ат Д. При использовании дупилумаба в течении 16 недель отмечено уменьшение маркеров Th2-воспаления: снижались сывороточные уровни суммарного и специфического IgE, периостина и циркулирующих хемокинов CCL17, CCL18. Препарат изучен более чем у 10 000 пациентов в 50 клинических исследованиях при различных хронических заболеваниях, вызванных воспалением 2-го типа. В дополнение к утвержденным в настоящее время показаниям, компании также изучают дупилумаб при других заболеваниях, включая детский атопический дерматит (от 6 мес до 5 лет, 3-я фаза), бронхиальную астму у детей

в возрасте 6—11 лет (3-я фаза), эозинофильный эзофагит (3-я фаза), хроническую обструктивную болезнь легких (3-я фаза), буллезный пемфигоид (3-я фаза), узловатую пруриго (3-я фаза), хроническую крапивницу (3-я фаза), пищевую и экологическую аллергию (2-я фаза).

Тралокинумаб (Tralokinumab) — человеческое моноклональное антитело, которое специфически нейтрализует IL-13 [1]. Находится в стадии клинической разработки для лечения астмы и атопического дерматита. В фазе I оценивались безопасность, переносимость, фармакокинетика и иммуногенность подкожного введения тралокинумаба (150, 300 или 600 мг) у тридцати здоровых взрослых людей. Самым частым нежелательным явлением, возникшим в результате лечения, была боль в месте инъекции. Частота и тяжесть были одинаковыми для разных доз тралокинумаба. Антител к лекарствам не обнаружено [16].

Недавно компания Leo Pharma объявила о положительных предварительных результатах трех исследований фазы III ECZema TRAlokinumab (ECZTRA 1—3), хотя эти данные еще не являются общедоступными [11]. В исследовании I фазы по оценке безопасности тралокинумаба головная боль и сонливость наблюдались в группе лечения, но не в группе плацебо [12]. В исследовании фазы IIb наиболее частыми нежелательными явлениями, вызванными лечением, были головная боль и инфекция верхних дыхательных путей. Только у одного участника (из 153) развился положительный титр на антитела к лекарствам. Это исследование показывает, что однократное подкожное введение тралокинумаба 150—600 мг хорошо переносится здоровыми добровольцами [10].

Лебрикизумаб (Lebrikizumab) — это МАБ (моноклональные антитела, «monoclonal antibody»), которые связывают IL-13, ингибируя димеризацию IL-13R α 1 и IL-4R α [7].

В одном из продолжающихся клинических испытаний фазы III проводится оценка лебрикизумаба у взрослых с БА. В исследовании фазы II через 12 недель более высокая доля субъектов в группе, получавшей лебрикизумаб 125 мг каждые 4 недели, достигла EASI-50 (82,4 %) по сравнению с группой, получавшей плацебо (62,3 %; $p = 0,026$) [9]. Кроме того, через 12 недель более высокая доля лиц в группе, получавшей лебрикизумаб 125 мг каждые 4 недели, достигла EASI-75 (54,9 %) по сравнению с группой, получавшей плацебо (34,0 %; $p = 0,036$). Не было значимой разницы в процентном соотношении субъектов, достигших IGA 0 или 1 между группой, получавшей лебрикизумаб 125 мг каждые 4 недели (33,3 %), и группой, получавшей плацебо (18,9 %; $p = 0,098$). Во втором исследовании фазы IIb у взрослых были получены аналогичные результаты по эффективности [10]. В исследовании не было опасных для жизни нежелательных явлений [9].

Лебрикизумаб (анти-IL13) при ежемесячном исследовании, продолжающемся 16 недель, показал свое преимущество перед плацебо в отношении объективных индексов оценки SCORAD и EASI. Препарат быстро купировал симптомы и снижал объективные оценки EASI от 40 до 70 % в зависимости от применяемой дозы. Отношения рисков снижения индекса EASI по сравнению с плацебо составило 1,3 (95 % ДИ: 1,04 до 1,7) [3].

Немолизумаб (Nemolizumab) (С1М331) представляет собой МАБ (моноклональные антитела, «monoclonal antibody»), связывающий α -компонент рецептора IL-31. Это предотвращает действие IL-31 на нейроны, что подавляет усиление ощущения зуда [4—6].

Анти-IL31 (IL31RA) (немолизумаб) обнаружил при применении у пациентов только снижение зуда, без уменьшения площади поражения патологического кожного процесса. Препарат может рассматриваться как симптоматическая терапия АД. Максимальная эффективность на высоких дозах препарата выражалась в снижении исходного индекса EASI немногим более 40 % [2].

В настоящее время проводится несколько клинических испытаний фазы III немолизумаба у пациентов. В 12-недельном РКИ фазы II с 64-недельным продлением к 12 неделям наблюдалось среднее снижение зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с исходным уровнем в группе, получавшей немолизумаб 2,0 мг каждые 4 недели (–63,1 %) по сравнению с плацебо (–20,9 %; $p < 0,001$) [4]. К 64 неделям улучшение зуда по ВАШ по сравнению с исходным уровнем было устойчивым у субъектов, получавших 0,1 мг / кг каждые 4 недели, 0,5 мг / кг каждые 4 недели, 2,0 мг / кг каждые 4 недели и 2,0 мг / кг каждые 8 недель [2]. К 64 неделям 68 %, 68 % и 66 % субъектов, получавших немолизумаб 0,1, 0,5 и 2,0 мг / кг каждые 4 недели, соответственно, достигли EASI-75 и 74 % субъектов, получавших 2,0 мг / кг каждые 8 недель. получил EASI-75 [2]. В РКИ фазы IIb к 24 неделе более высокая доля субъектов достигла IGA 0 или 1 в группе, получавшей немолизумаб 30 мг (36,8 %), по сравнению с группой, получавшей плацебо (21,1 %; $p = 0,06$). К 24-й неделе больший процент субъектов в группе, получавшей немолизумаб в дозе 30 мг, достиг EASI-75 (45,6 %) по сравнению с группой плацебо (26,3 %; $p = 0,034$) [2].

Антитело против OX40 (Anti-OX40 Antibody) (также называемое GBR830) представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1, нацеленное на костимуляторную молекулу OX40 (CD134) [17]. OX40 экспрессируется на активированных антигенпредставляющих клетках и эндотелии и необходим для размножения Т-клеток [17]. В настоящее время проводится набор клинических испытаний фазы IIb. В опубликованном клиническом исследовании фазы IIa, проведенном на взрослых, первичные конечные точки исследования включали частоту и характеристику нежелательных явлений, изменение эпидермальной гиперплазии по сравнению с исходным уровнем и сигнатуры экспрессии мРНК при биопсии кожи. В группе лечения наблюдалось снижение эпидермальной гиперплазии (по сравнению с исходным уровнем) через 29 дней ($p < 0,01$) и 71 день ($p < 0,001$), в то время как в группе плацебо этого не было. Уровни IL-31, CCL11, CCL17 и стромального лимфопотина тимуса (TSLP) были снижены в группе лечения по сравнению с исходным уровнем на 71 день ($p < 0,001$). Уровни IL-4, IL-13, IL-17a и IL-22 не изменились после обработки GBR830. К 71 дню, в анализе намерения лечить, в группе, получавшей 10 мг / кг внутривенного введения GBR830 (42,3 %), была большая доля субъектов, достигших EASI-75, по сравнению с группой, получавшей плацебо (25,0 %); значение p не сообщалось. К 71 дню



в группе, получавшей 10 мг / кг внутривенного введения GBR830 (23,1 %), была большая доля субъектов, которые достигли оценки IGA 0 или 1 по сравнению с группой, получавшей плацебо (12,5 %; значение p не было сообщено). Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль (16 %), АД (13 %) и ринофарингит (10 %). Нежелательные явления средней степени тяжести включали одного пациента с отеком лица в группе плацебо, одного пациента с зубным абсцессом и одного пациента с ухудшением АД в группе лечения [17].

Барицитиниб (Baricitinib) — низкомолекулярный пероральный селективный ингибитор JAK1/JAK2-киназы.

В настоящее время проводятся клинические испытания фазы III. В двух клинических испытаниях фазы III, BREEZE-AD1 и BREEZE-AD2, к 16 неделям более высокая доля субъектов в группах лечения (1 мг, 2 мг и 4 мг) достигла IGA 0 или 1, а ≥ 2 -точечное улучшение и EASI-75 по сравнению с группой, получавшей плацебо [9]. В клиническом испытании фазы II у взрослых с БА к 16 неделе более высокий процент субъектов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг с местным кортикостероидом (TCS), достигал EASI-50, чем пациенты, получавшие плацебо с TCS ($p = 0,027$) [8]. Напротив, к 16 неделе не было различий в доле субъектов, достигших EASI-75 в группе, получавшей барицитиниб (2 мг [$n = 20$]; 4 мг [$n = 30$]) и TCS по сравнению с группой, получавшей плацебо и TCS ($n = 34$; $p = 0,319$ и $p = 0,148$ соответственно). Через 4 недели более высокая доля субъектов достигла IGA 0 или 1 после приема 4 мг препарата и TCS по сравнению с плацебо ($p = 0,019$). Во все другие моменты времени не было разницы в доле субъектов лечения, достигших IGA 0 или 1 по сравнению с плацебо. В этом исследовании не сообщалось об опасных для жизни нежелательных явлениях. Сообщалось об одном серьезном ТЕАЕ (доброкачественный полип толстой кишки) у одного пациента, получавшего барицитиниб в дозе 4 мг плюс TCS. Несколько нежелательных явлений, присутствующих в группах лечения, но не в группе плацебо, включают повышение уровня КФК, снижение уровня нейтрофилов и повышение уровня тромбоцитов. В исследованиях BREEZE-AD1 и 2 частота ПВЛНЯ была одинаковой среди групп плацебо и лечения. В BREEZE-AD1 наблюдался повышенный уровень инфекций простого герпеса в группах лечения по сравнению с группой плацебо, но этого не наблюдалось в BREEZE-AD2. Повышение уровня СРК привело к приостановке лечения у двух пациентов, получавших барицитиниб, и к прекращению лечения у одного пациента.

Препарат одобрен в более чем 65 странах мира для лечения взрослых с умеренно или сильно активным ревматоидным артритом.

Барицитиниб одобрен для лечения взрослых с ревматоидным артритом (РА) средней и тяжелой степени в более чем 50 странах, включая США, государства-члены ЕС и Японию.

В этой фазе 2 рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 124 пациента с БА от умеренной до тяжелой применяли местные кортикостероиды (TCS) в течение 4 недель перед рандомизацией в группу плацебо один раз в день, 2 мг барицитиниба или 4 мг барицитиниба в течение 16 недель.

Во время исследования разрешалось использование TCS. Первичным результатом была доля пациентов, достигших по крайней мере 50 % снижения площади и индекса тяжести экземы (EASI-50) по сравнению с плацебо [15].

Значительно больше пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг, достигли EASI-50, чем пациенты, получавшие плацебо (61 % против 37 % [$P = 0,027$]) через 16 недель. Разница между долей пациентов, получавших барицитиниб в дозе 2 или 4 мг, которые достигли EASI-50, и долей пациентов, получавших плацебо и достигших EASI-50, была значительной уже на 4 неделе. Барицитиниб также уменьшил зуд и потерю сна. Нежелательные явления, возникшие в результате лечения, были зарегистрированы у 24 пациентов, получавших плацебо (49 %), у 17 пациентов, получавших 2 мг барицитиниба (46 %), и у 27 пациентов, получавших 4 мг барицитиниба (71 %) [15].

Аброцитиниб (Abrocitinib) (PF-04965842) представляет собой низкомолекулярный пероральный селективный ингибитор JAK1 [19]. Представляет собой небольшую пероральную молекулу, которая избирательно ингибирует янус-киназу (JAK) 1. Считается, что ингибирование JAK1 модулирует несколько цитокинов, участвующих в патофизиологии БА, включая интерлейкин (IL) -4, IL-13, IL-31, и интерферон гамма.

Недавно опубликованные данные исследования фазы III по оценке монотерапии аброцитинибом у субъектов 12 лет и старше, JADE COMPARE, являются многообещающими. К 12 неделям значительно более высокая доля субъектов в группах лечения (100 мг или 200 мг в день) достигла IGA 0 или 1 и улучшения на ≥ 2 балла, чем в группе, получавшей плацебо. Доля субъектов, достигших EASI-75, также была значительно выше в группах лечения, чем в группе плацебо через 12 недель [15]. В исследовании фазы IIb, оценивающим аброцитиниб при умеренной и тяжелой БА к 12 неделе, более высокая доля субъектов, получавших 200 мг препарата и 100 мг препарата (43,8 % и 29,6 %), имели IGA 0 или 1 плюс ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем по сравнению с теми, кто получал плацебо (5,8 %; $p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно) [18]. Кроме того, к 12 неделе более высокая доля субъектов, получавших 200 мг препарата и 100 мг препарата (64,6 % и 40,7 %), получили EASI-75 по сравнению с плацебо (15,4 %; $p < 0,001$ и $p = 0,004$, соответственно) [18]. В группах лечения было зарегистрировано следующие осложнения: один случай пневмонии, один случай герпетической экземы и два случая рецидива простого герпеса. Желудочно-кишечные расстройства также наблюдались с несколько увеличенной частотой в группе (группах), получавших аброцитиниб. Дозозависимая тромбоцитопения также отмечалась при дозах > 10 мг, но к 12-й неделе лечения это исчезло.

Аброцитиниб получил от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) статус прорывной терапии для лечения пациентов с умеренной и тяжелой АД в феврале 2018 г.

Назначение прорывной терапии было инициировано в рамках подписанного Закона о безопасности и инновациях Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDASIA) в 2012 году. Согласно определению FDA,



революционная терапия — это лекарство, предназначенное для использования отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими лекарствами для лечения серьезного или опасного для жизни заболевания или состояния, и предварительные клинические данные указывают на то, что лекарство может продемонстрировать существенное улучшение по сравнению с существующими методами лечения в отношении одной или нескольких клинически значимых конечных точек, таких как существенный лечебный эффект, наблюдаемый на ранних этапах клинической разработки. Если лекарство определено как прорыв в терапии, FDA ускорит разработку и пересмотр такого лекарственного средства.

Упадацитиниб (Upadacitinib) — это низкомолекулярный пероральный селективный ингибитор JAK1 [13]. Несколько клинических испытаний фазы III, посвященных оценке упадацитиниба у пациентов с БА, продолжаются. В РКИ фазы IIb у взрослых с БА к 16 неделе более высокий процент субъектов, получавших упадацитиниб (7, 5, 15 или 30 мг), достиг EASI-75, чем группа, получавшая плацебо ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$, $p \leq 0,05$ соответственно) [14]. Кроме того, к 16 неделе более высокая доля субъектов, получавших упадацитиниб (7,5, 15 или 30 мг), достигла IGA 1 или 0, чем группа, получавшая плацебо ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,001$, $p \leq 0,05$, соответственно). Следует отметить, что это исследование является первым, в котором оценивается избирательное ингибирование JAK1 у пациентов с БА без сопутствующего применения кортикостероидов. В группе лечения было зарегистрировано только два серьезных нежелательных явления, включая перикоронит челюсти у пациента с стоматологическими инфекциями в анамнезе и ухудшение АД у другого пациента [14]. Дозозависимых нежелательных явлений не было. В РКИ фазы III по сравнению упадацитиниба и адалимумаба у пациентов с тяжелым ревматоидным артритом, упадацитиниб в целом хорошо переносился. Однако частота инфекции опоясывающего лишая и повышение уровня КФК были выше в группе, получавшей упадацитиниб [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В российских и европейских клинических рекомендациях предложены схемы терапии АтД с применением топических и системных глюкокортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина, увлажняющих средств, а так же использование системных иммуносупрессоров (циклоспорина) при тяжелом течении и резистентной к лечению форме нередко не позволяют купировать патологический процесс. В связи с этим важным является поиск новых фармацевтических подходов. В настоящее время фармако-индустрия накопила потенциал в разработке новых подходов в лечении АтД с целью воздействия на определенные цитокины и их рецепторы: ИЛ-13, ИЛ-31, OX40(CD134) и киназное семейство белков янус (Janus), которые участвуют в патогенезе. К такому новому классу препаратов относят дупилумаб, реализующий свое действие через блокирование рецептора к интерлейкину-4. На сегодняшний день Дупилумаб является единственным биологическим препаратом, который был зарегистрирован в России для терапии брон-

хиальной астмы (БА) и АтД начиная с 12 лет и помогает добиться улучшения симптомов комплекса коморбидных аллергических болезней, которые могут сочетаться с АтД.

В статье для ознакомления специалистов представлены сведения о разрабатываемых перспективных антицитокиновых препаратах, которые находятся в различной стадии клинических испытаний и регистрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит: руководство для врачей/ под ред. А.А. Баранова, А.А. Кубановой, Л.С. Намазовой- Барановой. Москва: Педиатр, 2017. — 68 с.
2. Elaine C. Siegfried; Adelaide A. Hebert. Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med.* 2015 May; 4(5): 884—917. Published online 2015 May 6. doi: 10.3390/jcm4050884
3. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (4): 8—23.
4. Beatriz Cabanillas, Ann-Christin Brehler, and Natalija Novak. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug; 17(4): 309—315. Published online 2017 Jun 29. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376
5. Michael Awetal. Atopic March: Collegium Internationale Allergologica Update 2020. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug; 17(4): 309—315. Published online 2017 Jun 29. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376
6. Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Atopic dermatitis and psoriasis: Two different immune diseases or one spectrum? *Curr. Opin. Immunol.* 2017; 48:68—73. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.008.
7. JaeHo Lee et al. Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis — part I: cytokines in atopic dermatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* — 2012. — Vol. 6, No 3. — P. 222—247.
8. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. — 2020. —
9. European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II / A. Wollenberg [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2018. — Vol. 32, No 6. — P. 850—878.
10. Megan Newsom, Arjun M. Bashyam, [...], and Lindsay C. Strowd. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Drugs.* 2020 Jul; 80(11): 1041—1052. doi: 10.1007/s40265—020—01335—7.
11. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(1): 135—141. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.029. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Kabashima K, Furue M., Hanifin J.M. et al. Nemozumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142 (4): 1121—1130. e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.018
13. Guttman-Yassky E., Blauvelt A., Eichenfield L.F. et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology.* 2020; 156 (4). doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0079
14. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017; 376(9): 826—835. doi: 10.1056/NEJMoa1606490. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemozumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol.*



- 2019;145(1):173—182. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2016;174(2):296—304. doi: 10.1111/bjd.14207. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taieb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE) *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(5):863—71e11. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):913—21e9. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020 doi: 10.1111/bjd.18898. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):135—141. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.029. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. LEO Pharma announces positive top-line results for tralokinumab from three Phase 3 studies in adult patients with moderate-to-severe AD. 2019. <https://via.ritzau.dk/pressemeddelelse/leo-pharma-announces-positive-top-line-results-for-tralokinumab-from-three-phase-3-studies-in-adult-patients-with-moderate-to-severe-ad?publisherId=12353927&releasId=13584831>. Accessed 2 Apr 2020.
22. Baverel P, She D, Piper E, Ueda S, Yoshioka T, Faggioni R, et al. A randomized, placebo-controlled, single ascending-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of subcutaneous tralokinumab in Japanese healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;33(3):150—158. doi: 10.1016/j.dmpk.2017.12.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind. Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788—1800. doi: 10.1002/art.41032. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HC-H, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):877—884. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.025. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, de la Peña A, Nunes FP, Janes J, Gamalo M, Donley D, Paik J, DeLozier AM, Nickoloff BJ, Simpson EL. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):913—921.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.018. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29410014.
26. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taieb A, Owen R, Putnam W, Castro M, DeBusk K, Lin CY, Voulgari A, Yen K, Omachi TA. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol*. 2018 May;78(5):863—871.e11. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.017. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29353026.
27. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1347436717301635?via%3Dihub>
28. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, et al. GBR830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(2):482—93e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.053. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Pfizer Announces Positive Top-line Results From Phase 3 Study of Investigational Oral Jak1 Candidate, Abrocitinib (Pf-04965842), in Patients Aged 12 and Older With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2019. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-results-from-phase-3-study-of-investigational-oral-jak1-candidate-abrocitinib-pf_04965842_in_patients_aged_12_and_older_with_moderate_to_severe_atopic_dermatitis. Accessed 10 Apr 2020.
30. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and safety of oral janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2019 doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2855. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



Оценка взаимосвязи состава микроэлементов в волосах с параметрами трихограммы и биохимическими изменениями у больных телогеновой алопецией (I65.0)

В.Е. Темников¹, О.А. Проценко², Р.Н. Волошин¹, Е.В. Темникова¹,
И.В. Диденко¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

² Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Считают, что состояние волос является интегральным показателем здоровья, а их патология отражает нарушение соматического здоровья различного генеза. Определение микро- и макроэлементов позволит выявить элементы, по которым у пациента наиболее выражен дефицит, что в свою очередь позволит принять это во внимание и учесть при планировании лечения.

Цель работы. Выяснить целесообразность использования лекарственных препаратов, содержащих микро- и макроэлементы при диффузной телогеновой алопеции на основании оценки состояния макро- и микроэлементов у больных диффузной алопецией в сопоставлении с трихограммами и биохимическими изменениями.

Материал и методы: 60 больных (40 женщин и 20 мужчин в возрасте 18—45 лет) с диффузной телогеновой алопецией (основная группа) и 20 здоровых лиц репрезентативного пола и возраста (контрольная группа). Всем пациентам проведен анализ по 33 химическим элементам с использованием 3 основных методов: атомно-абсорбционной спектрометрии (AAS), атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной аргонной плазме (ICP AES), методом ионометрии

Заключение. Таким образом, в волосах у всех больных телогеновой алопецией выявлен различной степени выраженности дефицит эссенциальных макро- (Se, S, Co, Cr) и микроэлементов (Si, K, Na) при одновременном повышении содержания потенциально токсичных и токсических химических элементов (Pb, Cd, Al, Hg). В последнем случае достоверно сопровождается изменениями в трихограммах и биохимическими нарушениями в волосах. Дает ли нам основание этот факт назначать при телогенной алопеции минеральные комплексы, особенно содержащие цинк и железо, является большим вопросом. Тем более, что выявленные нарушения у больных не коррелируют с морфологическими изменениями волос. Окончательное решение, с нашей точки зрения, может быть сформулировано только после проведения двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований. С другой стороны, увеличение содержания у трети больных телогеновой алопецией токсических и потенциально токсических микроэлементов, по нашему мнению, может иметь патогенетическое значение и нуждаться в медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: трихограмма, микроэлементы, биохимические изменения, алопеции.

ABSTRACT

Estimation of relationship of microelements composition in hair with trichogram parameters and biochemical changes in patients with telogenic alopecia (I65.0)

V.E. Temnikov¹, O.A. Protsenko², R.N. Voloshin¹, I.V. Didenko¹, E.V. Temnikova¹.

¹ Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

² Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, DNR

Актуальность. Считают, что состояние волос является интегральным показателем здоровья, а их патология отражает нарушение соматического здоровья различного генеза. Определение микро- и макроэлементов позволит выявить элементы, по которым у пациента наиболее выражен дефицит, что в свою очередь позволит принять это во внимание и учесть при планировании лечения.

Цель работы. Выяснить целесообразность использования лекарственных препаратов, содержащих микро- и макроэлементы при диффузной телогеновой алопеции на основании оценки состояния макро- и микроэлементов у больных диффузной алопецией в сопоставлении с трихограммами и биохимическими изменениями.

Материал и методы: 60 больных (40 женщин и 20 мужчин в возрасте 18—45 лет) с диффузной телогеновой алопецией (основная группа) и 20 здоровых лиц репрезентативного пола и возраста (контрольная группа). Всем пациентам



проведен анализ по 33 химическим элементам с использованием 3 основных методов: атомно-абсорбционной спектрометрии (AAS), атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной аргонной плазме (ICP AES), методом ионометрии

Заключение. Таким образом, в волосах у всех больных телогеновой алопецией выявлен различной степени выраженности дефицит эссенциальных макро- (Se, S, Co, Cr) и микроэлементов (Si, K, Na) при одновременном повышении содержания потенциально токсичных и токсических химических элементов (Pb, Cd, Al, Hg). В последнем случае достоверно сопровождается изменениями в трихограммах и биохимическими нарушениями в волосах. Дает ли нам основание этот факт назначать при телогенной алопеции минеральные комплексы, особенно содержащие цинк и железо, является большим вопросом. Тем более, что выявленные нарушения у больных не коррелируют с морфологическими изменениями волос. Окончательное решение, с нашей точки зрения, может быть сформулировано только после проведения двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований. С другой стороны, увеличение содержания у трети больных телогеновой алопецией токсических и потенциально токсических микроэлементов, по-нашему мнению, может иметь патогенетическое значение и нуждаться в медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: трихограмма, микроэлементы, биохимические изменения, алопеция.

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная телогеновая алопеция (L65.0 по МКБ-10) является проявлением нарушения цикла роста волос, в основном, за счет увеличения продолжительности телогеновой фазы и преждевременного завершения фазы анагена, которые могут развиваться вследствие разнообразных экзо- и эндогенных причин, диффузная алопеция является обратимой. [1, 2]. Считают, что состояние волос является интегральным показателем здоровья, а их патология отражает нарушение соматического здоровья различного генеза (токсические поражения, эндокринные и метаболические нарушения и др.) [2]. Все химические элементы, содержащиеся в человеческом организме можно разделить на четыре группы. Структурные элементы составляют до 96 % массы тела человека, к ним относят С, N, H, O. Макроэлементы, такие как К, Р, Na, S, Mg, Ca, Cl содержатся в организме в концентрациях более 0,01 % от массы тела. Микроэлементы представлены Zn, Pb, Cd, и др. и их концентрация в организме составляет менее 0,01 %. Химические элементы с концентрацией менее 0,00001 % в организме человека называются ультрамикроэлементами, их представителями являются Se, Cr, Co и прочие [3]. В настоящее время макро- и микроэлементы в лечении телогеновой алопеции применяют в виде минералосодержащих витаминных комплексов. В клинических рекомендациях опыт применения микро- и макроэлементов отсутствует. [1, 4]. В последнее время большое значение уделяют дисбалансу химических макро- и микроэлементов как одной из причин, влияющих на выпадение волос [5, 6]. Микро и макроэлементный состав волос отражает состояние всего организма, поскольку в волосах они представлены наиболее широко и содержатся в наибольших концентрациях. Большое значение имеют показатели содержания цинка и железа [5, 6]. Однако, имеющиеся в литературе данные о значении микроэлементозов и алопеции противоречивы, не всегда коррелируют с клиническими особенностями поражения волос, а применение микроэлементов внутрь не всегда приводит к желаемому терапевтическому результату.

В связи с изложенным, цель нашего исследования — Выяснить целесообразность использования лекарственных препаратов, содержащих микро- и макроэлементы

при диффузной телогеновой алопеции на основании оценки концентрации их в волосах у больных этим заболеванием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 60 больных (40 женщин и 20 мужчин в возрасте 18—45 лет) с телогеновой алопецией (основная группа) и 20 здоровых лиц репрезентативного пола и возраста (контрольная группа). Общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследование проводили в соответствие с общепринятыми правилами.

Критерии включения в основную группу: возраст от 18 до 45 лет, диагностированная диффузная телогеновая алопеция, подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 и старше 45 лет, наличие острых инфекционных заболеваний, онкопатологии, соматических заболеваний в стадии обострения, неготовность пациента выполнять рекомендации врача.

Для включения в контрольную группу использовались такие критерии, как: возраст от 18 до 45 лет, отсутствие алопеции в анамнезе, подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения аналогичны таковым для основной группы.

Для оценки состояния волос исследованы трихограммы на многоканальном видеоанализаторе (Video Hair Analyser, Paris). Изучали плотность волос, диаметр волос в теменной и затылочной области, удельный вес волос, находящихся в стадии телогена, анагена и катагена. Всем пациентам проведен анализ по 33 химическим элементам с использованием 3 основных методов: атомно-абсорбционной спектрометрии (AAS), атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной аргонной плазме (ICP AES), методом ионометрии [5]. Исследовали 7 эссенциальных макроэлементов: кальций (Ca), фосфор (P), сера (S), калий (K), натрий (Na), хлор (Cl), магний (Mg); 9 эссенциальных микроэлементов: железо (Fe), цинк (Zn), медь (Cu), марганец (Mn), молибден (Mo), кобальт (Co), хром (Cr), селен (Se), йод (I); 4 условно эссенциальных элемента: бор (B), кремний (Si), литий (Li), ванадий (V); 3 потенциально токсических химических



элемента: олово (Sn), мышьяк (As), стронций (Sr); 10 токсических элементов: алюминий (Al), свинец (Pb), барий (Ba), никель (Ni), висмут (Bi), кадмий (Cd), ртуть (Hg), талий (Tl), бериллий (Be), сурьма (Sb).

При статистической обработке материалов исследования использовали методы параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик — Stat Soft. Inc). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению по критерию Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерию Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для сравнения независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна — Уитни. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось попарное сравне-

ние совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна [7—8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении трихограмм у больных диффузной телогеновой алопецией и лиц контрольной группы установлены достоверные отличия по всем сравниваемым показателям. Плотность и диаметр волос в теменной и затылочной области в основной группе были достоверно в 1,3 раза меньше, чем в контрольной ($p \leq 0,05$). Процент волос в стадии телогена в основной группе был в 2,8 раза больше, чем в контрольной ($p \leq 0,001$).

При определении концентрации химических элементов у всех 60 больных алопецией выявлено различной степени выраженности дисбаланс макро- и микроэлементов всех исследуемых групп.

Результаты исследований представлены ниже в таблице 1.

Таблица 1.

Результаты исследований

Характеристика	Элемент	Количество пациентов по каждому элементу в отдельности, N = %	Количество пациентов суммарно по характеристике, N = %
Снижение содержания химических элементов в 2 и более раза, в сравнении с показателями контрольной группы ($p \leq 0,05$)	S	19 = 31,6 %	43 = 71,7 %
	Se	17 = 28,3 %	
	Co	15 = 25 %	
	Cr	14 = 23,3 %	
	I	14 = 23,3 %	
	Zn	13 = 21,7 %	
	K	9 = 15 %	
	Na	9 = 15 %	
	Mn	7 = 11,7 %	
	Mg	7 = 11,7 %	
	Ca	7 = 11,7 %	
Превышение содержания химических элементов в 2 и более раза ($p \leq 0,01$)	P	6 = 10 %	22 = 36,7 %
	Sr	11 = 18,3 %	
	Pb	11 = 18,3 %	
	Cl	9 = 15 %	
	Cd	7 = 11,7 %	
	Si	6 = 10 %	
	Al	5 = 8,3 %	
Снижение ($p \leq 0,05$) эссенциальных макроэлементов	Hg	3 = 5 %	41 = 68,3 %
	K	25 = 41,7 %	
	Na	25 = 41,7 %	
	S	35 = 58,3 %	
Снижение содержания эссенциальных макроэлементов в 2 и более раза ($p \leq 0,001$)	P	21 = 35 %	18 = 30 %
	K	11 = 18,3 %	
	Na	9 = 15 %	
	Mg	7 = 11,7 %	
	Ca	7 = 11,7 %	
	P	6 = 10 %	



Характеристика	Элемент	Количество пациентов по каждому элементу в отдельности, N =%	Количество пациентов суммарно по характеристике, N =%
Снижение содержания 3—5 эссенциальных макроэлементов ($p \leq 0,02$)	S, K, Na, P, Mg	16 = 26,7 %	35 = 58,3 %
	S, K, Na	35 = 58,3 %	
Повышенное содержание эссенциальных макроэлементов ($p \leq 0,05$)	Cl	13 = 21,7 %	13 = 21,7 %
	Cl в 2 раза выше нормы	9 = 15 %	
Дефицит эссенциальных микроэлементов ($p \leq 0,05$)	Se	44 = 73,3 %	50 = 83 %
	Co	29 = 48,3 %	
	Cr	27 = 45 %	
	Mn	21 = 35 %	
	Fe	19 = 31,6 %	
Снижение содержания эссенциальных микроэлементов в 2 и более раза ($p \leq 0,001$)	Si	19 = 31,6 %	23 = 38,3 %
	K	9 = 15 %	
	Na	9 = 15 %	
	Ca	7 = 11,7 %	
	Mg	7 = 11,7 %	
	P	6 = 10 %	
Избыток потенциально токсических элементов ($p \leq 0,02$)	Sr	14 = 23,3 %	27 = 45 %
	Sr в 2 раза выше нормы	11 = 18,3 %	
	Другие	13 = 21,7 %	
Повышение концентрации ($p \leq 0,001$) токсических элементов	Pb	12 = 20 %	20 = 33 %
	Cd	10 = 16,5 %	
	Al	7 = 11,7 %	
	Hg	5 = 8,3 %	
Превышение содержания токсических химических элементов в 2 и более раза ($p \leq 0,001$)	Pb	11 = 18,3 %	12 = 31,6 %
	Cd	7 = 11,7 %	
	Al	5 = 8,3 %	
	Hg	3 = 5 %	
Повышенное содержание 2 и более потенциально токсических и токсических химических элементов ($p \leq 0,001$)	Sr, Cd, Al, Hg	16 = 26,7 %	16 = 26,7 %

Обсуждение

При изучении микро- и макроэлементарного состава волос при анагеновой алопеции выявлено снижение концентрации практически каждого из исследованных компонентов. Наиболее выраженные изменения (снижение) установлены в отношении селена (у 73,3 % больных, более чем в 2 раза у 28,3 %) и серы (у 58,3 %; более чем в 2 раза у 31,6 %), а также кобальта (у 48,3 %) и хрома (у 45 %). Изменение содержания других микро- и макроэлементов отмечалось у меньшего количества больных. Полученные нами результаты перекликаются с данными недавно проведенных исследований. В работе [9] были выявлены аналогичные изменения минерального профиля волос при алопециях. Сходные нарушения микроэлементарного состава волос установлены в работе [10].

Обращает на себя внимание снижение содержания железа и цинка у относительно небольшого количества

больных (у 31,6 % и у 21,7 %, соответственно). Тогда как ряд авторов [5,6] указывает на первостепенное значение дефицита этих металлов в развитии алопеций и большинство металловитаминных комплексов содержат в своем составе именно эти химические элементы.

Выявлено отсутствие корреляции между содержанием исследованных компонентов и морфологическими характеристиками волос при телогеновой алопеции. Это, по-видимому, может указывать на отсутствие прямого влияния дефицита микро- и макроэлементов на патологические изменения последних при этом заболевании.

Кроме того, в исследовании выявлено повышенное содержание в волосах у 45 % пациентов потенциально токсических, а у 33,3 % — токсических элементов. При этом у них была установлена корреляционная зависимость с патологическими морфологическими изменениями волос. Такие данные могут указывать на прямое токсич-



ческое влияние этих химических элементов на течение анагеновой алопеции.

»» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в волосах у всех больных телогеновой алопецией выявлен различной степени выраженности дефицит эссенциальных макро- (Se, S, Co, Cr) и микро-элементов (Si, K, Na) при одновременном повышении содержания потенциально токсичных и токсических химических элементов (Pb, Cd, Al, Hg). В последнем случае достоверно сопровождается изменениями в трихограммах и биохимическими нарушениями в волосах. Дает ли нам основание этот факт назначать при телогенной алопеции минеральные комплексы, особенно содержащие цинк и железо, является большим вопросом. Тем более, что выявленные нарушения у больных не коррелируют с морфологическими изменениями волос. Окончательное решение, с нашей точки зрения, может быть сформулировано только после проведения двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований. С другой стороны, увеличение содержания у трети больных телогеновой алопецией токсических и потенциально токсических микроэлементов, по нашему мнению, может иметь патогенетическое значение и нуждаться в медикаментозной коррекции.

»» ЛИТЕРАТУРА

1. Гисмиева А.В. Диффузная телогеновая алопеция. Медицинский алфавит. 2020;(24):11—14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-11-14>
2. Клиническая трихология: [моногр.] / А.Г.Гаджигороева. — М.: Практическая медицина, 2014. — 184 с.: ил.
3. Радыш И., Скальный А. Введение в медицинскую элементологию. М.: Российский ун-т дружбы народов, 2015, 198 с.
4. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. — М.: Мед.книга, 2004. — 165 с.
5. Determination of normal concentration levels of Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic / V. Benes, J. Sladka, V. Spevackova et al. // *Centr. Eur. J. Public Health.* — 2003. — Vol.11, № 4. — P. 184—186.
6. Клиническое значение дисбаланса микроэлементов / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, Г.К. Барашков и др. // *Микроэлементы в медицине.* — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 42—45.
7. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: аннотир. рук. для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.

8. Юнкеров В. И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинского исследования. СПб., 2011. 318 с.

9. Урюпина Е.Л. Особенности диагностики и лечения диффузной алопеции. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017;16(3):41—45. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716341-45>

10. Урюпина Е.Л., Малишевская Н.П. Микроэлементный состав волос при диффузной телогенной алопеции. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2018; 21(1): 24—27. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-1-24-2>



Врожденная ихтиозиформная эритродермия

Д. дель С. Очоа Лусуриага², А.С.М. Аргуэта Матуте¹, А.Я. Инаури¹,
Н.Г. Короткий², Э.А. Баткаев¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² РДКБ (Российская детская клиническая больница) ФГАОУ
им. Н.И. Пирогова Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ихтиозформные генодерматозы представляют собой гетерогенную группу нарушений ороговения, характеризующихся гиперкератозом и шелушением кожи. Заболевание связано с различными генетическими мутациями и основной причиной которых являются нарушения ороговения. Следует отметить, что до сих пор не существует стандартизированной системы классификации ихтиоза. По этой причине в настоящее время более широко используется классификация ихтиозов на синдромные и несиндромальные. В данной работе описаны различные формы несиндромального ихтиоза. В данной статье описывается наблюдаемый случай врожденной ихтиозиформной эритродермии. На этом клиническом примере отмечается важность своевременной диагностики и оказания медицинской помощи, позволяющих снизить риск серьезных осложнений, чтобы максимально повысить качество жизни пациента.

Ключевые слова: ихтиоз, генетические нарушения, кератинизация, ихтиозиформная эритродермия

ABSTRACT

Congenital ichthyosiform erythroderma

J. del S. Ochoa Luzuriaga², A.S.M. Argueta Matute¹, A.Ya. Inauri¹, N.G. Korotkiy 1, E.A. Batkaev¹

¹ Peoples ' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² RDKB (Russian Children's Clinical Hospital) of the N.I. Pirogov Federal State Educational Institution, Moscow, Russia

Ichthyosis is a group of diseases belonging to genodermatosis, which are associated with various genetic mutations and the main cause of which is keratinization disorders, among the characteristic manifestations we have extensive hyperkeratosis, desquamation, xerosis and other symptoms. It should be noted that there is still no standardized ichthyosis classification system. For this reason, the classification of ichthyosis into syndromic and non-syndromic is now more widely used. This paper describes various forms of non-syndromic ichthyosis. This review contains data from clinical guidelines used in the Russian federation and abroad of patients with ichthyosis. Proper management of these patients has a positive effect on their quality of life and prevents serious complications.

Key words: ichthyosis, genetic disorders, keratinization, ichthyosiform erythroderma

ВВЕДЕНИЕ

Ихтиозформные генодерматозы представляют собой гетерогенную группу нарушений ороговения, характеризующихся гиперкератозом и шелушением кожи.

Термин ихтиоз происходит от греческого слова *ichtyos*, означающего рыбу, был введен Уильямсом в 1808 году и определяет группу широко распространенных нарушений ороговения, которые характеризуются гиперкератозом и/или шелушением. Его патогенез заключается в мутации белков, необходимых для образования кератина и синтеза липидов(1—3)

Ихтиозы-это наследственная группа кожных заболеваний, при которых накопление ороговевшего слоя приводит к характерным фенотипическим признакам, включая ксероз, гиперкератоз, чрезмерное шелушение, кератоз пилариса и ладонную и подошвенную гиперлинейность (2,4). Общие проявления этой гетерогенной

группы заболеваний возникают из-за аномальной барьерной функции кожи, которая вызывает повышенную трансэпидермальную потерю воды и, как следствие, компенсаторную гиперпролиферацию.(1,4)

Синдромные ихтиозы, как правило, очень редки и классифицируются в зависимости от способа наследования как синдромы ихтиоза, сцепленные с хромосомой или аутосомно наследуемые, и могут быть дополнительно подразделены в соответствии с преобладающими симптомами. Вторая группа включает все другие синдромные нарушения ороговения, которые следуют по аутосомно-рецессивному или доминантному наследованию и могут быть далее подразделены в соответствии с наиболее характерными внекожными проявлениями: аномалии волос; Неврологические симптомы; Прогрессирование болезни со смертельным исходом. Другие типичные симптомы. (5)



КЛАССИФИКАЦИЯ ИХТИОЗА

Наследственный ихтиоз соответствует генетическим нарушениям ороговения, в отличие от приобретенного ихтиоза, которые могут быть вторичными по отношению к злокачественным новообразованиям, аутоиммунным, воспалительным, инфекционным, метаболическим заболеваниям, лекарственным реакциям и дефициту питательных веществ.

Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем [4, 6]

Код по МКБ-10

Врожденный ихтиоз (Q80):

Q80.0 — Ихтиоз простой;

Q80.1 — Ихтиоз, связанный с X-хромосомой (X-сцепленный ихтиоз);

Q80.2 — Пластинчатый (ламеллярный) ихтиоз;

Q80.3 — Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия;

Q80.4 — Ихтиоз плода (плод Арлекин);

Q80.8 — Другой врожденный ихтиоз;

Q80.9 — Врожденный ихтиоз неуточненный.

Согласно консенсусу первой конференции по ихтиозу, проведенной в 2009 г., синдромная и несиндромная формы ихтиоза стали основными в классификации этого заболевания [3, 4].

Согласно МКБ 10 среди изолированных ихтиозов выделяют [4, 6]:

Q80.0-- ихтиоз простой (син.: вульгарный аутосомно-доминантный ихтиоз, обычный ихтиоз)

Q80.1;-- ихтиоз, связанный с X-хромосомой (син.: X-сцепленный ихтиоз, чернеющий ихтиоз)

Q80.2-- пластинчатый ихтиоз (син.: ламеллярный ихтиоз, коллодиевый ребенок, сухая ихтиозиформная эритродермия).

Q80.3;-- врожденную буллезную ихтиозиформную эритродермию (син.: эритродермия Брока, ихтиозиформный эпидермолитический гиперкератоз)

Q80.4;-- ихтиоз плода (син.: «плод Арлекина», кератоз врожденный, ихтиоз внутриутробный, гиперкератоз универсальный врожденный).

Q80.8. — другой врожденный ихтиоз (син.: врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия).

В то же время в Федеральных клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с ихтиозом, разработанных профессиональной ассоциацией детских врачей «Союз педиатров России» в 2015 г., были выделены две большие группы изолированного ихтиоза — врожденный и неврожденный. К группе неврожденного ихтиоза относят: ихтиоз вульгарный и ихтиоз рецессивный, связанный с X-хромосомой (чернеющий ихтиоз) [1, 7].

ВРОЖДЕННАЯ ИХТИОЗИФОРМНАЯ ЭРИТРОДЕРМИЯ

Врожденная ихтиозиформная эритродермия — форма врожденного ихтиоза, выделенная Броком в 1902 году. Различают сухой и буллезный тип [8].

Эритродермия ихтиозиформная врожденная буллезная (гиперкератоз эпидермолитический, ихтиоз эпидермолитический) протекает с образованием пузырей и наличием симптома Никольского. Эритродермия ихтиозиформная врожденная небуллезная характеризуется образованием крупных чешуек, плотно фиксированных к подлежащей коже (особенно в области кожных складок), ускоренным ростом ногтей и волос, гипергидрозом ладоней и подошв. Диагностика основана преимущественно на клинических данных [9].

Ихтиоз вульгарный — наиболее распространенная форма, составляющая 80—95 % от всех форм ихтиоза.

Клиническое отличие ихтиозиформных эритродермий от вульгарного ихтиоза состоит в существовании воспалительного процесса в коже с рождения [8].

ГРУППА ВРОЖДЕННОГО ИХТИОЗА БОЛЕЕ ОБШИРНА, В НЕЕ ВКЛЮЧЕНЫ:

1. Аутосомно-рецессивные врожденные ихтиозы:

— небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия;

— ламеллярные (пластинчатые) ихтиозы (син.: врожденный ихтиоз 2 типа, пластинчатый ихтиоз, коллодиевый ребенок, сухая ихтиозиформная эритродермия). (4,7)

2. Буллезные ихтиозы:

— буллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия (син.: эритродермия Брока, ихтиозиформный эпидермолитический гиперкератоз);

— ихтиоз буллезный Сименс (син.: поверхностный эпидермолитический ихтиоз, эксфолиативный ихтиоз);

— ихтиоз иглистый Курта — Маклина.

3. Особые формы ихтиозов:

— ихтиоз Арлекина (син.: «плод Арлекина», ихтиоз плода, кератоз врожденный, ихтиоз внутриутробный, гиперкератоз универсальный врожденный);

— синдром отслаивающейся кожи (син.: пилинг-синдром, врожденный эксфолиативный кератолиз, пилингсиндром тип А/В).

В настоящей работе мы рассмотрим группу несиндромного ихтиоза.

ПАТОГЕНЕЗ

В 1985 г. Сиберт и др. Определили ихтиоз как нарушение синтеза белка рогового слоя, филагрина, и его предшественника, профилагрина, у пациентов с этой патологией. Филаггрин взаимодействует с кератином, образуя филаггрин-кератиновые нити в роговом слое, также происходит высвобождение свободных аминокислот, поддерживая гидратацию корнеоцитов и свободных аминокислот, что, как следствие, приводит к десквамации.

Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз (ARCI) редко встречается во всем мире, характеризуется нарушениями кератинизации, генетически неоднороден, вызван мутацией в гене транслугтаминазы 1 и связан с TGM1, ALOXE3, ALOX12B, NIPAL4, CYP4F22 и ABCA12. Он развивается из-за мутации гена транслугтаминазы 1, который представляет собой белок, связанный с мембраной кератиноцитов, размером 92 кДа; самый большой подтип находится в эпидермисе и отвечает



за сборку белков-предшественников, которые образуют роговой слой, краевая полоса образуется за счет синтеза лорикрина и инволюкрина; образуется при участии трансглутаминазы кератиноцитов (ТГ). Ген TG расположен на хромосоме 14q11, а другие на хромосоме 17p13.1, идентифицированы как ALOXE3 и ALOXE12B; Снижение или потеря функции фермента TGM-1 изменяет формирование ороговевшей оболочки и связывание межклеточных липидов, что приводит к серьезному нарушению дифференцировки и десквамации, вызывая ретенционный гиперкератоз [7].

Врожденная буллезная ихтиоформная эритродермия (эпидермолитический гиперкератоз, болезнь Брока).

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Наследуется аутосомно-доминантно. В остальных случаях вродословных имеются только по одному пробанду. Идентифицировано сцепление с локусами 12q11—13 и 17q12-q21 (мутации кератиновых генов K1 и K10). Частота распространения в популяции 1:300 000 [4].

Клиническая картина

Дети рождаются в состоянии эритродермии и обширными эрозиями, что позволяет заподозрить буллезный эпидермолиз или синдром обожженной кожи, вызываемый стафилококком. Несмотря на наличие гиперкератозов отмечается повышенная трансэпидермальная потеря воды [4].

После первого-второго года жизни склонность к образованию пузырей несколько уменьшается. У пациента образуется крупнопластинчатый гиперкератоз, который из-за линейной напоминающей шипы формы, напоминает иглыдикообраз, из-за этого его называют игольчатым ихтиозом. И в ранний период в дальнейшем сохраняется повышенная склонность к суперинфекциям. Клинически выделяют шесть подтипов игольчатого ихтиоза (классификация Di Giovanna и Bale, 1994). Основным отличительным признаком является наличие (тип 1—3) или отсутствие (типы 4—6) ладонно-подошвенного гиперкератоза [4].

В области крупных естественных складок (коленных, локтевых, лучезапястных и голеностопных суставов, на шейных складках, в области подмышечных впадин) наблюдается гиперкератоз с крупнопластинчатыми роговыми крошкоподобными образованиями. Очаги гиперкератоза бурого, буро-черного или грязно-серого цвета. На фоне гиперкератоза первоначально появляются пузыри с серозным содержимым и последующим присоединением вторичной инфекции [4]. Одновременно отмечается повышение температуры тела и увеличение регионарных лимфатических узлов. При отторжении роговых наслоений остаются эрозированные очаги с заметными сосочковыми разрастаниями. Характерен неприятный запах из-за частого присоединения вторичной инфекции. В грудном возрасте инфекции могут привести к сепсису и летальному исходу [4].

Заболевание характеризуется:

1. Наличием ихтиоза у родственников пациента 1 и 2 степени родства [4].

2. Появлением клинических симптомов с рождения: при рождении кожа ребенка выглядит мацерированной, вскоре после рождения кожа становится сухой, а на крупных естественных складках огрубевшей и крупноскладчатой [4].

3. Сезонностью: обострение заболевания с буллезной реакцией и последующим присоединением инфекции обычно наблюдается осенью и весной [4].

Характеризуется генерализованным образованием пузырей, эрозий и эритродермией. Заболевание протекает с рождения, когда у новорожденного наблюдается влажная эритродермия. Характерный признак заболевания — пузыри также наблюдаются с рождения, либо могут возникать в первые дни или недели жизни. При этом отмечается положительный симптом Никольского. Пузыри вскрываются с образованием эрозий, которые заживают, не оставляя следов. По мере взросления у больных развивается гиперкератоз преимущественно в кожных складках, в локтевых и подколенных сгибах, часто сопровождающийся неприятным запахом. При отшелушивании роговых наслоений образуются участки визуально неизменной кожи, что также является диагностически значимым признаком. Волосы и слизистые у таких больных не изменены, однако возможна деформация ногтевых пластин [3].

ДИАГНОСТИКА

1. *Биопсия кожи:* Эпидермолитический гиперкератоз, который включает в себя выраженный гиперкератоз, а также вакуольную и зернистую дистрофию клеток зернистого слоя и клеток верхних рядов шиповатого слоя. Резко базофильные гранулы кератогеалина выглядят слипшимися, с грубыми очертаниями. Явные пузыри могут не определяться, однако обычно имеются щелевидные дефекты вследствие нарушения связей между сильно вакуолизированными клетками в верхних слоях эпидермиса. (4)

2. *Электронная микроскопия:* выявляется агрегация тонофиламентов по периферии клеток, нарушена связь тонофиламентов с десмосомами, в клетках зернистого слоя кроме скрученных тонофиламентов в большом количестве определяются гранулы кератогеалина [4].

3. Необходим постоянный мониторинг соскобов с кожи на флору и титр антистрептолизина [4].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Проводят с синдромом стафилококковой обожженной кожи — дебют после очаговой гнойной инфекции, генерализованное образование поверхностных пузырей, прекращающееся через несколько дней, рецидивов, как правило, не бывает. Нет гиперкератоза [4].

Буллезный эпидермолиз — нет гиперкератозов, пузыри на разных участках кожи, дебют с рождения, часто дефекты ногтевых пластин — проводят иммуногистохимическое типирование [4].

Токсический эпидермальный некролиз первично внешне возникающая кореподобная экзантема/эритродермия, вторично-отслойка эпидермиса. Гистологически-эпидермальный некроз и пузыри располагаются подбазальным слоем [4].



Ихтиоз иглистый Курта-Маклина — нет эрозий, массивный иглистый гиперкератоз. Гистологически — отсутствие эпидермолиза [4].

Ихтиоз буллезный Сименса — умеренный гиперкератоз, эрозии выражены слабо. Гистологически — эпидермолиз только в верхней части шиповатого слоя и в гранулезном слое [4].

»»» ЛЕЧЕНИЕ

Выбор метода терапии напрямую зависит от возраста пациента:

Ранний грудной возраст — в этот период очень велика вероятность возникновения суперинфекции и характерны обширные эрозии, в связи с этим дети нуждаются в интенсивном медицинском наблюдении и контроле. Часто показана системная антибиотикотерапия [4].

Эпителизация эрозий происходит хорошо при применении непрлипающих повязок на гидрофобной основе. При наличии суперинфекции применяют непрлипающие антисептические пенные повязки [4].

Ранний детский возраст — местная и системная кератолитическая терапия проводится очень осторожно из-за склонности к образованию пузырей. Не применяют мази с высокой концентрацией мочевины. Системную терапию ацитретином назначают только в особых, устойчивых к терапии, случаях гиперкератозов, после стабилизации эрозивной фазы и доза не должна превышать 0,3 мг/кг массы/сут.

Рекомендуется дополнять терапию антисептическими ваннами с раствором перманганата калия в концентрации 1:6000—1:10 000. Для смягчения гиперкератозов применяют ванны с маслами. По результатам посевов с поверхности кожи, детям с БВИЭ периодически показаны системные антибиотики, активные в отношении стрептококков (пенициллин, амоксициллин).

Подростки — показана активная кератолитическая терапия. В случае выраженных гиперкератозов допускается применение низких доз системных ретиноидов.

Ацитретин, капсулы (D) 0,3—0,5 мг на кг массы тела в сутки перорально [4]. Ароматические ретиноиды могут увеличивать хрупкость кожи, вследствие чего, возможно, увеличение буллезного компонента. Для ускорения заживления эрозий рекомендуется использовать местнодействующие средства, стимулирующие регенерацию [3, 4].

Врожденная ихтиозиформная ретикулярная эритродермия (син.: «ихтиоз с конфетти», пестрый ихтиоз) — это очень редкое заболевание кожи, которое характеризуется медленно увеличивающимися островками нормальной кожи, окруженными эритематозными ихтиозными пятнами с сетчатым узором. Заболевание дебютирует в младенчестве с генерализованного пластинчатого ихтиоза, на фоне которого наблюдаются небольшие островки визуально неизменной кожи, напоминающие конфетти, а также ладонно-подошвенная кератодермия [4].

Гистопатологическая картина «ихтиоза с конфетти» характеризуется паракератозом, акантозом, напоминающим псориаз, и вакуолизацией кератиноцитов [4].

Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия (НВИЭ). Генерализованное мелкопластинчатое шелу-

шение и сухость кожи на фоне эритродермии отмечается у всех детей, у взрослых — эритема открытых участков кожи, усиливающаяся при ветре, холоде и жаре [4].

Характерны диффузный гиперкератоз ладоней и подошв, эктропион, экслабион, деформация ушных раковин, диффузная алопеция, быстрый рост ногтей, ангидроз [4].

»»» ВРОЖДЕННАЯ БУЛЛЕЗНАЯ ИХТИОЗИФОРМНАЯ ЭРИТРОДЕРМИЯ (БВИЭ)

В области крупных естественных складок (коленных, локтевых, лучезапястных и голеностопных суставов, на шейных складках, в области подмышечных впадин) наблюдается гиперкератоз с крупнопластинчатыми роговыми крошкоподобными образованиями [4].

Очаги гиперкератоза бурого, буро-черного или грязно-серого цвета.

У новорожденных наблюдаются множественные пузыри, позже на фоне гиперкератоза появляются единичные вялые пузыри с серозным содержимым, быстро вскрывающиеся с образованием эрозий, в последующем присоединяется вторичная инфекция. При механическом отторжении роговых наслоений остаются эрозированные очаги с заметными сосочковыми разрастаниями [4].

Характерны сниженное потоотделение, неприятный запах и зуд из-за частого присоединения вторичной инфекции [4, 6].

На ладонях и подошвах диффузный гиперкератоз (у некоторых больных отсутствует), по краю болезненные трещины.

Эктропион, изменения ногтей и волос обычно отсутствуют.

»»» ЛЕЧЕНИЕ

1. Симптоматическое лечение должно быть индивидуализировано, поскольку эффективность и толерантность каждого пациента различны, важно учитывать возраст, тип и тяжесть ихтиоза, степень и/или локализацию поражений и реакцию на вышеуказанные методы лечения. актуальные смягчающие средства и кератолитики, как правило, являются первой линией лечения, поскольку они улучшают барьерную функцию и облегчают шелушение при применении не менее 2 раз в день препараты мочевины, глицерина или вазелина используются для увлажнения кожи.

У пациентов с толстыми чешуйками и выраженным гиперкератозом можно добавлять один или несколько кератолитических агентов, таких как мочевина в высоких концентрациях, молочная кислота, салициловая кислота и пропиленгликоль.

Модуляторы дифференцировки кератиноцитов, такие как актуальные ретиноиды (третиноин, адапален и таза-ротин), но могут вызывать местное раздражение. Однако, хотя пероральные ретиноиды особенно эффективны в уменьшении количества чешуек, они могут подвергать пациента основной эритродермии.

2. Пероральные ретиноиды (изотретиноин и ацитретин) являются производными витамина А, которые действуют, регулируя пролиферацию и дифференцировку клеток, предотвращая гиперкератоз и облегчая шелуше-



ние. Они обычно предназначены для тяжелого ихтиоза или невосприимчивы к местному лечению.

Рекомендуется начинать с низких доз и внимательно следить за их важными побочными эффектами (изменения слизистой оболочки, тератогенность, нарушения опорно-двигательного аппарата, липидный и печеночный обмен).

Приводим клиническое наблюдение

Пациент, 15 лет. Дата рождения: 08.07.2005 г. Наследственность: неотягощена.

Вторая беременность, протекавшая с токсикозом в первой половине, с угрозой прерывания в первой половине. Роды на сроке 40 недель. Родился в головном предлежании, околоплодные воды зелёного цвета, по шкале Апгар 8/9 б, масса 3200 г, рост 53 см, окр. головы 34 см., окр. гр/кл 35 см. Сразу после рождения на коже ребенка появились эритематозные пятна, участки эксфолиации. В первые сутки был переведен в отделение патологии новорожденных Костромской городской больницы, где проходил лечение в течение одного месяца по поводу врожденного буллезного эпидермолиза и врожденного дакриоцистита слева. В течении первых суток, и в связи с выраженной интоксикацией, находился в отделении реанимации.

После выписки на коже у ребенка отмечалось обильное шелушение, а с 5 мес. возраста — пластинчатое шелушение, эрозии кожи. Психомоторное развитие по возрасту. Перенесенные заболевания ОРВИ до 4 раз в год. Ходит в общеобразовательную школу, с программой справляется. Поведение ребенка: Дома — спокойное, в коллективе — спокойное. В группе инвалидности с 2007 г. Профилактические прививки: БЦЖ-М 29.03.2007 г. Реакция Манту с 2ТЕ18.10.2005-отриц. 20.03.2007г-отриц. Полиомиелит ИАВ.

Anamnesis morbi: Больной с рождения, наблюдается дерматологом по месту жительства. В РДКБ наблюдается с сентября 2014- Последняя госпитализация была в октябре 2019 года. Поступает повторно для обследования и лечения в плановом порядке.

Рентгенография органов грудной клетки от 06.06.16 — без патологических изменений (заключение фтизиатра); RgОГК от 21 07 17- без патологических изменений. Рентген ОГК от 12.09.18 б/п, рентген ОГК от 16.09.19 без патологических изменений.

ФЛГ ОГК от 16.09,19 — без патологических изменений. ФЛГ 09.10.20 — без патологических изменений. Перенесенные заболевания: Ангина. Было проведено лечение антибиотиками, гормональной терапией, пр. крови. Со слов пациента не помнит какими антибиотиками было проведено лечение.

Аллергический анамнез: Со слов пациента аллергии нет. Аллергических реакций на прививки, антибиотики и другие препараты: нет.

Ребенок находился на обследовании и лечении в Дерматовенерологическом отделении РДКБ г.Москвы с 15.10.2020 по 24.10.2020г с диагнозом «Врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия» Q80.3.

Состояние при поступлении: кожный процесс врожденный, не воспалительного характера, диффузный.

Локализован по всему кожному покрову. Представлен множественными поверхностными эрозиями на месте отхождения чешуек эпидермиса. В области суставов, естественных складок чешуйки отходят плохо с образованием роговых наслоений. Кожа повсеместно сухая, выглядит стянутой.

Стянутость кожи затрудняет движения в суставах верхних и нижних конечностей. Отмечается обильное шелушение (Фото 1, 2)



Фото 1



Фото 2

УЗИ щитовидной железы от 19.10.2020 г.: Щитовидная железа — Правая доля 13x11,5x38 мм, объём 2,7 куб. см. Левая доля 12x8x36 мм, объём 1,6 куб. см. Перешеек 2,4 мм. Контуры ровные. Суммарный объём:



4,3 куб.см. Паренхима несколько неоднородная за счет мелких уплотнений по ходу сосудов.

Эхогенность не изменена. Васкуляризация не усилена.

Проведённое лечение: — стол гипоаллергенный. Наружное применение: 2 % салициловая мазь. Физиотерапия — урс чрезкожного лазерного облучения крови № 10. Бальнеологическая терапия.

Результат лечения: улучшение состояния.

Рекомендации:

1. Диета обогащенная белком, витаминами, цинком, селеном.

2. Наблюдение дерматолога по месту жительства.

3. Следующая госпитализация по ОМС 17.03.2021 г.

4. Ацитретин 10 мг 1 р/д 5 дней принимать/2 дня перерыв; контроль б/х крови ежемесячно (АЛТА), холестерин, триглицериды, креатинин, билирубины).

5. Наружное применение: смягчающие кремы после гигиенических процедур, регулярно, ежедневно: крем Нутри эмульсия Липикар, Декспантенол (Д-пантенол мазь, Бепантен крем), Атодерм, Ксерокалм, крем с витамином F, Д-пантенол (на выбор), Топикрем 10, Крем Унны на физ. растворе, обертывания с вазелином, кокосовым маслом. На эрозии Левомиколь мазь 2 р/д по необходимости, Ванны, душ ежедневно.

6. На основании наличия у ребенка нарушения здоровья со стойким расстройством функций приводящим к ограничению жизнедеятельности и необходимости в мерах социальной поддержки реабилитации, и в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 20.02.2006 г. № 95 «О условиях признания лица инвалидом» рекомендовано направить ребенка на медико-социальную экспертизу по месту жительства.

7. Санаторно-курортное лечение — дерматологический санаторий им.Н.А. Семашко г. Сочи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ихтиоз является редкой патологией во всем мире и оказывает сильное влияние на качество жизни пациентов и их семей, поэтому он нуждается в длительном лечении. При обнаружении случая ихтиоза при рождении правильная диагностика и специализированное дерматологическое лечение, включая местную и систематическую терапию, снижают риск серьезных осложнений. В настоящее время существуют медицинские организации, которые оказывают надлежащую помощь пациентам с ихтиозом, и интеграция пациентов в эти программы обеспечит психо-социальный подход, который улучшает качество жизни. Также важно проводить пренатальное генетическое медицинское консультирование родителей пациентов для оценки риска рождения детей с ихтиозом при последующих беременностях.

ЛИТЕРАТУРА

1. de Revisión A. Ictiosis Lamelar autosómica recesiva: revisión de la literatura y caso clínico | Cagnolo S A y cols. Ictiosis Lamelar autosómica recesiva: revisión de la literatura y caso clínico ICTIOSIS LAMELAR AUTOSÓMICA RECESIVA: REVISIÓN DE LA LITERATURA Y CASO CLÍNICO. Vol. 101. 2020.
2. Mazereeuw-Hautier J. Ictiosis hereditarias. EMC — Dermatología. 2019 Aug 3;53(3).
3. Дворянкова ДМНЕВ, Мельниченко МНОО, Красникова ВН, Корсунская ИМ, Dvoryankova E v, Melnichenko OO, et al. Что важно знать специали-сту. Vol. 12, РМЖ. Медицинское обозрение. 2019.
4. МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ИХТИОЗОМ Главный внештатный специалист педиатр Минздрава России Академик РАН А.А. Баранов.
5. Fischer J, Bourrat E. Genetics of inherited ichthyoses and related diseases. Vol. 100, Acta Dermato-Venerologica. Medical Journals/Acta D-V; 2020. p. 186—96.
6. Дворянкова ДМНЕВ, Мельниченко МНОО, Красникова ВН, Корсунская ИМ, Dvoryankova E v, Melnichenko OO, et al. Что важно знать специали-сту. Vol. 12, РМЖ. Медицинское обозрение. 2019.
7. de Revisión A. Ictiosis Lamelar autosómica recesiva: revisión de la literatura y caso clínico | Cagnolo S A y cols. Ictiosis Lamelar autosómica recesiva: revisión de la literatura y caso clínico ICTIOSIS LAMELAR AUTOSÓMICA RECESIVA: REVISIÓN DE LA LITERATURA Y CASO CLÍNICO. Vol. 101. 2020.
8. Novikov YuA, Zykova EA, Pravdina O v. Clinical case of Brock's congenital ichthyosiform erythroderma. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019 Oct 2;95(3):46—53.
9. Novikov YuA, Zykova EA, Pravdina O v. Clinical case of Brock's congenital ichthyosiform erythroderma. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019 Oct 2;95(3):46—53.



Псориаз и коморбидные заболевания

М. Маглаперидзе, Э.А. Баткаев, Р.И. Сепиашвили, Н.В. Баткаева

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье рассмотрены современные представления о псориазе, который связан с повышенным риском сопутствующих заболеваний, включает, помимо псориатического артрита, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, воспалительное заболевание кишечника и неалкогольную жировую болезнь печени по сравнению с населением в целом. Предотвращение повреждений, связанных с системным воспалением, и развития сопутствующих заболеваний в будущем является целью лечения для многих пациентов с умеренным и тяжелым псориазом.

Ключевые слова: псориаз, коморбидные заболевания, сопутствующие заболевания, обзор

ABSTRACT

Psoriasis and comorbid diseases

M. Maglaperidze, E.A. Batkaev, R.I. Sepiashvili, N.V. Batkaeva

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

This article reviews current understanding of psoriasis, which is associated with an increased risk of comorbidities, including, in addition to psoriatic arthritis, cardiovascular disease, diabetes mellitus, obesity, inflammatory bowel disease, and non-alcoholic fatty liver disease compared to the general population. Preventing the damage associated with systemic inflammation and the development of comorbidities in the future is the treatment goal for many patients with moderate to severe psoriasis.

Key words: psoriasis, comorbidities, review

Как показывают эпидемиологические исследования, некоторые заболевания развиваются чаще вместе, что указывает на возможные общие патогенетические механизмы. Для описания этого состояния используют термины: сопутствующая заболеваемость, коморбидность, мультиморбидность. Примеры распространенных сопутствующих заболеваний включают аллергические расстройства (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит), аутоиммунные фенотипы, континуум сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Более 30 лет назад была установлена связь псориаза (Пс) со многими сопутствующими заболеваниями, включая: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): инфаркт миокарда, атеросклероз, артериальная гипертония), психические расстройства (депрессия, паническое расстройство, биполярное расстройство, попытки самоубийства), неврологические заболевания (эпилепсия), другие [2–7]. Многие из них были идентифицированы также как факторы риска прогрессирования степени тяжести Пс.

Применение любого лекарства может усложнить или ограничить варианты лечения как основного, так и коморбидных заболеваний [8,9]. Сопутствующая патология способствует снижению качества жизни и усугубляет социально-экономическое бремя больных Пс.

Связь между Пс и сопутствующими заболеваниями объясняют развитием хронического воспаления и об-

щего патогенного пути, ведущего к коморбидному существованию обоих заболеваний у пациента. При Пс хронический воспалительный ответ с продукцией цитокинов Th-1 и Th-17 способствует системному воспалению [10]. Провоспалительные цитокины, такие как TNF α и ИЛ-6, могут стимулировать гипоталамо-гипофизарную ось, которая, предположительно, связана с центральным ожирением, гипертонией и резистентностью к инсулину. Таким образом, Пс может усугубить ожирение, СД, тромбоз и атеросклероз. Аналогичным образом эти же состояния связаны с повышением продукции таких воспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли - α (TNF α) и интерлейкина-6, ингибитора активации плазминогена (PAI-1, антифибринолитический белок, вырабатываемый в печени и висцеральном жире) и некоторых адипокинов (лептин и резистин), которые, предположительно, вызывают хроническое провоспалительное состояние, способствуя возникновению и/или ухудшению Пс [11, 12].

Анализ эпидемиологических данных показывает, что мужчины чаще болеют тяжелой формой Пс, однако пол больного и степень тяжести Пс не связаны с возникновением сопутствующих заболеваний [13, 14].

Упрощенно, коморбидные заболевания при Пс могут быть классифицированы как классические и ассоциированные с образом жизни пациента и с проводимым лечением (Таблица 1) [15].



Таблица 1.

Сопутствующие заболевания, связанные с Пс [15]

Классические	Псориатический артрит Воспалительные заболевания кишечника Психологические и психические расстройства Увеит
Развившиеся	Метаболический синдром и его компоненты ССЗ Атеросклероз Неалкогольная жировая болезнь печени Лимфомы Апноэ сна Хроническое обструктивное заболевание легких Остеопороз болезнь Паркинсона Целиакия Эректильная дисфункция
Связанные с образом жизни	Курение Алкоголизм Тревожность
Вызванные лечением	Дислипидемия (ациклетрин, циклоспорин) Нефротоксичность (циклоспорин) Гипертония (циклоспорин) Гепатотоксичность (метотрексат, лефлуномид и ациклетрин) Рак кожи (PUVA)

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Воспалительный артрит, который часто поражает мелкие суставы у пациентов с Пс, рассматривают как внекожное проявление, либо как отдельное коморбидное заболевание. Точная распространенность псориатического артрита неизвестна и составляет около 10—20 %, тогда как его недиагностированные случаи среди пациентов с Пс, наблюдаемых в дерматологических клиниках, оцениваются в 15,5 % [16].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе псориатического артрита и Пс, перекрываются: исследования показали, что до 42 % пациентов развивают псориатический артрит в среднем через 12 лет после начала Пс [16].

Поражение кожи обычно предшествует артриту в 75 % случаев, в 10 % происходит одновременно, в остальных 15 % артрит появляется раньше кожных манифестаций. У 53—86 % таких пациентов выявляют изменения ногтей. Корреляция между типом или тяжестью поражений кожи и наличием степени поражения суставов не установлена [16]. Более половины пациентов с псориатическим артритом, обращающихся за амбулаторной помощью в крупных городах РФ, имели средне-тяжелый и тяжелый артрит по критериям индекса PASI [17]. У больных обоих полов распространенность была самой высокой в возрасте 40—59 лет.

Различные клинические проявления привели к появлению пяти подтипов псориатического артрита: артрит дистальных межфаланговых суставов, асимметричный олигоартрит, симметричный полиартрит, аксиальный спондилоартрит и мутилирующий псориатический артрит [18]. Любой из этих подтипов может присутство-

вать в различных комбинациях, а характер течения Пс меняться с течением времени.

Клинические проявления псориатического артрита разнообразны, однако следует учитывать высокочувствительный (91—100 %) и специфический (97—99 %) набор критериев CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic Arthritis) (Табл. 2) [18].

Таблица 2.

CASPAR — критерии для диагностики псориатического артрита [18]

Псориатическое воспаление суставов можно диагностировать у пациента с периферическим артритом, спондилоартритом и сакроилеитом или энтезитом и ≥ 3 баллов из нижеследующих:

1. Симптомы Пс (псориатические кожные изменения, выявленные ревматологом или дерматологом), псориаз в личном или семейном анамнезе (у родственника I или II степени) — 1 балл; псориатические изменения присутствуют в данный момент — 2 балла.
2. Типичные псориатические изменения ногтей (отделение ногтя, углубления в ногтевой пластинке и гиперкератоз), установленные при объективном обследовании — 1 балл.
3. Отрицательный результат определения ревматоидного фактора каким-либо методом (за исключением латексного теста), лучше всего ELISA или нефелометрическим методом — 1 балл.
4. Дактилит, определяемый как отек всего пальца (т.н. сосискообразный палец) в данный момент или в анамнезе, фиксированный ревматологом — 1 балл.
5. Радиологические признаки околосуставной костной пролиферации в виде нечетко ограниченного окостенения по краям сустава (за исключением остеофитов) на рентгенограммах кисти или стопы — 1 балл.

Мутилирующий псориатический артрит (Arthritis mutilans) — наиболее тяжелый фенотип псориатического артрита из-за выраженной эрозии костей, вызывающей разрушение суставов и снижение функциональных возможностей. Описаны случаи возникновения мутилирующего псориатического артрита наряду с ревматоидным артритом, хроническим реактивным артритом и ювенильным артритом. По данным Mistegård J. et al. среди пациентов с мутилирующим псориатическим артритом 2/3 из них имели сопутствующие состояния (наиболее частым из них была артериальная гипертензия), которые, однако, не были связаны со степенью тяжести самого Пс [19].

В то же время метаболический синдром более выражен у пациентов с псориатическим артритом, чем в общей популяции [20, 21]. Также у таких больных повышается риск развития ССЗ [22, 23]. Общие воспалительные пути, высвобождение провоспалительных цитокинов и экспрессия молекул адгезии могут способствовать этой ассоциации. TNF α был связан с эндотелиальной дисфункцией, а интерлейкин-17A — с повышенной экспрессией адгезивных и провоспалительных молекул, связанных с ССЗ [20, 23]. Недавние исследования сообщили о медиане двух сопутствующих заболеваний среди одного пациента с псориатическим артритом: около трети из них имели более трех, а некоторые даже до 12 сопутствующих заболеваний [22, 23]. Причем различные клинические проявления псориатической болезни могут быть связаны с тяжестью воспалительного процесса: пациенты с более тяжелыми поражениями кожи в два раза



чаще имеют вовлечение суставов. Более того, коморбидные состояния в виде депрессии и тревоги наряду с артериальной гипертензией и сахарным диабетом (СД) встречаются чаще среди пациентов, страдающих как псориазом кожи, так и псориатическим артритом, чем среди пациентов только с псориазом кожи [24].

»» ПСОРИАЗ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ/ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Физическое, эмоциональное и социальное влияние Пс на качество жизни аналогично, а иногда даже хуже, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца, раком, артритом и СД [25]. Пз связан с низкой самооценкой и распространенностью тревожных и депрессивных расстройств (30 % и 60 %, соответственно). В последнее время наблюдается высокая распространенность алекситимии, а около 10 % пациентов с Пз рассматривают возможность самоубийства [5]. Депрессия и тревога встречаются в основном у женщин с семейными проблемами [26]. У больных Пс депрессия ассоциируется с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти, особенно во время острой депрессии. Депрессия может играть важную роль в развитии субклинического атеросклероза помимо традиционных сердечно-сосудистых факторов риска и даже самого Пс как независимого фактора риска.

В Германии 2016 году депрессивный эпизод (МКБ-10: F32) был наиболее часто регистрируемой сопутствующей патологией у больных псориатическим артритом (25,1 %) и у 17,8 % с Пс, чаще у женщин детородного возраста [16].

В целом лечение Пс может способствовать улучшению депрессии, в том числе из-за снижения выработки TNF α . Поэтому важно, чтобы психосоциальные аспекты врачи принимали во внимание в процессе назначения терапии. Недавнее исследование Barrimi M, Bouayhyaoui Y. также подтвердило высокую коморбидность между кожными (в том числе Пс) и психическими расстройствами (депрессия, тревожным и психотическими состояниями) среди студентов-медиков Марокко [27].

Обладание большей информацией о Пс и сопутствующих заболеваниях означает, что пациенты будут более привержены правильному лечению заболеваний. Как показало исследование Cingöz K. и соавт. из 103 пациентов старше 18 лет с диагностированным Пс 64,1 % были хорошо информированы о своем риске депрессии, но менее — о риске атеротромботического заболевания (14,6 %) [28].

»» ПСОРИАЗ И УВЕИТ

Дерматологам следует знать также о повышенной заболеваемости увеитом у больных Пс и обращать внимание на такие неспецифичные глазные симптомы, как покраснение глаза с/без боли, затуманенное зрение, слезоточивость. Распространенность увеита составляет около 2 % у пациентов с Пс [29].

В доступных публикациях подчеркивается более высокая распространенность увеита среди мужчин и пациентов с поздним началом заболевания, с пустулезным Пс, псориатическим артритом и HLA-B27. Если увеит, связан-

ный с Пс, не лечить, это может привести к осложнениям (гипопион, задняя синехия, васкулит сетчатки, полная слепота). Поэтому рекомендуется, чтобы дерматологи обращали внимание на глазные симптомы и назначали пациенту консультацию офтальмолога.

»» ПСОРИАЗ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Сопутствующие ССЗ у больных с Пс связаны с увеличением их возраста, продолжительностью самого заболевания, индекса массы тела и окружностью талии. Связь между факторами риска ССЗ сохраняется даже после поправок на пол и возраст [1, 2, 30]. Причинно-следственную связь между Пс и ССЗ объясняют участием одних и тех же медиаторов воспаления, в основном TNF- α , ИЛ-6, фибриногена и С-реактивного белка [2, 31]. Помимо этих цитокинов содержание инсулиноподобного фактора роста (IGF)-I, который необходим для пролиферации эпидермальных кератиноцитов, был повышен в псориатических бляшках, хотя в крови его уровень был в норме и не коррелировал с индексом тяжести (PASI) [2]. В то же время ряд воспалительных цитокинов, влияющих на секрецию IGF-I, связан с неблагоприятным липидным профилем и повышенной сердечно-сосудистой смертностью. Из-за системного воспаления при Пс резистентность к инсулину снижается, что вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток, приводя к атеросклерозу и, наконец, к инфаркту миокарда или инсульту [32].

Однако, в отличие от предыдущих исследований, было показано, что чем выше тяжесть Пс, тем сильнее связь с сопутствующими заболеваниями и, следовательно, тем выше риск ССЗ у пациента [2, 30—32].

Так, относительный риск (OR) инфаркта миокарда составил 1,29 (95 % ДИ 1,14—1,46) для 30-летнего пациента с Пс легкой степенью и 3,10 (95 % ДИ, 1,98—4,86), если Пс был тяжелым (определяется необходимостью системного лечения) [33]. Интересно, что прогноз после острого инфаркта миокарда хуже у пациентов с Пз [12].

Кроме того, пациенты с тяжелым Пс имеют повышенный риск смерти от ССЗ, который, по-видимому, не зависит от их традиционных факторов риска [32].

Артериальная гипертензия чаще встречается у пациентов с Пс, по сравнению с теми, кто не страдает им. Вероятность гипертензии среди пациентов с Пс возрастала с увеличением тяжести заболевания (OR1,30 (95 % ДИ 1,15—1,47) для легкого и 1,49 (95 % ДИ 1,20—1,86) для тяжелого Пс), независимо от индекса массы тела и других факторов риска [34].

Дислипидемия неизменно ассоциировалась с Пс даже после поправки на другие известные факторы [35]. В систематическом обзоре 20 из 25 включенных исследований обнаружена значительная связь между Пс и дислипидемией с OR в диапазоне от 1,04 до 5,55 [36].

Следует помнить также о влиянии ретиноидов, циклоспорина и анти-TNF α -препаратов на уровень липидов [8, 9].

Метаболический синдром. В последние годы у взрослых Пс связывают с метаболическим синдромом в целом и его отдельными компонентами.

Согласно определению, метаболический синдром присутствует при наличии трех или более из следу-



ющих пяти критериев: окружность талии ≥ 80 см для женщин и ≥ 94 см для мужчин; гипертриглицеридемия $\geq 1,70$ ммоль/л (150 мг/дл); уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,23$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин $< 1,29$ ммоль/л (50 мг/дл) для женщин; высокое кровяное давление: систолическое ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст.; Гипергликемия $\geq 6,1$ ммоль/л (110 мг/дл).

Метаболический синдром более распространен среди взрослых и детей с Пс, чем без него, и напрямую коррелирует с тяжестью заболевания [31].

Caroppo F и соавт. провели одноцентровое проспективное исследование распространенности метаболического синдрома и инсулинорезистентности у 60 детей предпубертатного возраста с Пс (возраст: 3—10 лет) с Пс [37]. Установлено, что 18 детей с Пс (30 %) был обнаружен метаболический синдром, у 16 (27 %) детей была обнаружена резистентность к инсулину.

Сахарный диабет, ожирение. Впервые о связи Пс и СД стало известно более 120 лет назад. Распространенность таких традиционных факторов риска ССЗ, как гипертония, ожирение, СД, дислипидемия, метаболический синдром и курение у пациентов с Пс выше по сравнению с контрольной группой [38].

Пациенты с Пс чаще страдают избыточным весом или ожирением [39]. Ожирение может усиливать воспалительные процессы, опосредованные TNF α и IL-6, наблюдаемые при Пс, что приводит к дальнейшему снижению гомеостаза глюкозы, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции и гипертонии, с последующим повышенным риском ССЗ из-за псориазического воспаления. Есть доказательства того, что адипокины (лептин, адипонектин и грелин), связаны с патогенными механизмами ожирения, поскольку они участвуют в нерегулярном отложении жира и развитии периферической резистентности к инсулину. В этом смысле ожирение может играть определенную роль в возникновении Пс или быть следствием Пс, вызванного нарушением обмена веществ. В исследовании Nurses Health II с проспективными данными 78 626 женщин, которые наблюдались в течение 14 лет, было выявлено, что ожирение и увеличение веса являются важными факторами риска развития Пс [3].

Ожирение, а также индекс массы тела, окружность бедер и соотношение талии и бедер являются независимыми факторами риска развития Пс. Риск возрастает при выраженной степени ожирения, так как выше индекс массы тела. Чрезмерное увеличение веса может спровоцировать гипертонию, СД 2 типа, атеросклероз и гиперлипидемию, которые определяют метаболический синдром. С другой стороны, метаболический синдром может временно возникать у худых людей во время инфекции, когда повышенная секреция TNF, IL-6 и IL-1 β макрофагами вызывает временное состояние инсулинорезистентности. Висцеральное ожирение и инсулинорезистентность характеризуются стойкой выработкой аномальных адипоцитокинов, таких как TNF, IL-6, IL-1 β , лептин и адипонектин, которые способствуют развитию провоспалительного состояния и, в дальнейшем, хроническому субклиническому воспалению сосудов, которое модулирует и приводит к атеросклеротическим процессам [40].

На метаболическом уровне ожирение связано с повышением уровней свободных жирных кислот в сыворотке, которые сенсбилизируют дендритные клетки человека для усиления иммунных ответов Th1 / Th17 [41]; Экспериментально показано, что ожирение способствует росту Т-клеток, продуцирующих ИЛ-17, в жировой ткани (особенно висцеральном жире) и периферических тканях [42]. Соответственно, значительное увеличение циркулирующих цитокинов ИЛ-17 и ИЛ-23 также наблюдалось у людей с ожирением по сравнению с худыми [43]. Подтверждая роль ИЛ-17 в метаболическом синдроме, было показано, что уровни экспрессии ИЛ-17R в печени или мышцах коррелируют с инсулинорезистентностью [44].

Атеросклероз, который ранее рассматривался как болезнь накопления холестерина, теперь определяется как хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание, возникающее в результате эндотелиальной дисфункции, отложения липидов в стенке артерий и инфльтрации макрофагов.

Опять же, важность ИЛ-17 в процессе атерогенеза в настоящее время становится все более очевидной. Интересно, что IFN- γ и TNF были определены как доминирующие провоспалительные сигналы, связывающие атеросклероз и Пс [44].

В перекрестном исследовании было найдено прямая корреляция между тяжестью Пс и ожирением [12]. Псориаз является независимым фактором риска развития СД, с более высоким риском у больных с тяжелым Пс [2].

Заболеваемость СД у пациентов с Пс положительно коррелирует с индексом массы тела, длительностью заболевания и/или применением системной терапии [45]. Больные с Пс и СД, по-видимому, более подвержены микро- и макрососудистым осложнениям, чем пациенты без Пс. Совокупный OR для Пс, связанного с СД, в мета-анализе 44 исследований составил 1,76 (95 % ДИ 1,59—1,96) [45].

Эксперты рекомендуют всех пациентов с Пс чаще обследовать на гипертонию, СД и гиперлипидемию, особенно, взрослых в возрасте 20—79 лет, имеющих стандартные факторы риска (в том числе гиперхолестеринемию, ожирение) и перед назначением системной или фототерапии. При отсутствии каких-либо факторов риска, тестирование начинают в возрасте 45 лет.

»» ПСОРИАЗ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пс может быть связан с увеличением заболеваемости и распространенности воспалительного заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона. Эпидемиологические данные такой взаимосвязи противоречивы. В нескольких исследованиях наблюдали повышенную распространенность болезни Крона среди пациентов с Пс [46] и наоборот [6, 47].

Немногочисленные исследования показывают, что Пс связан с повышенной распространенностью заболеваний печени, особенно неалкогольной жировой болезни печени, которая включает в себя широкий спектр заболеваний: от гепатита легкой степени до неалкогольного стеатогепатита и цирроза. У пациентов с Пс распространенность неалкогольной жировой болезни печени колеблется в пределах 17—60 % и даже выше при тяжелом



Пс, псориазическом артрите и у пациентов с метаболическим синдромом [7].

Кроме того, пациенты с Пс имеют более высокий риск развития неалкогольного стеатогепатита, фиброза и цирроза печени, чем пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени, но без Пс. Перекрестное исследование в Великобритании показало, что Пс связан с более высокой распространенностью «легких» заболеваний печени, включая хронический гепатит, алкогольную болезнь печени и неалкогольной жировой болезни печени (OR1,41 [95 % ДИ 1,12—1,76] [48].

Предполагается, что болезни печени могут утяжелять течение Пс через высвобождение медиаторов воспаления из печени, включая активные формы кислорода, СРБ, ИЛ-6 и увеличение соотношения TNF α /адипонектин, которые также действуют как медиаторы атерогенеза [7].

»» ПСОРИАЗ И ЗАБОЛЕВАНИЕ ПОЧЕК

Пз средней и тяжелой степени может быть независимым фактором риска хронического заболевания почек и терминальной стадии почечной недостаточности. Вероятность развития хронической почечной недостаточности возрастает в зависимости от степени тяжести Пс. Не только коморбидные заболевания — гипертония, ССЗ и СД — негативно влияют на почки. У больных с тяжелым Пс описаны случаи гломерулонефритов (так называемая «псориазическая нефропатия») [45]. Установлено, что Пс средней и тяжелой степени был связан с 2—4-х кратным повышением риска смерти от заболеваний почек [49].

Нефротоксичность препаратов увеличивается с возрастом, а почечный клиренс уменьшается, что следует учитывать при назначении больным с Пс потенциально нефротоксичных лекарств (метотрексат, циклоспорин, нестероидные противовоспалительные препараты, используемые при артрите).

»» ЛИМФОМЫ И ДРУГИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Хотя большинство исследований указывает на одинаковую частоту возникновения лимфомы среди пациентов с Пс и населения в целом, более поздние исследования предполагают немного более высокий риск в первой группе. В исследованиях, в которых оценивали риск лимфомы у пациентов с Пс, обнаружен повышенный риск лимфомы (в 1,3—2 раза) даже среди тех, кто не принимал в анамнезе иммуносупрессивную терапию, хотя абсолютные риски оставались низкими [50]. Из конкретных типов лимфомы связь между Пс и кожной Т-клеточной лимфомой была предположительно самой сильной [50].

Gelfand J. et al. показали, что у пациентов с Пс вероятность развития лимфом в три раза выше [50]. Однако следует отметить, что в это исследование были включены только пациенты старше 65 лет. Кроме того, небольшой процент из них проходил лечение препаратами (ингибиторы TNF α , PUVA, метотрексат и циклоспорин в высоких дозах), которые повышают риск лимфопролиферативных злокачественных новообразований [51].

У пациентов, получающих лечение от тяжелого Пс, риск смерти от злокачественных новообразований на 41 % выше, чем у больных без Пс [52].

Остается выяснить, какую роль в возникновении рака могут сыграть методы лечения Пс, включая биологическими препаратами.

Синдром обструктивного апноэ сна, хроническая обструктивная болезнь легких — еще одни коморбидные заболевания, которых имеют больные с Пс чаще, по сравнению с хроническим бронхитом. Из инфекций стрептококковый фарингит является триггером каплевидного Пс, также описано обострение Пс на фоне вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). При Пс может повышаться риск серьезной инфекции (т.е. инфекции, требующей госпитализации), особенно респираторных инфекций, пневмонии [53].

»» КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОБРАЗОМ ЖИЗНИ И ЛЕЧЕНИЕМ

Риск развития Пс у курильщиков на 70 % выше, чем у некурящих [54]. Пациенты с Пс имеют также более высокую частоту употребления алкоголя, что способствует повышению риска ССЗ и развития стеатоза печени, цирроза печени, депрессии и тревоги, и снижению ответа на лечение Пс [55, 56].

Наконец, используемые при лечении Пс системные препараты могут усугублять течение коморбидных заболеваний у этих пациентов, что нередко требует их отмены. Циклоспорин нефротоксичен и может вызывать гипертонию и дислипидемию. Состояния, связанные с ожирением (например, заболевания печени), являются противопоказанием к применению метотрексата. У больных СД, алкоголизмом и ожирением повышен риск развития фиброза печени. Ацитретин может вызывать дислипидемию и гепатотоксичность. С другой стороны, некоторые лекарства, применяемые для лечения этих состояний, могут вызвать псориазо-подобные кожные проявления.

Понятно, что у большинства пожилых пациентов с любым хроническим заболеванием есть осложнения, не связанные с коморбидными расстройствами (например, гипертония), которые заметно отличаются от течения болезни у более молодых.

Частота некоторых оцененных сопутствующих заболеваний во многих исследованиях ниже, чем частота, описанная в литературе. Например, частота депрессии, также связанная с повышенным риском ССЗ, была почти в десять раз меньше ожидаемой в исследовании [57]. Такая гиподиагностика заслуживает самого пристального внимания, поскольку у 10 % больных с Пс он может вызвать суицидальные мысли [5]. Аналогичный уровень недиагностики (1,7 %) был обнаружен для неалкогольной жировой болезни печени, что намного ниже уровня, описанного в литературе [8, 9, 58].

Несмотря на публикацию нескольких популяционных исследований, показывающих, что Пс является независимым фактором риска ССЗ, известно, что эти рекомендации в значительной степени игнорируются врачами [58, 59]. В Соединенных Штатах менее 50 % врачей знают об этих рекомендациях [60].

В Европе 27,7 % и 44,2 % пациентов с Пс и дислипидемией, соответственно, не получали антигипертензивной и снижающей холестерин фармакотерапии [61].



Коронавирусная болезнь (COVID-19), вызванная тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), является самой страшной пандемией последнего времени. Хотя коморбидными заболеваниями, которые часто ухудшают исход и повышают риск смертности у пациентов с COVID-19, являются сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания (40,4 %), диабет (12 %), заболевания пищеварительной системы (11 %) и злокачественные опухоли (0,01 %), оказалось, что и больные Пс восприимчивы к инфекции [62]. Как известно, инфицирование клетки хозяина происходит посредством связывания спайк-протеина вируса и рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Экспрессия АПФ2 является умеренной в клетках альвеолярного эпителия легких, высокой в энтероцитах тонкой кишки и в меньшей степени в эндотелии сосудов и гладкой мускулатуре ряда органов, включая почки, печень, костный мозг, кожу и мозг. Через АПФ2 эти органы могут обеспечить легкий вход для SARS-CoV-2, и данные по экспрессии генов предполагают, что более тяжелые симптомы могут развиваться при инфекции SARS-CoV-2, особенно в дыхательных путях и кишечнике. Singh M. и соавт изучали паттерны экспрессии генов, которые могут индуцировать восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и обнаружили, что базальная экспрессия АПФ2 была значительно высока при многих патологических состояниях, а именно лейкозе, неалкогольной жировой болезни печени, Пс, СД II типа (Т2Д) и легочной артериальной гипертензией [62].

В заключении приводим публикацию японского общества исследований псориаза (JSPR), в котором ученые провели эпидемиологический анализ 15 287 случаев заболевания пациентов с Пс за период 2013 по 2018 годы [63]. Большинство из них составляли мужчины (65,3 %), около 50,0 % пациентов имели такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия (42,0 %), дислипидемия (30,0 %), СД (23,7 %), гиперурикемия (15,1 %), ССЗ (6,0 %) и церебральные сосудистые нарушения (6,0 %). Ученые отметили ежегодное увеличение применения кортикостероидов / витамина D3 комбинации и апремиласта для лечения Пс, и лишь 18,6 % случаев получали биологические препараты (инфликсимаб (17,6 %), адалимумаб (23,3 %), устекинумаб (21,4 %), секукинумаб (11,6 %), иксекизумаб (7,6 %), бродалумаб (6,3 %) и гуселькумаб (4,3 %)). В последнее десятилетие биологические препараты изменили лечение Пс, оказали положительное влияние, в частности, на метаболический синдром.

Таким образом, пациентам с Пс при назначении лечения и особенно перед выбором системной терапии важно составить контрольный список для выявления сопутствующих заболеваний и факторов образа жизни (например, привычек курения и алкоголизма); провести клиническое (вес тела, рост, индекс массы тела, окружность талии) и офтальмологическое обследование; оценить степень тяжести Пс (PASI); запросить лабораторные анализы (уровень глюкозы в крови, липидограмма, мочевина, креатинин крови, микроальбумин в моче, печеночные пробы).

С пациентом врач обсуждает индивидуальную лекарственную терапию с учетом его сопутствующих заболе-

ваний, образа жизни, дает рекомендации по питанию (включая гипокалорийную диету, богатую полиненасыщенными жирными кислотами, витамином С, флавоноидами, каротиноидами и токоферолами). Глютен следует исключать из рациона только при соответствующих клинических симптомах и подтвержденной непереносимости гиадин/ трансглутаминазы.

Комплексный подход к лечению Пс должен включать выявление факторов риска ССЗ и заболеваний обмена веществ, адаптацию лечения к выявленным сопутствующим заболеваниям, а также оценку существующих психологических/психических расстройств. Это позволит достичь долгосрочного контроля над болезнью и улучшить качество жизни пациента и, вероятно, продолжительность жизни, особенно у больных с тяжелым Пс.

О коморбидности при Пс стало известно более 30 лет назад, однако эксперты признают, что многое еще предстоит узнать: о влиянии новых биологических лекарств; корреляции между генотипом и фенотипом и их влиянии на Пс и сопутствующие заболевания; какие стратегии лечения Пс будут способны предотвращать появление сопутствующих заболеваний в будущем [64].

ЛИТЕРАТУРА

1. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970; 23:455—468.
2. Tablazon IL, Al-Dabagh A, Davis SA, Feldman SR. Risk of cardiovascular disorders in psoriasis patients: current and future. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:1—7.
3. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: NURSES' health study II. *Arch Intern Med.* 2007;167:1670—75.
4. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:2—9.
5. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139:846—50.
6. Li WQ, Han JL, Chan AT, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in U.S. women. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1200—05.
7. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaques psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51:758—64.
8. Antoniou C, Dessinioti C, Katsambas A, Stratigos AJ. Elevated triglyceride and cholesterol levels after intravenous antitumour necrosis factor-alpha therapy in a patient with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2007;156:1090—91.
9. Stinco G, Piccirillo F, Patrone P. Hypertriglyceridaemia during treatment with adalimumab in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol.* 2007;157:1273—74.
10. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018; 201:1605—13.
11. Xue K, Liu H, Jian Q, Liu B, Zhu D, Zhang M, et al. Leptin induces secretion of proinflammatory cytokines by human keratinocytes in vitro — a possible reason for increased severity of psoriasis in patients with a high body mass index. *Exp Dermatol.* 2013;22:406—10.
12. Duarte GV, Oliveira MF, Cardoso TM, Follador I, Silva TS, Cavalheiro CM, et al. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2013;52:177—81.
13. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Relationships between obesity and the clinical severity of psoriasis in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:829—835.
14. Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U, Wang Y, Saurat JH, Papp K, et al. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology.* 2010;221:172—178.
15. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010;31:1000—06.
16. Grellmann C, Dombrowsky W, Fabricius V, Suruki R, Sheahan A, Joeres L. Epidemiology and Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis in Germany: A Real-World Evidence Study. *Adv Ther.* 2021;38(1):366—385.



17. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Гришаева Е.В., Кохан М.М. Клинический опыт применения препарата иксекизумаб в терапии пациентки с тяжелым псориазом и псориатическим артритом, резистентными к терапии. *Лечащий врач*. 2020;№ 5: 42—47.
18. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665—73.
19. Mistegård J, Gudbjornsson B, Lindqvist U, Laasonen L, Ejstrup L, Ståhle M, Iversen L. Comorbidities in a Cohort of 66 Patients With Psoriatic Arthritis Mutilans—Results From the Nordic PAM Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 4;8:629741.
20. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15:461—474.
21. Koo J, Marangell LB, Nakamura M, Armstrong A, Jeon C, Bhutani T, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31:1999—2009.
22. Baviere W, Deprez X, Houvenagel E, Philippe P, Deken V, Flipo RM, et al. Association between comorbidities and quality of life in psoriatic arthritis: results from a multicentric cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2020;47:369—376.
23. Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Comorbidity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2018;48:1360—1368.
24. Tekin HG, Wu JJ, Burge R, Birt J, Egeberg A. Burden and disease characteristics of patients with psoriatic arthritis: a population-based cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2019; 46:716—20.
25. Tejada CS, Mendoza-Sassi RA, Almeida HL Jr, Figueiredo PN, Tejada VF. Impact on the quality of life of dermatological patients in southern Brazil. *An Bras Dermatol*. 2011;86:1113—21.
26. Campolmi E, Zanieri F, Santosuosso U, D'Erme AM, Betti S, Lotti T, et al. The importance of stressful family events in psoriatic patients: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1236—39.
27. Barrimi M, Bouyahyaoui Y. Particularités de la comorbidité psychiatrique et dermatologique chez les étudiants en médecine au Maroc: étude multicentrique [Particularities of psychiatric and dermatological comorbidity among medical students in Morocco: Multicenter study]. *Encephale*. 2021;47(1):26—31. French.
28. Cingöz K, Gündüz K, İnanır I. Patients' knowledge about psoriasis and comorbidities; their participation in treatment decisions. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(2):212—214.
29. Fraga NA, Oliveira MF, Follador I, Rocha BO, Rego VR. Psoriasis and uveitis: a literature review. *An Bras Dermatol*. 2012;87:877—83.
30. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:829—35.
31. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis A population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132:556—562.
32. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586—613.
33. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:147—151.
34. Armstrong A, Harskamp C., Armstrong E. The association between psoriasis and hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013;31:433—42.
35. 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.
36. Ma C., Harskamp C.T., Armstrong E.J., Armstrong A.W. The association between psoriasis and dyslipidaemia: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168:486—495.
37. Caroppo F, Galderisi A, Ventura L, Belloni Fortina A. Metabolic syndrome and insulin resistance in pre-pubertal children with psoriasis. *Eur J Pediatr*. 2021 Jan 22.
38. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157:68—73.
39. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol*. 2020;11:117.
40. Chehimi M., Vidal H., Eljaafari A. Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases. *J Clin. Med*. 2017;6:68.
41. Stelzner K., Herbert D., Popkova Y., Lorz A., Schiller J., Gericke M., Klötting N., Blüher M., Franz S., Simon J.C., et al. Free fatty acids sensitize dendritic cells to amplify Th1/Th17 cell-immune responses. *Eur. J. Immunol*. 2016;46:2043—2053.
42. McLaughlin T., Liu L.F., Lamendola C., Shen L., Morton J., Rivas H., Winer D., Tolentino L., Choi O., Zhang H., et al. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2014;34:2637—2643.
43. Fabbri E., Cella M., McCartney S.A., Fuchs A., Abumrad N.A., Pietka T.A., Chen Z., Finck B.N., Han D.H., Magkos F., et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology*. 2013;145:366—74.
44. Robert M., Miossec P. Effects of interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun. Rev*. 2017;16:984—91.
45. Coto-Segura P., Eiris-Salvado N., González-Lara L., Queiro-Silva R., Martínez-Cambor P., Maldonado-Seral C. et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169:783—93.
46. Cohen AD, Dreier J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(5):561—565.
47. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci*. 2011;63(1):40—46.
48. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(10):1173—79.
49. Svedbom A, Dalen J, Mamolo C, et al. Increased cause-specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:809—15.
50. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2194—201.
51. Herrinton LJ, Liu L, Chen L, Harrold LR, Raebel MA, Curtis JR, et al. Association between anti-TNF- α therapy and all-cause mortality. *Pharmacoeconomics Drug Saf*. 2012;21:1311—20.
52. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):586—592.
53. Arnone M, Takahashi MDF, Carvalho AVE, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis — Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):76—107.
54. Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2008;159:1331—37.
55. Wan J, Wang S, Haynes K, et al. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *Br J Dermatol*. 2013;347: f5961.
56. Chi CC, Wang J, Chen YF, et al. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: a nationwide population-based cohort study. *J Dermatol Sci*. 2015;78(3):232—238.
57. Duarte G., Oliveira M, Follador I, Silva T, Carvalho E., Fihlo E. Diagnosis and underdiagnosis of comorbidities in psoriasis patients — need for a multidisciplinary approach. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2016; 91:743—47.
58. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159:2—9.
59. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol*. 2009;145:379—382.
60. Parsi KK, Brezinski EA, Lin TC, Li CS, Armstrong AW. Are patients with psoriasis being screened for cardiovascular risk factors A study of screening practices and awareness among primary care physicians and cardiologists. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:357—362.
61. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, et al. Pharmacological undertreatment of coronary risk factors in patients with psoriasis observational study of the Danish nationwide registries. *PLoS One*. 2012;7: e36342.
62. Singh MK, Mobein A, Chandra A, Joshi S, Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection?. *Comput Biol Med*. 2021;130:104219.
63. Kamiya K, Oiso N, Kawada A, Ohtsuki M. Epidemiological survey of the psoriasis patients in the Japanese Society for Psoriasis Research from 2013 to 2018. *J Dermatol*. 2021 Feb 13. doi: 10.1111/1346—8138.15803.
64. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1073—1113.



Патогенетическая взаимосвязь степени тяжести псориаза и дефицита витамина D

О.В. Самбурская, Н.В. Баткаева, С.Ю. Калинин, Э.А. Баткаев

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В данной статье приводится обоснование взаимосвязи степени тяжести псориатической болезни в зависимости от дефицита витамина D на основе патогенетического механизма действия кальцитриола. Обсуждаются методы объективной оценки статуса витамина D.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, витамин D, кальцидиол, кальцитриол, 1 α -гидроксилаза, паратгормон.

ABSTRACT

Pathogenetic relationship between the severity of psoriasis and vitamin D deficiency

N.V. Batkaeva, S.Yu. Kalinchenko, O.V. Samburskaya, E.A. Batkaev

Peoples ' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

This article provides a rationale for the relationship between the severity of psoriatic disease and vitamin D deficiency based on the pathogenetic mechanism of action of calcitriol. Methods of objective assessment of vitamin D status are discussed.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, vitamin D, calcidiol, calcitriol, 1 α -hydroxylase, parathyroid hormone.

Псориатическая болезнь — это рецидивирующее, иммуноопосредованное, хроническое системное воспалительное заболевание, характеризующееся доброкачественной гиперпролиферацией эпителиоцитов, при которой происходит нарушение их дифференциации и кератинизации, и воспалительная реакция в дерме. [1, 2]. На сегодняшний день насчитывается более 125 миллионов больных по всему миру [3]. Уровень заболеваемости псориазом варьирует в разных странах и колеблется от 0,09 % до 11,43 % [4]. Что характерно, в более южных регионах чаще встречаются кожные варианты псориатической болезни с низкой частотой поражения суставов и/или более поздним их вовлечением в патологический процесс. На северных территориях чаще встречается псориатический артрит с тяжёлым течением и поражением большого числа суставов, вовлечением позвоночника, и он проявляется либо как манифестация псориаза, либо возникает в первые несколько лет от первых кожных проявлений псориатической болезни. [5]. Частота тяжёлого течения псориаза с поражением суставов в различных странах составляет от 5,4—7 % до 30—40 %. Распространённость псориатического артрита у лиц младше 18 лет составляет 0,7 % до 10,5 %. [4,5]. Исследования по эпидемиологии раннего псориаза за период с 1986 по 1999 гг. по данным Научно-исследовательского Института Псориаза Великобритании показывают, что у 31,5 % взрос-

лых больных псориазом начало заболевания было в возрасте до 16 лет [6]. По аналитическому обзору 2016 г., который включает анализ эпидемиологии псориаза за 25 лет, проведённый в странах Северной Америки, Европы и Азии, следует, что 50—70 % взрослых больных псориазом помнят дебют заболевания ранее 20 лет. Число детей с диагнозом псориаз увеличилось за 30-летний период в США с 29,6 % до 62,7 % на 100 000 пациентов-лет [7]. Данные об эпидемиологии псориаза были получены только от 20 из 194 государств-членов ВОЗ, так заболеваемость выросла и среди взрослого населения: в Великобритании с 0,73 % до 1,87 % с 1999 по 2009гг, в США с 1,43 % до 5,1 % в период 1971 по 2009 гг, менее выраженный прирост заболеваемости наблюдается и в других странах Европы, Азии, Южной Америки, Африки [4].

Большинство авторов, проводивших эпидемиологические исследования, сходятся во мнении, что скачок заболеваемости связан с увеличением факторов риска на одного пациента, а таких триггеров, провоцирующих псориатическую болезнь более 100, но самые частые это — наследственность, стресс, ожирение, метаболический синдром (МС), частые острые и постоянно рецидивирующим респираторные хронические инфекции [1, 7]. Но, как показывает практика, не у всех людей с генетической предрасположенностью развивается псориати-



ческая болезнь. И псориаз может манифестировать при отсутствии отягощённой наследственности. Если взять во внимание оставшиеся триггеры псориаза: стресс, ожирение, МС, острые и хронические респираторные инфекции, то невольно складывается мозаика из «неклассических» или «внекостных» эффектов витамина D.

Эффекты витамина D, кроме регуляции фосфорно-кальциевого обмена, многочисленны: антибактериальный, противовирусный, противовоспалительный, препятствует развитию аутоиммунных заболеваний, антипролиферативный, регулирует клеточный цикл, оказывает онкопротективный эффект, иммуномодулирующий, антидепрессивный, поддерживает ментально-когнитивную функцию, нормогликемический, антиоксидантный, анальгетический, липолитический, анаболический, участвует в поддержании репродуктивного здоровья [8—18].

В коже в мальпигиевом и базальном слое под действием УФ облучения из 7-дегидрохолестерола образуется холекальциферол, 70 % которого поступает в печень, а 30 % поступает в жировые клетки с образованием депо. Из пищи человек получает витамин D₂ (эргокальциферол). В печени под действием фермента 25-гидроксилазы митохондрий CYP27A1 и микросом CYP2R1 происходит превращение D₃(холекальциферола) в 25(OH)D₃ (кальцидиол) и D₂ (эргокальциферола) в 25(OH)D₂ (эргокальцидиол). Уровень кальцидиола считается постоянным (период полураспада 2—3 недели), поэтому он является стандартным биомаркером обеспеченности организма витамином D. Кальцидиол и эргокальцидиол через кровоток в виде комплекса с витамин D связывающим белком (VDBP) и альбумином поступают в почки. В почках под действием фермента митохондрий семейства цитохрома P450 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) трансформируется в 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол — период полураспада 4 часа) и 1,25(OH)₂D₂ (эргокальцитриол), эта форма витамина также переносится в кровяном русле витамин D связывающим белком VDBP и альбумином. Реализация биологических эффектов витамина D осуществляется посредством геномных и негеномных механизмов через VDR (Vitamin D Receptors), которые имеются практически во всех тканях организма, повышенные уровни экспрессии характерны для миелоидных клеток, клеток кожи, толстого кишечника и коры надпочечников. [8,9,10,19,20]. До 80 % витамина D синтезируется в коже, а 20 % человек получает с пищей при условии достаточного употреблении продуктов богатых витамином D. Алиментарное поступление витамина D связано с достаточным употреблением морской рыбы жирных сортов, сельди, скумбрии, печени трески, рыбьей икры, в меньшей степени яиц, сливочного масла, жирных сыров, растительного масла, молока и кисломолочных продуктов. Синтез холекальциферола в коже происходит при достаточной инсоляции, под действием ультрафиолетовых лучей спектра В (длина волны 280—315 нм), и зависит от угла падения лучей солнца, т.е. географической широты. Так в северном полушарии на широте более 40° с.ш. солнечная инсоляция недостаточна для синтеза витамина D в коже в период с октября по март. В Москве максимальная интенсивность синтеза витамина в коже имеет место с 11 до 14 ч. Кроме того, количе-

ство УФ-излучения, доступного для синтеза витамина D, зависит от толщины слоя облаков и загрязненности атмосферы, свой вклад вносит и применение солнцезащитного крема, смуглость кожи и пожилой возраст, время пребывания на солнце. Интенсивность синтеза витамина D в коже снижается на 75 % при старении, особенно в возрасте старше 65 лет. И переход синтезированного витамина D из эпидермиса в кровоток происходит только при активной физической нагрузке. [8, 21—23].

По данным эпидемиологического исследования в РФ сниженная концентрация витамина D в крови имеет место у 50—92 % взрослого населения трудоспособного возраста и детей вне зависимости от сезона года. Среди детей в г. Москве у 74 % выявлена недостаточность витамина D разной степени выраженности и даже в летний период дефицит сохраняется у 7—13 % детей. Аналогичная картина дефицита витамина D наблюдается во всех регионах России. Самая низкая обеспеченность витамином D характерна для детей 2—3 лет, а среди детей 7—14 лет дефицит гормона установлен у 52 % (<20нг/мл), и умеренный дефицит (<30нг/мл) у 91 % обследованных. Широко распространён дефицит гормона среди беременных и кормящих женщин. У 73 % женщин и 80 % их детей определялся дефицит витамина D после родов. [8, 23].

Патогенез псориазической болезни

Основной патогенетический механизм развития псориаза

Плазмацитоидные дендритические клетки активируются и становятся более зрелыми миелоидными дендритическими клетками, которые продуцируют ИЛ-12 и ИЛ-23. ИЛ-12 запускают переход Т-лимфоцитов в Т-хелперы-1, которые синтезируют интерферон гамма и ФНО- α . ИЛ-23 индуцирует преобразование Т-лимфоцитов в Т-хелперы-17 и Т-хелперы -22. Т-хелперы -17 синтезируют ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-22, а Т-хелперы-22 индуцируют ИЛ-22 и ИЛ-23, которые усиливают пролиферацию кератиноцитов и продукцию медиаторов воспаления [3].

Интерлейкин – зависимые иммунодефициты являются основой иммунных нарушений при псориазе. Процессы в гуморальном иммунитете регулируются ИЛ-4, который активирует В-лимфоциты. ИЛ-5 отвечает за их пролиферацию, ИЛ-6 за дифференцировку, к ним присоединяются ИЛ-1, ИЛ-2 и интерферон. В клеточном иммунитете при псориазе основной клеткой является Т-лимфоцит, который доминирует в псориазических бляшках. Прежде всего происходит миграция в кожный инфильтрат активированных CD4 + субпопуляции Т-лимфоцитов. В разрушающихся элементах, наоборот, преобладает CD8+, а количество CD4+ уменьшается. Активированные Т-лимфоциты продуцируют две различные группы цитокинов: Тх1-ИЛ-2, ФНО- α , ИФН- γ и Тх2-ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. При псориазе доминируют цитокины иммунного ответа Тх1.

Уровень ИЛ-10, который подавляет выработку цитокинов Тх1, в псориазических высыпаниях снижается. ИЛ-8 повышен, он вырабатывается моноцитами, Т-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами кожи, нейтрофилами и кератиноцитами в псориазической сыпи. ИЛ-8 активирует нейтрофилы, Т-лимфоциты



и усиливает пролиферацию эпидермиса. Активированные Т-лимфоциты в высыпаниях, помимо ФНО- α и ИФН- γ , продуцируют цитокины, ответственные за пролиферацию кератиноцитов: ИЛ-3, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Уровень ИЛ-6 повышен в эпидермисе и дерме, и он увеличивает толщину рогового слоя [1].

Рецепторы к витамину D (VDR) были обнаружены практически на всех иммунокомпетентных клетках: CD4+ и CD8+, лимфоцитах, В-лимфоцитах, нейтрофилах, макрофагах и дендритных клетках. По мере созревания клеток иммунной системы в них изменяется уровень VDR. Так, наивные Т-лимфоциты содержат небольшое количество рецепторов, в то время как зрелые формы отличаются высоким уровнем экспрессии VDR. И, напротив, в процессе дифференцировки моноцитов в макрофаги и дендритные клетки происходит уменьшение их количества. Воздействие витамина D на иммунитет включает регуляцию Тх, модуляцию уровней профиля цитокинов, регулировка дифференцирования В-клеток и регуляцию эффектов интерферона. Кальцитриол подавляет дифференцировку, созревание и иммуностимулирующую активность дендритических клеток, снижает антиген-презентирующую способность дендритных клеток и тормозит дифференцировку моноцитов в дендритные клетки и их созревание. Молекулярные механизмы, лежащие в основе изменения свойств этих клеток, включают снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса 2 (MHC II: HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) и ко-стимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86); увеличение ингибирующих иммуноглобулин-подобных транскриптов-3 и повышение секреции лиганда хемокина-22 и ИЛ-10. Большинство эффектов воздействия на Т- и В-лимфоциты в приобретенном иммунитете проявляется опосредованно через антиген-презентирующие клетки (например, количество VDR коррелирует на CD4+ со степенью их дифференцировки и при их активации количество рецепторов витамина D увеличивается в 5 раз). Витамин D ингибирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и пролиферацию Т-лимфоцитов: уменьшается синтез ИЛ-12, ИЛ-23, тем самым снижая последующую активацию дифференциации Тх в Тх-17 с уменьшением экспрессии ИЛ-17 и ИЛ-21, и снижение дифференциации Тх в Тх-1 с уменьшением продукции провоспалительных цитокинов ФНО- α , интерферон- γ , ИЛ-12, наоборот синтез ИЛ-10 и CCL22 (хемокин, лиганд С—С-мотива), ответственных за стимуляцию противоположных по эффектам субпопуляций лимфоцитов Тх2, возрастает (что было доказано в эксперименте по экспозиции витамина D на дендритические клетки). Таким образом иммуномодулирующая функция витамина D направлена на подавление врожденного и приобретённого иммунитета, отвечающих за развитие аутоиммунных реакций. [14, 16, 17, 24].

Регуляция уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , интерферона- γ , в ответ на микобактериальную инфекцию, осуществляется посредством воздействия на Toll-рецепторы TLR2, TLR4, дектин-1 и рецептор маннозы, что приводит к синтезу антимикробных пептидов дефенсина и кателицидина в моноцитах и кератиноцитах. Эти природные антибиотики, устраняя бактерии, способ-

ствуют заживлению ран, восстановление кожи при псориазе, розацеае и атопическом дерматите [24].

Витамин D подавляет продуцируемые IgE провоспалительные реакции тучных клеток, ингибирует дестабилизирующее действие провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β на межклеточные соединения в эндотелии. Эпидемиологические исследования выявили обратную связь между уровнями 25(OH) D3 и маркерами воспаления — С-реактивным белком и ИЛ-6 благодаря тому, что кальцитриол ингибирует хроническое воспаление, развивающееся при псориазической болезни.

В кератиноцитах, дермальных фибробластах, эндотелиальных, иммунных клетках, макрофагах витамин D взаимодействует с VDR и RXR (ретиноидный X-рецептор). Этот комплекс связывается с ДНК через последовательности VDREs (элементы ответа витамина D) и способствует транскрипции и репрессии многочисленных генов, участвующих в кожной патофизиологии. Молекулярные механизмы воздействия активных форм витамина на соединительную ткань осуществляется через связывание гормона D с рецептором VDR, что приводит к изменению экспрессии более чем 400 генов, функция которых влияет на соединительную ткань. Так фактор роста фибробластов ФРФ-2 и ФРФ-рецептора FGFR10P2 — необходимы для процессов заживления ран. Фактор роста фибробластов 23 участвует в регуляции клеточного деления, дифференцировке, миграции, выживании и апоптозе клеток кожи.

Трансформирующий ростовой фактор β (ТРФ β) способствует заживлению ран, регулирует деление и дифференцировку различных клеток эпителиальных, мезенхимальных, что объясняет антипролиферативное действие витамина D при псориазе. Активные метаболита витамина D усиливают секрецию ТРФ β -1 и ТРФ β -2, последний стимулирует фолликулогенез и созревание фолликулов волос. Осуществляется нормофизиологический воспалительный ответ на повреждение кожного покрова.

Белок Cyr61 (цистеиновый стимулятор ангиогенеза 61 или связывающий белок 10 инсулиноподобного фактора роста) способствует делению и хемотаксису клеток, ангиогенезу, клеточной адгезии. Белок Cyr61 играет важную роль в заживлении ран за счёт увеличения в фибробластах кожи экспрессии генов, вовлечённых в ангиогенез, воспаление и ремоделирование матрицы соединительной ткани.

Клото — пептидный гормон основной эффект, которого — «подавление старения». Поддерживает функцию вилочковой железы, репродуктивное здоровье и молодость кожи.

Установлено, что для людей с влажностью кожи ниже среднего характерен низкий уровень витамина D. [8, 20, 24].

Эффекты витамина D, как видно из вышеизложенного, влияют на патогенетические пути развития псориазической болезни, и можно предположить, что чем более выражена недостаточность витамина D, тем тяжелее протекает псориаз, чаще рецидивы, короче ремиссии. Вполне резонно, что возникновение торпидных форм псориазической болезни, ранее поражение суставов, псориазический спондилит, псориазические полиартриты, активное течение суставного синдрома является следствием дефицита витамина D, что подтверждено



и эпидемиологическими исследованиями (в странах с достаточной солнечной инсоляцией реже встречаются торпидные, тяжёлые формы псориатической болезни с поражением суставов, в противовес северному региону). Но в практике есть случаи, когда при уровне витамина D, а это 25(OH)D, более 100 нг/мл у пациента наблюдается ранее развитие псориатического полиартрита. Объяснение этому очень простое: у витамина D более 50 метаболитов и кальцидиол 25(OH)D, именно его определяем в крови, отвечает в основном за регуляцию фосфорно-кальциевого гомеостаза и является менее активным по сравнению с кальцитриолом, который отвечает за «костные и внекостные эффекты», 1,25(OH)2D синтезируется в почках под действием фермента митохондрий семейства цитохрома P450 1 α -гидроксилазы (CYP27B1). Возможно, и экстраренальное образование 1,25(OH)2D в кератиноцитах, макрофагах, клетках паращитовидной железы, эпителия слизистой кишечника, костной ткани, эндотелии сосудов, иммунных клетках, которые содержат фермент 1 α -гидроксилазу (CYP27B1) [8,20].

Активность фермента 1 α -гидроксилазы регулируется таким образом, чтобы уровень секреции кальцитриола был оптимальным для поддержания нормальной концентрации кальция в крови. При понижении уровня кальция активность фермента возрастает, при повышенном — снижается. А на механизмы кишечного всасывания кальция влияют такие гормоны, как паратгормон, тироксин, трийодтиронин, эстрогены, гормон роста, тестостерон, пролактин. Это свойство вышеуказанных гормонов может реализовываться как через усиление синтеза и эффектов 1,25(OH)2D, в том числе благодаря их способности увеличивать экспрессию гена CYP27B1 и VDR, так и за счет прямого воздействия на механизмы абсорбции кальция. И как уже было сказано к факторам, повышающим активность 1 α -гидроксилазы, относятся половые гормоны, кальцитонин и гормон роста. Ингибируют 1 α -гидроксилазу глюкокортикоидные гормоны, а также фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23), который ингибирует синтез и паратгормона (ПТГ). Снижение синтеза кальцитриола происходит и при недостаточности синтеза печенью VDBP (белок переносчик метаболитов витамина D) и альбумина или повышенной их потери при энтеропатиях и нефротическом синдроме. [20, 25].

Паратгормон (ПТГ) является синергистом витамина D в регулировании фосфорно-кальциевого обмена, и оказывает наиболее мощное воздействие на уровень кальция. Концентрация ионов кальция в плазме крови регулирует образование ПТГ по принципу обратной связи. ПТГ быстро повышает количество кальциевых ионов посредством действия на почки, кости и кишечник:

— увеличивая скорость резорбции кости, что обеспечивает переход кальция во внеклеточную жидкость (быстрый эффект);

— повышая реабсорбцию кальция в почечных канальцах, что увеличивает его содержание во внеклеточной жидкости и, блокируя реабсорбцию фосфатов в канальцах почек, что снижает содержание фосфатов в плазме (быстрый эффект);

— стимулируя активность 1 α -гидроксилазы, что приводит к образованию кальцитриола и увеличению всасывания кальция в кишечнике (медленный эффект). [19].

— под воздействием 1,25(OH)2D образуются комплексы VDR-RXR и связываются с определенными участками регуляторных последовательностей генов-мишеней, так к негативным витамин-D-чувствительным элементам (nVDREs), транскрипция которых непосредственно подавляется 1,25(OH)2D, относят гены паратиреоидного гормона (PTH), его рецептора (PTHrP) и 1 α -гидроксилазы (CYP27B1), так при достижении определённой концентрации 1,25(OH)2D по принципу обратной связи ингибирует собственную продукцию. [8, 12].

Фармакологические пробы показали значительное повышение уровней ПТГ, если исходные уровни 25(OH)D были ниже 20 нг/мл. Уровни ПТГ демонстрируют обратную связь с уровнем 25(OH)D и достигают плато у взрослых при уровнях 25(OH)D в крови, равных 30—40 нг/мл. Уровень витамина D должен быть такой, при котором блокируется избыточный синтез ПТГ. [8].

Как известно, геномные эффекты витамин D осуществляет через свои рецепторы, но при наличии полиморфизма VDR, чувствительность рецепторов к 1,25(OH)2D снижается в разной степени, что часто встречается при псориатической болезни, и что обуславливает отсутствие эффекта от лечения при псориазе витамином D в стандартных терапевтических дозах. [19,26].

»»» Вывод

Витамин D оказывает влияние на все механизмы развития псориаза:

- регуляция пролиферации, дифференцировки и апоптоза кератиноцитов
- регуляция кожного иммунитета
- регуляция провоспалительных цитокинов
- стимуляция экспрессии антимикробных пептидов
- регулирование целостности и проницаемости липидного барьера
- снижение выраженности системного воспаления
- регуляция клеточного, гуморального, врождённого и приобретённого иммунитета [27].

Таким образом корреляция между степенью недостаточности витамина D и степенью тяжести псориаза очевидна. Но для оценки обеспеченности витамином D недостаточно определять только 25(OH)2D в крови, необходимо определять уровень паратгормона, который должен быть не ниже нормы.

»»» ЛИТЕРАТУРА

1. Псориаз и псориатический артрит. В.А. Молочков, В.В. Бадокин, В.И. Альбанова, В.А. Волнухин. Товарищество научных изданий КМК. Авторская академия. Москва 2007. 300с.
2. М.С. Расин. Хроническое воспаление, инсулинорезистентность, псориаз — что общего? Вестник дерматологии и венерологии № 5, 2016.
3. April W. Armstrong, MD, MPH; Charlotte Read, MBBS, BSc. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis. A Review. Journal of American Medical Association Dermatology. May 19, 2020 Volume 323, Number 19. 24. 14.
4. I.M. Michalek, B. Loring, S.M. John. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Volume 31, Issue 2, 30 August 2016.
5. Псориаз. Э.А. Баткаев. Избранные лекции по дерматовенерологии, том 1, РМАПО, Москва, 2007, 257 с.
6. Siba P. Raychaudhuri M.D., J. Gross. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. Psoriasis research institute, Dec2001.



7. E. Burden-Teh, K.S. Thomas, S. Ratib, D. Crindlay, E. Adaji, R. Murphy. The epidemiology of childhood psoriasis: a scoping review. *British journal of dermatology* March 2016.
8. Витамин D: смена парадигмы. О.А. Громова, И.Ю. Торшин. Москва, Гэотар-Медиа, 2018, 568с.
9. Дефицит витамина D и здоровье 50+. Проф. С.Ю. Калинин, Д.А. Гусакова. Москва, 2019, 16с.
10. Витамин D. Смыкалова А.С., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Сафи А.Т., Прищепа А.В., Гусакова Д.А. Москва, 2019, 16с.
11. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии. О.А. Громова, И.Ю. Торшин, И.К. Томилова, А.В. Гилельс. *Практическая медицина*. 5 (106) сентябрь 2017 г.
12. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. С.В. Мальцева, Г.Ш. Мансурова. *Практическая медицина*. 9 (85) декабрь 2014 г.
13. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. *Микронутриенты в питании. Вопросы питания* том 86, № 2, 2017. Москва.
14. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины. М.О. Баклейчева, И.В. Ковалева, О.Н. Беспалова, И.Ю. Коган. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018, т. 67, № 3, с. 4—19.
15. D.C. Finamor, R. Sinigaglia-Coimbra, L.C. M. Neves, M. Gutierrez, J.J. Silva, L.D. Torres. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermato-Endocrinology*. Volume 5, Issue 1, 2013.
16. Роль витамина D в регуляции иммунной системы. Н.В. Рылова, С.В. Мальцев, А.В. Жолинский. *Практическая медицина*. 5 (106) сентябрь 2017 г.
17. Значение витамина D в иммунной системе и патогенезе аутоиммунных процессов кожи (обзор). В.Г. Корнишева, К.С. Кукушкина. *Проблемы медицинской микологии*, 2018, т. 20 № 3.
18. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. А.А. Петрушкина, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская. *Российская ассоциация эндокринологов* 2018. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(3):15—20.
19. Климова О.Ю., Бердникова Н.Г., Казаков Р.Е. Клинико-фармакологические аспекты применения витамина D: от известных фактов к поиску новых мишеней. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 109—116.
20. Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Д.Э. Майлян. Регуляция витамином D костной ткани. *Медицинский вестник Юга России*. № 1, том 8, 2017.
21. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений. Е.А. Пигарова, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (4): 84—90.
22. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. *Микронутриенты в питании. Вопросы питания* том 86, № 2, 2017. Москва.
23. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. А.А. Петрушкина, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская. *Российская ассоциация эндокринологов* 2018. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(3):15—20.
24. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. Л.В. Егшатын, Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачёва, Д.А. Каштанова. *Остеопороз и остеопатии* № 3, 2014.
25. Окорочков А.Н. Роли витамина D в обмене организма человека. Дефицит витамина D у взрослых. Учебное пособие. Минск, 2018, 69с.
26. F. Kamangar, J. Koo, M. Heller, T. Bhutani. Psoriasis and atopic dermatitis. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. Volume 24, Issue 4, 2013
27. L. Barrea, M.C. Savanelli, C.D. Somma, M. Napolitano, M. Megna, A. Colao, S. Savastano. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Springer Link. Endocrine and Metabolic Disorders* volume 18, pages 195—205 (2017).



Иммунные ответы после применения лазерной терапии у оперированных ортогнатических больных

Н.Г. Куликова^{1,2}, З.Г. Жилоков², А.С. Ткаченко²

¹национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии МИНЗДРАВА России, Москва

²Российский университет дружбы народов (ФГАОУ ВО РУДН), МОСКВА

РЕЗЮМЕ

*Цель исследования. Динамическая оценка иммунных мукозальных показателей в динамике применения комбинированной лазерной терапии, включающей импульсный спектр НИЛИ (длительность светового импульса 100 нс) разной длины волны лазерного излучения: красный (КрЛТ) $\lambda=635$ нм, мощность 5 Вт и инфракрасный (ИКЛТ) $\lambda=904$ нм, мощность 15 Вт у оперированных ортогнатических больных в раннем послеоперационном периоде. **Материал и методы.** Обследованы 91 пациент с ортогнатической патологией ($27,8\pm 3,3$ лет) в динамике лазерной терапии. После комбинированной лазерной терапии установлено: повышение в крови уровня IA, IG и концентрации мукозального белка, что более значимо, чем после красного спектра ЛТ и инфракрасной лазерной терапии, свидетельствуя об активации иммунной защиты и противовоспалительных резервов.*

Ключевые слова: лазерное излучение, разная длина волны, ортогнатическая патология, ранний послеоперационный период, иммунный ответ.

ABSTRACT

Immune responses after laser therapy in operated orthognathic patients

N.G. Kulikova^{1,2}, Z.G. Zhilokov², A.S. Tkachenko²

¹National medical research center for rehabilitation and kurortology of Ministry of health, Moscow

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

*The purpose of the study. Dynamic assessment of immune mucosal parameters in the dynamics of the use of combined laser therapy, including the pulsed spectrum of NILI (light pulse duration 100 ns) of different laser radiation wavelengths: red (CrLT) $\lambda=635$ nm, power 5 W and infrared (ICLT) $\lambda=904$ nm, power 15 W in operated orthognathic patients in the early postoperative period. **Material and methods.** 91 patients with orthognathic pathology (27.8 ± 3.3 years) were examined in the dynamics of laser therapy. After combined laser therapy, an increase in the blood level of IA, IG and the concentration of mucosal protein was found, which is more significant than after the red spectrum of LT and infrared laser therapy, indicating the activation of immune defense and anti-inflammatory reserves.*

Key words: laser radiation, different wavelength, orthognathic pathology, early postoperative period, immune response.

ВВЕДЕНИЕ

Среди стоматологических заболеваний высока доля ортогнатической патологии—до 15—35 % по данным разных авторов, что указывает на высокую актуальность исследования [2, 4, 5]. Участие иммунной системы в реализации противовоспалительных процессов в тканях зубоальвеолярного аппарата не вызывает сомнений, поскольку иммунокомпетентные клетки обладают полирецепторным сродством к таким медиаторам (пептидам, катехоламинам, кортикостероидам, ацетилхолину, эндорфину, энкефалину, др.) [3, 6, 9]. В связи с этим применение фармакологически не нагруженных корректоров мукозального иммунитета у оперированных ортогнати-

ческих больных является целесообразным и патогенетически оправданным [1, 7].

Уместно отметить, что низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение достаточно хорошо проникает в дентальные и пародентальные ткани, обеспечивая за счет его физических свойств преломления и рассеивания, высокие фотохимические реакции, с биологических позиций формирующих регенераторные, противовоспалительные, геморегуляционные и иммунные эффекты [1, 8]. Мы полагаем, что применение инфракрасного лазерного излучения длиной волны ($\gamma=0,904$ мкм), импульсной мощностью 5,0 Вт не только активизирует полипептидные связи микромолекул и структур ДНК в тканях зубоальвеолярного аппарата, но и формирует иммунные



значимые ответы, что крайне важно для больных в раннем послеоперационном периоде.

Цель исследования. оптимизировать послеоперационную реабилитацию больных с ортогнатическими нарушениями, путём включения в раннем послеоперационном периоде комбинированного импульсного лазерного излучения разной длины волны.

Материалы и методы

Выполняли оценку слизистой оболочки полости рта и мукозального иммунного ответа у оперированных ортогнатических больных до/после применения лазерной терапии разной длины волны с определением концентраций IgA, IgG иммуноферментными тест-системами (ООО «Цитокин» и ООО «Стибиум», г. Санкт-Петербург) [9]. Собранный материал обрабатывали методами математической статистики с использованием стандартной компьютерной программы Statistic 7.0 (коэффициент Стьюдента t ; Манна-Уитни (U) Колмогорова-Смирнова (KS)).

Обследованы 91 пациент с ортогнатической патологией, которые после хирургического лечения по ее устранению в раннем послеоперационном периоде получили лазерную терапию разной длины волны. Распределение

больных по группам представлено: первая ($n=31$ чел.), в которой пациенты получили лазерную терапию инфракрасного импульсного спектра ($\lambda=904$ нм; длительность светового импульса 100 нс) по наружной методике (4 минуты); вторая ($n=31$ чел.), в которой пациенты, получили красный спектр лазерного излучения непосредственно на дентальные ткани ротовой полости лабиально 4 минуты ($\lambda=635$ нм; мощность 5 Вт) [1]; третья ($n=30$ чел.), в которой в раннем послеоперационном периоде применяли комбинированную инфракрасную импульсную лазерную терапию разной длины волны ($\lambda=904$ нм; длительность светового импульса 100 нс и $\lambda=635$ нм; мощность 5 Вт) непосредственно на пародонтальные ткани и зубоальвеолярный аппарат по наружной методике в проекциях оперативного воздействия (4:2 минуты). На 3—6 сутки оценивали и сравнивали полученные эффекты.

Результаты и обсуждение

Основные результаты, полученные в ходе исследования, отражающие иммунные ответы оперированных ортогнатических больных до и после лазерной терапии представлены в табличном материале (Таб.1).

Таблица 1

Иммунные мукозальные ответы оперированных ортогнатических больных до и после лазерной терапии ($M \pm m$)

Показатели до	1. Гр НИЛИ $n=31$		P	2. Гр КрЛТ $n=31$			P	3. Гр Комбинированная ЛТ $n=30$		P
	после	до		после		до		после	до	
IA г/л	0,15± 0,005	0,11± 0,002	0,000	0,12± 0,003	0,04±0,001		0,000	0,14± 0,001	0,06± 0,003*	0,000
IG г/л	0,1± 0,01	0,1± 0,02	0,000	0,15± 0,01	0,06±0,014**		0,000	0,15± 0,01	0,07± 0,018*	0,000
Белок г/л	1,24± 0,41	1,13± 0,3	0,000	1,24± 0,41	0,94±0,3**		0,000	1,24± 0,41	0,99± 0,3*	0,000

Примечание: достоверность различий между показателями до/ после лечения внутри каждой группы сравнения — * - $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Можно констатировать, что комбинированный спектр лазерного излучения разной длины волны обеспечивает более быстрое восстановление саногенных механизмов регенераторной геморегуляции, что сопровождается устранением болевого синдрома, купированием отека в периваскулярной зоне и повышением мукозального иммунного резерва.

Выводы

Применение комбинированного спектра лазерного излучения разной длины волны в раннем послеоперационном периоде у стоматологических оперированных больных корректирует соотношение между иммунными комплексами и повышает концентрацию мукозального белка, устраняя воспалительные и микрососудистые дисфункции.

Литература

1. Москвин С. В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. Тверь: Медицина, 2017. [Moskvin S. V, Nasedkin A. N, Osin A. Ya, Khan M.A. Laser therapy in Pediatrics. Tver: Medicine, 2017.] (In Russ.).
2. Баграмов Р. И., Александров М.Т., Сергеев Ю.Ю. Лазеры в стоматологии, челюстно-лицевой и реконструктивно-пластической хирургии. М.: «Техносфера», 2020. [Bagramov R.I., Alexandrov M.T., Sergeev Yu. Yu. Lasers in dentistry, maxillofacial and reconstructive plastic surgery. Moscow: «Technosfera», 2020.] (In Russ.).
3. Hågensli N, Stenvik A, Espeland L. Patient's off erred orthognathic surgery: Why do many refrain from treatment. J. Cranio Maxillofacial Surge 2014; 42(5): e296-e300. <https://doi.org/Jcm-14.1209-09012>
4. Грудянов А.И., Фоменко Е.В. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. [Grudanov A.I., Fomenko E.V. The Etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. M.: Medical information Agency, 2010.] (In Russ.). <https://doi.or.1100.mIA-0011A-2032-2004>.
5. Зеленский В. А., Куликова Н. Г, Оверченко А.Б. К вопросу о диспансерном наблюдении детей и подростков со стоматологическими заболеваниями и зубочелюстными аномалиями развития. Проблемы социальной гигиены, здравоохранений и истории медицины. 2010; 3(1): 13—18. [Zelensky V.A., Kulikova N.G., Overchenko A.B. On the issue of



dispensary observation of children and adolescents with dental diseases and dental malformations. *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2010; 3(1): 13—18.] (In Russ.). <https://doi.org/1100.PSm-0011A-107-2004>.

6. Гаража С. Н., Гришилова Е.Н., Демина К.Ю. Влияние фотодинамической и лазерной терапии на цитохимические показатели активности нейтрофильных гранулоцитов при лечении хронического гингивита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 1(150): 34—37. [Garaza S.N., Grishilova E.N., Demina K. Yu. Effect of photodynamic and laser therapy on cytochemical indicators of neutrophil granulocyte activity in the treatment of chronic gingivitis. *Kuban scientific medical Bulletin*. 2015; 1(150): 34—37.] (In Russ.). <https://doi.org/16.1002.ksmb-0014-125060>

7. Bullen R.N., Kook Y., Kim K., Park J.H. Self-perception of the facial profile: An aid in treatment planning for orthognathic surgery. *J.Oral Maxillofacial Surge*. 2014; 72(4):773—8. <https://doi.org/12.1100.oMS-1215-612-595>

8. Демина К. Ю., Гришилова Е.Н., Бражникова А.Н. Влияние фотодинамической терапии на гемодинамику в тканях пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10(6): 1094—1097. [Demina K. Yu., Grishilova E.N., Brazhnikova A.N. Influence of photodynamic therapy on hemodynamics in periodontal tissues in the treatment of chronic generalized periodontitis. *Basic research*. 2014; 10(6): 1094—1097] (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-2011-19-450>;

9. Куликова Н.Г. Эффекты вторичной лазерной профилактики дентальных аномалий развития у детей в ортодонтии. *Лазерная медицина*. 2011;2(1):37—40.] (In Russ.).



Применение ТЭНС и акупунктуры у онкологических больных с дистальной полиневропатией, индуцированной цитостатиками

М.Х. Аль-Замиль¹, Н.Г. Куликова^{1,2}

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ТЭНС показала более эффективные результаты, чем акупунктура, как в отношении регресса болевого синдрома, так и в отношении физической компоненты КЖ больных ДПИХ. Улучшение индексных показателей физического здоровья у больных ДПИХ после ТЭНС составило в среднем 12,8% ($p < 0,05$), против 7,8% ($p < 0,05$) после акупунктуры.

В исследование включены 75 онкологических больных, страдающих полиневропатией, индуцированной приемом цитостатических препаратов. Проведена оценка эффективности лечения больных методом низкочастотной (ВН ТЭНС) и низкочастотной высокоамплитудной (НВ ТЭНС) трансдермальной электростимуляции и классической акупунктурой. Акцент делался на динамику болевого синдрома и показатели качества жизни (КЖ) до/после применения методов реабилитации.

Ключевые слова: онкологические больные, полиневропатия, трансдермальная терапия, акупунктура.

ABSTRACT

The use of TENS and acupuncture in cancer patients with distal polyneuropathy induced by cytostatics

M. Al Zamil¹, N.G. Kulikova^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

² National medical research center for rehabilitation and kurortology of Ministry of health, Moscow, Russia

TANCE has shown more effective results than acupuncture, both for pain regression and for the physical components of CPI patients. The improvement in the index indicators of physical health in patients with DPIC after TANCE was on average 12.8% ($p < 0.05$), against 7.8% ($p < 0.05$) after acupuncture.

The study includes 75 cancer patients suffering of polyneuropathy, developed against the background of taking cytostatic drugs. Assessment of the effectiveness of treatment of patients with low-amplitude high-frequency (WN TNS) and low-frequency high-amplitude (NV TNS) transdermal electrostimulation and classical acupuncture was assessed. The emphasis was on the dynamics of pain syndrome and quality of life indicators (CDs) before/after the use of rehabilitation methods.

Key word: oncological patients, polyneuropathy, transdermal technique, acupuncture

Дистальная полиневропатия является самым частым осложнением на фоне приводимой химиотерапии при лечении онкологических больных. Дистальная полиневропатия, индуцированная химиотерапией (ДПИХ), достаточно часто снижает показатели качества жизни (КЖ) у онкологических пациентов [5, 6, 7, 8, 10].

Частота развития данного осложнения по различным статистическим данным варьируется от 10 до 90 % [4, 10]. Токсическое воздействие химиотерапевтических препаратов поражает в первую очередь тонкие сенсорные волокна [9], в результате чего, первыми проявлениями дистальной полиневропатии являются: нейропатическая боль, позитивные сенсорные симптомы, снижение

температурной тактильной и болевой чувствительности, аллодения [9, 11].

В последние годы методы ранней и поздней реабилитации обогатились новыми оптимизирующими методами лечения онкологических больных с дистальной полиневропатией, включая ТЭНС — терапию и акупунктурные техники [1, 2, 7]. По результатам различных авторов доказана высокая эффективность ТЭНС, как в отношении болевого синдрома (балльная оценка по опроснику Мак-Гилловскому), так и в отношении индексных значений качества жизни пациентов. По данным ряда авторов установлено, что после применения ТЭНС-терапии



уровень болевого синдрома снижается на 52 %, выраженность позитивных сенсорных симптомов — на 25 %, крампов на 53 % ($p < 0,05$, для всех показателей) [7, 10]. Другими авторами экспериментально было установлено, что высокая эффективность ТЭНС-терапии у больных ДПИХ основана на ускорении регенеративных процессов в нервных волокнах, повышении модуляции уровня ионов Ca^{2+} в аксонах, способствующих снижению возбудимости нейронов, стимуляции синтеза и транспорта нейротрофических медиаторов [1, 2, 10]. С другой стороны работы последних лет убеждают в перспективности применения акупунктуры у больных ДПИХ с целью купирования воспалительного синдрома и пролонгации общего адаптационного резерва, что подтверждается клинико-лабораторными исследованиями [1, 3]. Доказано, что при акупунктурном воздействии в раннем и позднем реабилитационном периоде у больных ДПИХ лечебный эффект обусловлен повышением уровня иммунопозитивных клеток и протеина B1 (HMGB1) в плазме крови, снижением концентрации опухолевого некротического фактора — α (TNF- α) и моноцитарного хемотактического протеина -1 [1, 3]. В пользу акупунктурной реабилитации выступают результаты микрогеморегуляции по данным ЛДФ, прежде всего, в зоне введения иглы, что модулируется выбросом биологически активных веществ (БАВ) [1, 3]. По данным ряда авторов повышенная активность продукции БАВ в зоне локального акупунктурного воздействия отмечена в следующих точках: Да-чжуй (VG14), Фэнь-мэнь (GB12), Фэй-шу (GB13) [3, 9].

Несмотря на увеличение исследований по оценке больных ДПИХ до и после применения методов реабилитации, включая акупунктуру, мы не встретили научных исследований, резюмирующих роль ТЭНС и акупунктуры на показатели КЖ таких больных, что демонстрирует актуальность данного исследования.

Цель

Дать оценку показателям качества жизни пациентов с ДПИХ до и после применения транскожной электронейростимуляции (ТЭНС) и акупунктуры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все пациенты находились под наблюдением онколога и невролога по месту жительства. По результатам электронейромиографического исследования выявлены признаки дистальной полиневропатии нижних конечностей с поражением сенсорных и моторных волокон малоберцовых, большеберцовых и икроножных нервов. Было

обследовано 75 пациентов с подтвержденным диагнозом ДПИХ. Распределение пациентов по группам проводили слепым методом: 1-я группа (n=21) получили лечение методом ТЭНС-терапии; 2-я группа (n=22) — пациенты пролечены методом акупунктуры; 3-я группа (n=22) — контрольная, пациенты получили стандартную медикаментозную терапию; 4-я группа (n=10) — здоровые лица без дистальной полиневропатии.

Транскожная электронейростимуляция выполнена на аппарате BTL-4000 smart/premium (Hertfordshire, UK). Использовали сочетание высокочастотной и низкочастотной ТЭНС. На этом же аппарате проводили высокочастотную ТЭНС, частота 100 Гц, длительность импульсов 100 мкс, амплитуда тока 50 мА, достигающей безболезненного сенсорного ответа. Низкочастотную ТЭНС проводили при частоте 1 Гц, длительность импульсов 200 мкс для безболезненного моторного ответа. Стимуляцию малоберцовых и большеберцовых нервов проводили в течении 20 минут через день курсом из 15 процедур.

Акупунктурный метод воздействия у пациентов 2-й группы выполняли с индивидуальным подбором точек, соответственно клинической картине, выраженности болевого синдрома и сенсорных реакций, основанных на рекомендациях специалистов по рефлексотерапии [3, 10, 11]. В среднем у каждого пациента использовали до 10—14 точек акупунктуры, имеющих локализацию на следующих меридианах: Лёгкие (LU), Толстый кишечник (LI), Желудок (ST), Селезёнка (SP), Сердце (HT), Тонкий кишечник (SI), Мочевой пузырь (BL), Почки (KI), Перикард (PC), Тройной обогреватель (TE), Желчный пузырь (GB), Печень (LR). Основные точки, применяемые у больных: Дань-шу (BL19), Пи-шу (BL20), Вэй-шу (BL21), Нэй-тин (ST44), Да-дунь (LR1), Цзю-сань ли (ST36), Гань-шу (BL18), Юн-цюань (KI1), И-шэ (BL49), Кунь-лунь (BL60), Вэй-чжун (BL40). Акупунктуру проводили у больных через день, курсом из 10 процедур.

До и после проведения лечения методами физиотерапии и рефлексотерапии проводили опрос больных ДПИХ по опроснику SF-36, который является самым известным и распространённым для оценки качества жизни (США, русская версия — Санкт-Петербург). Опросник, включающий 8 шкал, позволяет оценить индексные показатели качества жизни по 100 баллам (от 0 до 100), где 100 представляет полное здоровье [6, 10]. Наше внимание было акцентировано на связь регрессии болевого синдрома с физической компонентой здоровья ((Physical health — PH) и больных ДПИХ, получивших лечение методами физиотерапии и рефлексотерапии (Табл. 1).

Таблица 1

Физический компонент КЖ больных ДПИХ после физиотерапии и рефлексотерапии

Физическое функционирование	До лечения	После лечения	Отдаленный период	Здоровые лица [3] 9
Контрольная группа	50,1±1,1***	52,4±1,1**	50,3±1,48***	79,6± 0,47 (n=2114)
ТЭНС	50,9±1,2***	58,3±1,2*	55,6±1,5**	
Акупунктура	50,4±1,1***	54,2±1,2**	53,4±1,2**	

Ролевое физическое функционирование	До лечения	После лечения	Отдаленный период	Здоровые лица
Контрольная группа	49,2±1,4***	49,6±1,4***	48,2±1,5***	64,9±0,80
ТЭНС	49,5±1,3***	56,3±1,3*	54,8±1,4**	
Акупунктура	49,0±1,3***	52,9±1,5*	51,4±1,2*	
Боль	До лечения	После лечения	Отдаленный период	Здоровые лица
Контрольная группа	43,1±1,1***	43,2±1,1***	42,1±1,2***	66,4±0,54
ТЭНС	43,5±1,1***	49,9±1,2**	47,6±1,1***	
Акупунктура	43,3±1,0***	46,9±1,1***	45,6±1,2***	
Общее здоровье	До лечения	После лечения	Отдаленный период	Здоровые лица
Контрольная группа	41,2±1,3**	42,2±1,2*	39,4±1,4**	54,1±0,42
ТЭНС	41,7±1,3**	48,8±1,3*	46,2±1,3**	
Акупунктура	41,7±1,5**	45,9±1,2**	44,3±1,2**	

Примечание: 1-я группа ТЭНС, 2-я группа акупунктура, 3-я группа — стандарт медикаментов, 4-я группа — здоровые лица. Достоверность по отношению к здоровым лицам: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

»» Выводы

1. Выявлены достоверные отличия в качественных и количественных индексах болевого синдрома у больных ДПИХ, прошедших ТЭНС и акупунктурную терапию;

2. Усиление болевого синдрома по ВАШ после ВН ТЭНС, по всей видимости, имеет субъективно-психозомоциональный характер, обусловленный длительным болевым синдромом до применения физиотерапевтического лечения;

3. У больных ДПИХ, получивших НВ ТЭНС анальгезирующий эффект был значимо выше, чем после применения ВН ТЭНС, что обусловлено центральным механизмом регуляции и потенцированием секреции эндорфиноподобных веществ в структурах головного мозга;

4. После применения ТЭНС и акупунктуры отмечено улучшение в среднем на 12,8 % физической компоненты КЖ у больных ДПИХ, которая сохранилась в среднем до 4-го месяцев отдаленного периода.

»» ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Замиль М.Х. Результаты сравнительного анализа между транскожной электронейростимуляцией и акупунктурой при лечении 548 пациентов с диабетической дистальной полиневропатией нижних конечностей. Клиническая неврология. 2019; 58(4): 9—18.

2. Аль-Замиль М.Х. Миненко И.А. Куликова Н.Г. Сравнительный анализ между высокочастотной низкоамплитудной транскожной электронейростимуляцией и низкочастотной высокоамплитудной транскожной электронейростимуляцией при лечении нейропатического болевого синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018;5: 2—10

3. Миненко И.А., Аль-Замиль М.Х. Улучшение качества жизни пациентов с диабетическим нейропатическим болевым синдромом в результате комбинированного применения акупунктуры и электротерапии. Клиническая неврология. 2017; 2:33—38

4. Куликова Н.Г., Ткаченко А.С. Социологическая оценка семьи женщин в раннем послеродовом периоде. Социология и медицина. 2014; 1(2): 29—31.

5. Куликова Н.Г. Качество жизни населения в старших возрастных группах. Здравоохранение Российской Федерации. 2005; 3(1):12—14;

6. Куликова Н.Г., Симонова Л.П., Минаев А.Б. К вопросу о качестве жизни больных с онкогинекологической патологией в инволюционном периоде. Вестник Северного Кавказа. 2006; 4(1): 21—24;

7. Gewandter J.S. et al. Wireless transcutaneous electrical nerve stimulation device for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an open-label feasibility study. Support Care Cancer. 2019; 27(5):1765—1774.

8. Lu W. Axon Degeneration and Inflammation in Neuropathy: The Role of Acupuncture. Med Acupunct. 2020; 32(6):398—399;

9. Lu W. et al., Acupuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Pilot Trial. Oncologist, 2020 Apr;25(4):310—318;

10. Staff N.P. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. Ann Neurol. 2017;81(6):772—781;

11. Tonezzer T. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms (CIPN): a preliminary case-control study. J Phys Ther Sci. 2017; 29(4): 685—692.



Прогностическое значение В-линий при ультразвуковом исследовании легких после Т6МХ у пациентов с первичным острым инфарктом миокарда и чрескожным коронарным вмешательством

С.В. Мамедов¹, Т.М. Тимофеева², Ф.Э. Кабельо¹, В.П. Ефимова²,
О.А. Доготарь¹, А.Ф. Сафарова^{1,2}, Ж.Д. Кобалава¹

¹Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва,

²Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка прогностического значения субклинического легочного застоя, оцененного с помощью ультразвукового исследования легких (УЗИ легких), до и после теста с 6 минутной ходьбой (Т6МХ) при выписке у пациентов с первичным острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материалы и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование включали пациенты с ОИМ после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Перед выпиской всем пациентам проводили УЗИ легких до и после Т6МХ. При УЗИ легких считали сумму В-линий по 4 зонам (каждой зоне присваивали балл от 0 (А-линии) до 10 (белое легкое)). На основании количества В-линий выделяли: легкий субклинический застой (2-4), умеренный субклинический застой (5-10) и тяжелый субклинический застой (>10).

Результаты. УЗИ легких и Т6МХ выполнены 103 пациентам (62,1 ± 11,8 лет, 66,9% мужчин; класс Killip I у 88,3%, II - 11,7%. Медиана фракции выброса левого желудочка оставила 52%; (47;57); исходного содержания NT-proBNP – 677,2 пг/мл (227,5;1775,7). При УЗИ легких до Т6МХ у 96,1% пациентов количество В-линий составляло ≥2. У 75,1% пациентов субклинический застой в легких был легким и умеренным. После Т6МХ медиана суммы В-линий увеличилась с 5(4;8) до 8(5;12) (на 25% (17; 36), p=0,000). Многофакторный регрессионный анализ показал, что ФВ ЛЖ ≤50%, сумма В-линий ≥ 10, E/e' и СДЛА являлись независимыми предикторами развития сердечной недостаточности в постинфарктном периоде в течение 16,6 ± 0,4 месяцев.

Заключение. У пациентов с ОИМ, сумма В-линий ≥10 после Т6МХ при выписке является независимым предиктором госпитализации по поводу СН в течение 16,6 ± 0,4 месяцев.

Ключевые слова: Острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, субклинический легочный застой, ультразвуковое исследование сердца, В – линии, тест с 6-минутной ходьбой.

ABSTRACT

Prognostic impact of B-lines by lung ultrasound after 6-minute walk test in patients with primary acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention

S.V. Mamedov¹, T.M. Timofeeva², Montoya F. Cabello¹, V.P. Efimova², O.A. Dogotar¹, A.F. Safarova^{1,2}, Zh.D. Kobalava¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²Vinogradov Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To evaluate prognostic impact of subclinical pulmonary congestion assessed with lung ultrasound (LUS) before and after 6-minute walk test (6MWT) at discharge of patients with primary acute myocardial infarction (AMI).

Materials and methods. A single-center observational study includes patients with AMI after percutaneous coronary intervention (PCI). At discharge all patients underwent LUS before and after 6MWT. During the LUS the sum of B-lines in 4 zones was counted (each zone was assigned a score from 0 (A-lines) to 10 (white lung)) before and after 6MWT. Depending on the sum of B-lines, the patients were divided into 3 groups: mild subclinical congestion (2-5 B-lines); moderate subclinical congestion (6-9 B-lines) and severe subclinical congestion (≥ 10 B-lines).

Results. LUS and 6MWT were performed in 103 patients (62.1 ± 11.8 years, 66.9%; Killip class I in 88.3%, II - 11.7%). The median left ventricular ejection fraction (LVEF) was 52%; (47 ; 57); NT-proBNP - 677.2 pg / ml (227.5; 1775.7). LUS before T6MXT showed that 96.1% of patients had the number of B lines ≥2. After T6MXT the median of the sum of B-lines increased from 5 (4; 8) to 8 (5; 12) (by 25% (17; 36), p=0.000). Analysis showed that LVEF ≤50%, the sum of B - lines ≥ 10, E/e' and pulmonary artery systolic pressure were independent predictors of the development of heart failure in the postinfarction period for 16.6 ± 0.4 months.

Conclusion. In patients with AMI the sum of B-lines ≥10 after 6MWT at discharge is an independent predictor of hospitalization due to heart failure within 16.6 ± 0.4 months.

Key words. Acute myocardial infarction, heart failure, subclinical pulmonary congestion, lung ultrasound, B-lines, 6-minute walk test.

ВВЕДЕНИЕ

Последние достижения в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) значительно снизили вероятность внутрибольничной смертности [1—4].

Однако развитие сердечной недостаточности (СН), требующей повторной госпитализации у выживших после ОИМ, стало серьезной клинической проблемой.

Более того, СН является одной из наиболее частых причин госпитализации с высокой смертностью [5—7].

Более ранние исследования, в которых изучалась частота СН и смертности после ОИМ показали, что примерно 16—24 % пациентов с анамнезом ОИМ были повторно госпитализированы в течение 3—4 лет наблюдения [8, 9]. И наоборот, регистры по декомпенсированной хронической СН (ДХСН) сообщают, что примерно 7,5—25 % случаев пациенты имеют в анамнезе ОИМ [10,11]. Учитывая существенный вклад СН в заболеваемость и смертность после ОИМ, возникает необходимость в ранней стратификации риска и в соответствующих профилактических и терапевтических стратегиях. Хотя были предложены ряд клинических, ангиографических, визуализирующих и лабораторных подходов к стратификации риска СН после ИМ, немногие из них используются в повседневной клинической практике.

Новые визуализирующие методики для выявления легочного застоя, такие как УЗИ легких с анализом В-линий до и после физической нагрузки, могут использоваться в качестве ранних суррогатных конечных точек у пациентов с ОИМ [12—19].

Перспективного изучения прогностической ценности УЗИ легких при физической нагрузке в российской популяции у пациентов с первичным ОИМ не проводилось.

Целью настоящего исследования явилась оценка прогностической ценности субклинического легочного застоя после теста с 6 минутной ходьбой (Т6МХ) при выписке у пациентов с первичным ОИМ, оцененного с помощью ультразвукового исследования легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включено 103 пациента. (таб. 1). Критерии включения: (1) первичный ОИМ, диагностированный в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ОИМ [20,21]; (2) успешное первичное ЧКВ в течение 12 часов после ИМ, т.е. достижение кровотока TIMI III в пораженном сосуде; (3) отсутствие одышки при поступлении, функциональный класс по Killip ≤ 2 без применения диуретиков.

Критерии исключения: наличие в анамнезе СН, первичная патология легких (пневмонии, обострения хронической обструктивной болезни лёгких или бронхиальной астмы), онкологические заболевания легких, развитие осложнений ОИМ (разрыв МЖП, разрыв папиллярной мышцы), нарушение ритма сердца на момент включения.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование.

Показатель	Пациенты с ОИМ (n=103)
Возраст, годы, M+SD	62,06 ± 11,8
Мужчины/женщины, n(%)	69/34(66,9/33,0)
ИМТ, M+SD	27,40(25,3;32)
Курение, n (%)	35(33,9)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	5 (4,9)
САД при поступлении, мм рт.ст.(Me(IQR))	136(125;150)
ДАД при поступлении, мм рт.ст.(Me(IQR))	80(72;87)
ЧСС при поступлении, (Me(IQR))	80(70;92)
ФП в анамнезе, n(%)	11(10,7)
Заболевание периферических артерий, n (%)	31(29,6)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	23(22,3)
Инсульт в анамнезе, n (%)	3 (2,9)
Дислипидемия, n(%)	54(52,4)
ХОБЛ + БА вне обострения, n(%)	5(4,9)
ИМ nST/ ИМбпST, n (%)	75 (72,8)/28 (27,2)
ИМ передней стенки, n (%)	51 (49,5)
ИМ нижней, n(%)	52 (50,4)
Осложнения ИМ, n (%)	
Аневризма ЛЖ	5 (4,9)
Дисфункция папиллярных мышц ЛЖ	1 (0,9)
Killip I, n (%)	91(88,3)
Killip II, n (%)	12 (11,7)
Однососудистое поражение, n (%)	33 (32)
Двухсосудистое поражение, n (%)	28 (27,2)
Трёхсосудистое поражение, n (%)	42 (40,8)
Шкала TIMI, (Me(IQR))	4 (3;5)
Шкала GRACE, (Me(IQR))	134 (120;158)
Шкала CRUSADE, (Me(IQR))	27 (20;36)

У всех пациентов, включенных в исследование, при поступлении (<12ч) проводили сбор анамнеза, стандартное физическое обследование, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ легких, коронароангиографию (КАГ) и ангиопластику со стентированием коронарных артерий, лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, в том числе определяли уровень тропонина и NT-proBNP). (табл. 2, 3).

Таблица 2

Лабораторная характеристика пациентов с ОИМ (n=103)

Показатель	Значение
Креатинин, мкмоль/л (Me (IQR))	91 (78;107)
СКФ-ЕПІ, мл/мин/1,73 м ³ , (M±SD)	70,49 (60,4;82,7)
Глюкоза, ммоль/л (Me (IQR))	7,1(6,0;9,8)
Натрий, ммоль/л (M±SD)	138,5±5,4
Калий, ммоль/л (M±SD)	4,2±0,6
О-ХС, ммоль/л, (M±SD)	5,9 ±1,31



Показатель	Значение
ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	3,6(2,8;4,7)
ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,1(0,9;1,2)
Триглицериды, ммоль/л (Me (IQR))	1,7 (1,1;2,5)
Гемоглобин, г/л (M±SD)	142±17
NT-proBNP пг/мл, (Me (IQR))	677,2(227,5;1775,7)
Тропонин, нг/мл, (Me (IQR))	0,24 (0,05;1,22)

Таблица 3

ЭхоКГ характеристика пациентов с ОИМ (n=103)

Показатели	Пациенты (n=103)
ФВ, % (Me(IQR))	52,00(47;57)
GLS, (Me(IQR))	-14,00(-16,50;-12,00)
КДР ЛЖ (см), M+SD	4,65 ± 0,62
КСП ЛЖ (см), M+SD	3,02 ± 0,69
ИММЛЖ, M+SD	123,06 ± 37,97
ОТС ЛЖ, (Me(IQR))	0,51(0,43;0,59)
MAPSE, см, (Me(IQR))	1,40(1,20;1,6)
ИОЛП мл/м ² , (Me(IQR))	28,8(23,6;34,2)
E/A, (Me(IQR))	0,77(0,60;1,00)
E/e', (Me(IQR))	7,9 (6,4;9,8)
ДЗЛА, мм рт.ст.(Me(IQR))	11,45 (9,3;13,8)
СДЛА, мм.рт.рт., (Me(IQR))	25,00(16,00;30,00)
TAPSE, (Me(IQR))	2,25 (2,00;2,60)

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСП ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; ИММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, индексированная к площади поверхности тела; ОТС — относительная толщина стенок; MAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца митрального клапана; ИОЛП — объем левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела; E, A — отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к скорости наполнения во время систолы предсердий; E/e' — отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к скорости движения митрального кольца в режиме тканевого доплера; ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана

Все пациенты в госпитальном периоде и в течение года после выписки находились на стандартной двойной антиагрегантной терапии до и после вмешательства. Во всех случаях после стентирования был достигнут удовлетворительный результат, кровоток соответствовал TIMI III.

В период госпитализации все пациенты принимали БАБ и статины (в табл. 4.)

Таблица 4

Медикаментозная терапия, получаемая в стационаре

Параметры	В стационаре
БАБ, n (%)	103 (100,0)
иАПФ /БРА, n (%)	94 (91,2) 6(5,8)
Фуросемид, per o s, n (%)	13 (12,6)
Индапамид, per o s, n (%)	1 (0,9)
Нитраты, в/в, n (%)	8 (7,7)

Параметры	В стационаре
Спиронолактон/эплеренон, n (%)	20 (19,4)
БКК, n (%)	9 (8,7)
Статины, n (%)	103 (100)

Перед выпиской всем пациентом повторно проводились ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS), УЗИ легких до и после Т6МХ. Дизайн исследования представлен на рис. 1

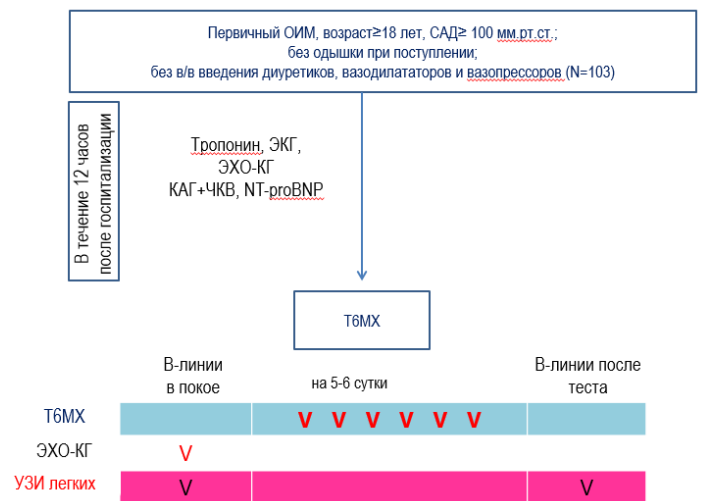


Рис. 1. Дизайн исследования пациентов с ОИМ (n=103)

УЗИ легких выполняли на портативном ультразвуковом сканере VIVID iq (GE). С помощью абдоминального датчика проводилось ультразвуковое сканирование передней и боковой поверхностей грудной клетки в 3 межреберье между средне-ключичной и передней подмышечной; передней подмышечной и средней подмышечной областях с обеих сторон. При суммарном количестве В-линий более 2 диагностировали легочной застой: легкий (2—4 В-линий), умеренный (5—9 В-линий) и тяжелый (≥ 10 В-линий) [22]. Под субклиническим легочным застоем понимали отсутствие клинических признаков легочного застоя при наличии ультразвуковых признаков легочного застоя (В-линий более 2) к моменту выписки (рис. 2).

Период наблюдения составил $16,6 \pm 0,4$ мес. При телефонных контактах после выписки оценивали исходы (первичная точка — госпитализация с ДСН).

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и было одобрено Комитетом по Этике Медицинского института РУДН и ГКБ им. В.В. Виноградова. У всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для статистической обработки данных использовали программные обеспечения Statistica (версия 8.0; Statsoft) и SPSS (версия 22.0). Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (при нормальном распределении) или как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR) (при асимметричном распределении). Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оцени-

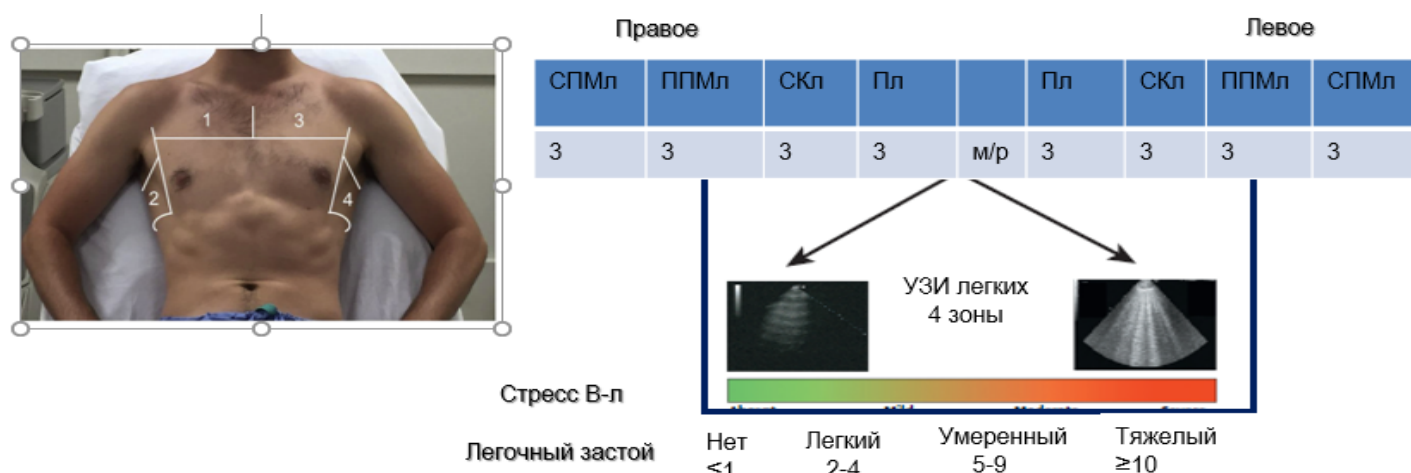


Рис. 2. Методика выполнения УЗИ легких до и после Т6МХ

Примечание: СПМл- среднеподмышечная линия, ППМл- переднеподмышечная линия, СКл- среднеключичная линия, Пл- парастернальная линия, м/р – межреберный промежуток

вали при помощи U-критерия Мана-Уитни. Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана–Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия. Влияние субклинического легочного застоя на риск госпитализации с ДСН оценивали при одно- и многофакторном регрессионном анализе Кокса. Значимым считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При УЗИ легких в покое у 96,1 % пациентов имели количество В-линий ≥ 2 , после Т6МХ отмечалось увеличение медианы В-линий с 5(4;8) до 8(5;12) (относительное увеличение 25 % (17; 36), $p = 0,000$) (рис. 3).

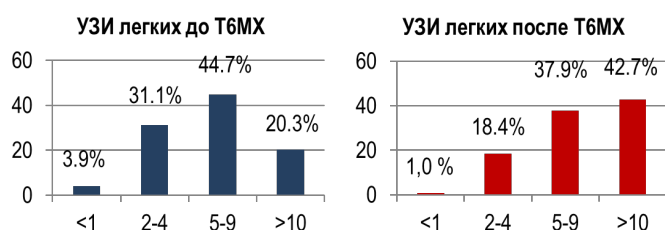


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от количества В-линий до и после Т6МХ

За время наблюдения 17 (16,5 %) пациентов были госпитализированы по поводу ДСН, 10 (9,7 %) пациентов с повторным ИМ, у 28 (27,2 %) выполнены ЧКВ/АКШ, смерть от всех причин наступила у 3 (2,95 %) пациентов.

Согласно проведенному однофакторному анализу Кокса, значения E/e' , NT-proBNP, GLS, ДЗЛА и В-линии являлись предикторами госпитализации по поводу СН в период наблюдения после выписки из стационара (табл. 5).

Многофакторный регрессионный анализ, включивший пол, возраст, GLS, E/e' , НЛС, ДЗЛА, КДР ЛЖ, NT-proBNP, Killip показал, что только ФВ ЛЖ ≤ 50 %

Таблица 5

Однофакторный регрессионный анализ Кокса в отношении риска госпитализаций с ДСН у пациентов с ОИМ

Параметр	ОР	95 %ДИ	P
Сумма В-линий до Т6МХ	1,09	0,99—1,21	0,059
Сумма В-линий после Т6МХ	1,09	1,01—1,18	0,027
Сумма В-линий ≥ 10 после Т6МХ	5,24	1,68—16,3	0,004
ФВ ЛЖ < 50 %	4,73	1,57—14,2	0,006
GLS < -20 %	1,20	1,01—1,42	0,034
NT-proBNP	1,00	1,00—1,01	0,024
$E/e' > 14$	11,33	0,96—1,32	0,053
СДЛА > 30 мм рт. ст.	1,06	1,01—1,11	0,008

Примечание: ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка, GLS — продольная систолическая функция левого желудочка, E/e' - отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к скорости движения митрального кольца в режиме тканевого доплера, СДЛА- систолическое давление в легочной артерии

(ОР 4,04 (95 %ДИ: 1,49—10,9, $p = 0,006$), сумма В-линий ≥ 10 (ОР 3,10 (95 %ДИ: 1,06—9,52); $p = 0,038$), E/e' (ОР 6,13 (95 %ДИ: 1,39—27, $p = 0,016$) и СДЛА (ОР 3,7 (95 %ДИ: 1,42—9,61, $p = 0,007$) являлись независимыми предикторами наступления первичной конечной точки. Кумулятивная выживаемость без наступления событий была проанализирована для ФВ ЛЖ и В-линий: риск госпитализации по поводу ДСН в течение $16,6 \pm 0,4$ месяцев наблюдения был повышен у пациентов с ФВ ЛЖ ≤ 50 % (логранк $\chi^2 9,6$, $p = 0,002$) и числом В-линий ≥ 10 после Т6МХ (логранк $\chi^2 9,1$, $p = 0,003$), нарастанием E/e' (логранк $\chi^2 7,5$, $p = 0,006$) и СДЛА (логранк $\chi^2 8,3$, $p = 0,004$). Снижение GLS < -20 % ($\chi^2 0,6$, $p = 0,44$) и уровень NT-proBNP (логранк $\chi^2 0,05$, $p = 0,81$) не влияли на развитие СН в течение периода наблюдения (рис. 4).

Вероятно, для пациентов, у которых ФВ ЛЖ > 50 %, нормальный уровень E/e' , СДЛА и отсутствуют или выявляются В-линии после Т6МХ в небольшом количестве, характерен минимальный риск наступления нежелательного события.



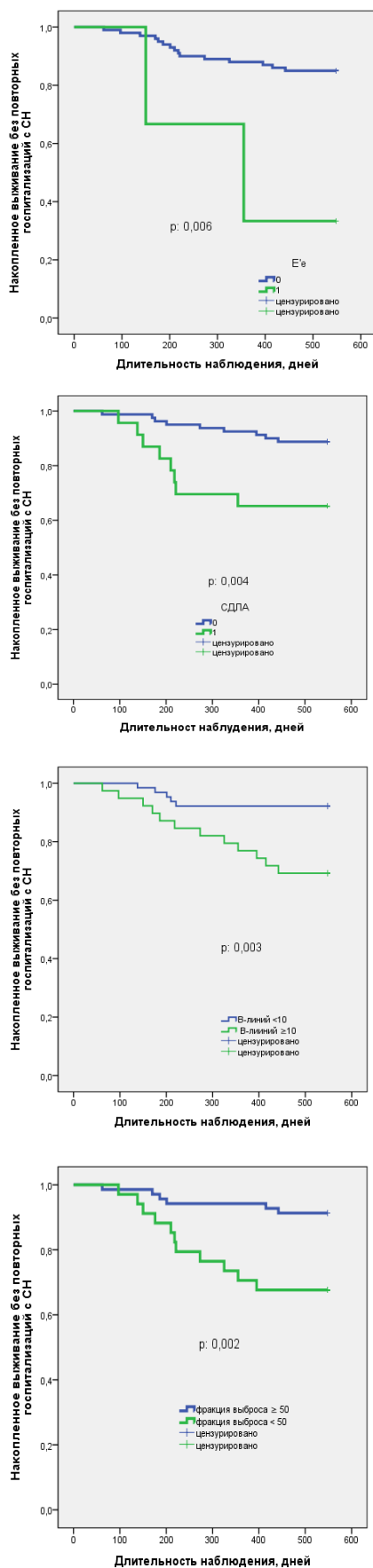


Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания (без смерти от всех причин) с ухудшением сердечной недостаточности в зависимости А. от наличия и выраженности субклинического легочного застоя по данным УЗИ при выписке после Т6МХ; Б. ФВ ЛЖ; В. E/e'; Г. СДЛА

Обсуждение

В данном исследовании впервые изучено значение УЗИ легких после Т6МХ для прогноза развития СН в постгоспитальном периоде. Сумма В-линий ≥ 10 после Т6МХ явилась независимым предиктором развития госпитализации в связи с декомпенсацией СН в течение $16,6 \pm 0,4$ месяцев. Прогностическая значимость В-линий была сопоставима с принятыми показателями, такими как ФВ ЛЖ, E/e', СДЛА. Пациенты, у которых отсутствовал значительный субклинический застой в легких после Т6МХ (сумма В-линий менее 10), могут быть выделены в группу с низким риском госпитализации по поводу СН в течение $16,6 \pm 0,4$ месяцев после перенесенного ИМ.

Прогностическая значимость классических показателей функции сердца, таких как E/e', NT-proBNP, нарушение локальной сократимости левого желудочка была подтверждена у пациентов с ИМ во многих исследованиях [23—26]. Имеющиеся работы, изучавшие прогностическую значимость суммы В-линий, в основном исследовали ее у пациентов с ОКС и СН. Bedetti, et al [27] первыми показали прогностическую значимость В-линий у пациентов с ОКС. В исследование было включено всего 470 пациентов с ОКС, включая 137 пациентов с ИМпСТ. В течение 12 часов после поступления пациентам выполнялась ЭхоКГ, вычислялся балл по шкале GRACE и далее проводилась оценка 16 показателей, включая ЭхоКГ показатели и В-линии. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что В-линии (OR = 1.69, 95 % ДИ 1.25-2.27, $p = 0.001$) являлись независимым предиктором «больших сердечно-сосудистых событий» во время госпитализации и в течение 5 месяцев после выписки. В-линии были выявлены при выписке у пациентов, госпитализированных с ДСН, и у всех сумма В-линий ≥ 15 [28—30] до 30 [31,32] была определена как независимый предиктор повторной госпитализации по поводу СН в течение 3—6 месяцев после выписки. Так же, как и у пациентов в нашем исследовании, повышенный объем внесосудистой жидкости в легких, определенный по наличию суммы В-линий ≥ 10 , являлся независимым предиктором СН после выписки.

Заключение

У пациентов с ОИМ сумма В-линий ≥ 10 после Т6МХ при выписке является независимым предиктором госпитализации по поводу СН в течение $16,6 \pm 0,4$ месяцев. Пациенты с количеством В-линий < 10 могут быть выделены в подгруппу минимального риска госпитализации по поводу СН. УЗИ легких является простым в исполнении методом, позволяющим оценить наличие субклинического легочного застоя в покое и после физической нагрузки и может выступать в качестве дополнительного инструмента для оценки функции сердца.

Литература

1. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM, GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999—2006. *JAMA* 2007; 297: 1892—1900.
2. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrières J, Kirchberger I, Laks T, Havulinna AS, Ruidavets JB, Ferrario MM, Meisinger C, Elosua R, Marrugat J, Acute Myocardial Infarction Trends in Europe (AMITIE) Study Investigators.

Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart* 2015; 101: 1413–1421.

3. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Bøtker HE, Sørensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012; 344: e356.

4. Cui Y, Hao K, Takahashi J, Miyata S, Shindo T, Nishimiya K, Kikuchi Y, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, Shimokawa H. Age-specific trends in the incidence and in-hospital mortality of acute myocardial infarction over 30 years in Japan — report from the Miyagi AMI Registry Study. *Circ J* 2017; 81: 520–528.

5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 18: 891–975.

6. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e67–e492.

7. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet* 2015; 385: 812–824.

8. Hung J, Teng TH, Finn J, et al. Trends from 1996 to 2007 in incidence and mortality outcomes of heart failure after acute myocardial infarction: a population-based study of 20812 patients with first acute myocardial infarction in Western Australia. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000172.

9. Gho JMIH, Schmidt AF, Pasea L, et al. An electronic health records cohort study on heart failure following myocardial infarction in England: incidence and predictors. *BMJ Open* 2018; 8: e018331.

10. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA* 2011; 306: 1669–1678.

11. Ueda T, Kawakami R, Nakada Y, Nakano T, Nakagawa H, Matsui M, Nishida T, Onoue K, Soeda T, Okayama S, Watanabe M, Okura H, Saito Y. Differences in blood pressure riser pattern in patients with acute heart failure with reduced mid-range and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 1057–1067.

12. Bc Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *J Am Coll Cardiol Img* 2013; 6: 1141–51.

13. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J* 2016; 37: 1244–51.

14. Bedetti G, Gargani L, Sicari R, Gianfaldoni ML, Molinaro S, Picano E. Comparison of prognostic value of echographic risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1709–16.

15. Kobalava ZD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion assessed by lung ultrasound in decompensated heart failure. *Kardiologiya*. 2019; 59(8): 5–14. doi:10.18087/cardio.2019.8.n534

16. Agricola E, Picano E, Oppizzi M, et al. Assessment of stress-induced pulmonary interstitial edema by chest ultrasound during exercise echocardiography and its correlation with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 457–63.

17. Scali MC, Cortigiani L, Simionuc A, Gregori D, Marzilli M, Picano E. Exercise-induced B-lines identify worse functional and prognostic stage in heart failure patients with depressed left ventricular function. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1468–78.

18. Simonovic D, Coiro S, Carluccio E, Girerd N, Deljanic-Ilic M, Ambrosio G. Exercise elicits dynamic changes in extravascular lung water and hemodynamic congestion in heart failure patients with preserved ejection fraction [letter]. *Eur J Heart Fail* 2018; 21: 1366–9.

19. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, et al. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019; 40: 3721–30

20. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2): 119–77.

21. Collet J.-P., Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; ehaa575.

22. Maria Chiara Scali et al. Lung Ultrasound and Pulmonary Congestion During Stress Echocardiography. *The International Stress Echo Study* 2020; 13: 2085–95.

23. Biering-Sørensen T, Jensen JS, Pedersen S, et al. Doppler tissue imaging is an independent predictor of outcome in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27: 258–267.

24. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006; 151: 419–425.

25. Jarnert C, Edner M, Persson HE. Prognosis in myocardial infarction patients with heart failure and normal or mildly impaired systolic function. *Int J Cardiol*. 2007; 117: 184–190.

26. Bateurs C, Fertim M, Delhaye, et al. Late recovery in left ventricular systolic function after discharge of patients with a first anterior myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103: 538–545

27. Bedetti G, Gargani L, Sicari R, et al. Comparison of prognostic value of echocardiographic corrected risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2010; 106: 1709–1716.

28. Platz E, Merz AA, Jhund PS, et al. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 1154–1163.

29. Gargani L, Pang PS, Frassi F, et al. Persistent pulmonary congestion Before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 13: 40.

30. Picano E, Scali MC, Ciampi Q, et al. Lung Ultrasound for the Cardiologist. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11: 1692–1705

31. Miglioranza MH, Picano E, Badano LP, et al. Pulmonary congestion evaluated by lung ultrasound predicts decompensation in heart failure outpatients. *Int J Cardiol*. 2017; 240: 271–278.

32. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17: 1172–1181.



Прогнозирование результатов хирургического лечения пациентов с акромегалией

С.Р.А. Ибрагим, А.Н. Шкарубо,
Л.И. Астафьева, Д.Г. Широкова

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Хирургическое вмешательство, как правило, является лучшим выбором для начального лечения акромегалии. Однако несмотря на успехи современной нейрохирургии данная патология связана с редкой полной клинико-лабораторной ремиссией. В связи с этим актуальным становится прогнозирование результатов хирургического лечения пациентов с акромегалией, которое поможет подобрать оптимальную стратегию ведения пациентов с данным заболеванием.

Цель: выявление факторов положительного исхода хирургического лечения акромегалии.

Материалы и методы. Работа выполнена на клиническом материале и аккумулирует в себе совокупность результатов лечения 256 пациентов. 86% пациентов проведено эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза и в 14% случаев было выполнено микрохирургическое трансназальное удаление аденомы гипофиза. Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с применением программы RStudio.

Результаты: в результате проведенного исследования было выявлено, что наиболее существенный фактор положительного исхода хирургического лечения акромегалии – это послеоперационная терапия аналогами соматостатина (АСС) ($p < 0,05$). Кроме того, значимыми факторами ($p < 0,05$) положительного исхода хирургического лечения являются терапия АСС до операции, небольшой размер опухоли (микроаденомы) и отсутствие экстракселлярного распространения опухоли.

Заключение. Наиболее значимый фактор положительного исхода хирургического лечения акромегалии – это послеоперационная терапия аналогами соматостатина.

Ключевые слова: акромегалия, хирургическое лечение, комбинированное лечение, прогнозирование

ABSTRACT

Prediction of treatment outcomes in patients with acromegaly

S.R.A. Ibrahim, A.N. Shkarubo, L.I. Astaf'eva, D.G. Shirokova

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Background. Surgery is usually the best choice for the initial treatment of acromegaly. However, despite the success of modern neurosurgery, this pathology is associated with a rare complete clinical and laboratory remission. In this regard, it becomes urgent to predict the results of surgical treatment of patients with acromegaly, which will help to choose the optimal strategy for managing patients with this disease.

Objective. Identification of factors of a positive outcome of surgical treatment of acromegaly.

Materials and methods: the work was performed on clinical material and accumulates the totality of treatment results for 256 patients. Endoscopic endonasal trans-sphenoid surgery was performed in 86% of patients and microsurgical transnasal surgery of the pituitary adenoma was performed in 14% of cases. Statistical processing of the obtained results was carried out using the RStudio program.

Results. As a result of the study, it was revealed that the most significant factor in the positive outcome of surgical treatment of acromegaly is postoperative therapy with somatostatin analogs (SSA) ($p < 0.05$). In addition, significant factors ($p < 0.05$) of a positive outcome of surgical treatment are SSA therapy before surgery, a small tumor size (microadenomas), and the absence of extrasellar tumor spread.

Conclusion. The most significant factor in the positive outcome of surgical treatment of acromegaly is postoperative therapy with somatostatin analogues.

Key words: acromegaly, surgical treatment, combined treatment, prediction



ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия — это хроническое мультисистемное заболевание, вызываемое чрезмерной секрецией гормона роста и повышением уровня инсулиноподобного фактора роста. Обратим внимание на то, что на сегодняшний день задержка диагностики акромегалии все еще значительна (4,5—5 лет), и болезнь обычно подтверждается на пятом десятилетии жизни у экономически активных людей; это приводит к потере производительности, социальным и финансовым последствиям и долгосрочному бремени для системы здравоохранения, что требует повышения осведомленности об этом состоянии в медицинском сообществе [1, 2, 3] и разработки эффективной стратегии диагностики и ведения пациентов с данным заболеванием.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на достижения современной нейрохирургии, показатель излечения акромегалии после первой операции существенно не улучшился за последние годы. В связи с этим актуальным становится поиск эффективной стратегии ведения пациентов с данным заболеванием, что и определило цель данного исследования — выявление факторов положительного исхода хирургического лечения акромегалии.

Материалы и методы

Исследование проведено в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко. Были проанализированы истории болезней и протоколы операций за 2002—2018 год. Работа выполнена на клиническом материале и аккмулирует в себе совокупность результатов лечения 256 пациентов. Для оценки эффективности лечения использовались критерии Cortina (нормальный уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и уровень гормона роста после перорального теста на толерантность к глюкозе менее 1 мкг/л).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с применением программы RStudio. Использовались логит, пробит и гомпит модели; коэффициент детерминации Макфаддена; Likelihood-ratio; тест Колмогорова-Смирнова; тест Хосмер-Лемешоу; графики распределения ошибок. Мы посчитали маргинальные эффекты, которые позволили определить наиболее значимые факторы положительного исхода лечения акромегалии. Кроме того, использовался t-критерий Стьюдента для оценки статистической значимости различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отметим, что данное исследование относится к неконтролируемому, так как отсутствует группа контроля.

В целом в исследуемой выборке пациентов отмечалась положительная динамика по уровню гормона роста и ИФР-1. В 93 % случаев после оперативного лечения наблюдалось улучшение, в 4 % изменений не было, и по 1 % наблюдалось ухудшение, выздоровление и смерть. До оперативного лечения уровень гормона роста составлял $34,69 \pm 2,04$ нг/мл, через 12 месяцев после операции — $5,16 \pm 0,35$ нг/мл. Нормализацию уровня гормона роста мы наблюдали на 2—5 сутки после операции

у 3 % больных, через 12 месяцев после операции у 43 % больных.

До оперативного лечения уровень ИФР-1 составлял $619,08 \pm 16,84$ нг/мл, через 12 месяцев после операции — $115,44 \pm 4,48$ нг/мл. Нормализацию уровня ИФР-1 мы наблюдали на 2—5 сутки после операции у 2 % больных, через 12 месяцев после операции у 41 % больных.

Для оптимизации лечения акромегалии нами проведен анализ ключевых факторов эффективности терапии. В результате было выявлено, что наиболее существенный фактор — это терапия АСС после операции ($p < 0,05$). Кроме того, значимыми факторами являются терапия АСС до операции, небольшой размер опухоли (микроаденомы) и отсутствие экстраселлярного распространения опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Схожие с полученными нами данными можно увидеть в работе Carlsen S.M. et al. [4]. В их исследовании после исходной оценки пациенты были рандомизированы непосредственно на трансфеноидальную операцию ($n = 30$) или предварительное лечение октреотидом ($n = 32$) в дозе 20 мг внутримышечно каждые 28 дней в течение 6 месяцев перед трансфеноидальной операцией. Излечение оценивалось через 3 месяца после операции в основном по уровням ИФР-1. В результате 14 из 31 (45 %) пациентов, получавших предварительное лечение октреотидом, против 7 из 30 (23 %) пациентов, перенесших прямое хирургическое вмешательство, были излечены хирургическим путем ($p = 0,11$). У пациентов с микроаденомами был вылечен один из пяти пациентов (20 %), получавших предварительное лечение октреотидом, против трех из пяти (60 %) с помощью прямого хирургического вмешательства ($p = 0,52$). У пациентов с макроаденомами излечились 13 из 26 (50 %) пациентов, получавших предварительное лечение октреотидом, и 4 из 25 (16 %), подвергшихся прямому хирургическому вмешательству ($p = 0,017$).

Таким образом, шестимесячное предоперационное лечение октреотидом может улучшить показатель хирургического излечения у пациентов с макроаденомами.

В работе Fougner S.L. et al. [5] пациенты с акромегалией были рандомизированы для прямого хирургического вмешательства ($n = 30$) и для предварительного лечения октреотидом LAR в течение 6 месяцев ($n = 32$). Пациенты были обследованы через 1 и 5 лет после операции. Излечение определялось как нормальный уровень ИФР-1 и нормальный уровень ИФР-1 при пероральном тесте на толерантность к глюкозе, без дополнительного послеоперационного лечения. Доля пациентов, получавших послеоперационное лечение, была одинаковой в двух группах. При использовании названных критериев 10 из 26 (38 %) макроаденом были излечены в группе предварительного лечения по сравнению с 6 из 25 (24 %) в группе прямого хирургического вмешательства через 1 год после операции ($p = 0,27$) и 9 из 22 (41 %) против 6 из 22 (27 %) макроаденом, соответственно, через 5 лет после операции ($p = 0,34$).

Кроме того, результаты нашего исследования подтверждаются двумя другими проспективными рандо-



мизированными исследованиями, показывающими преимущество предоперационного лечения АСС за счет удвоения частоты ремиссии и более высокой ремиссии для опухолей с инвазией кавернозного синуса [6, 7].

Небольшой размер опухоли (микроаденомы) и отсутствие экстраселлярного распространения также были отмечены как факторы успеха хирургического вмешательства [8]. Однако терапия АСС после операции рассматривается лишь в качестве лечения пациентов со стойкой и рецидивирующей акромегалией [9]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования эффективности терапии АСС до и после проведения операции.

Отметим, что в данной работе отсутствовала группа контроля.

»» Выводы

Проведенный анализ позволил заключить, что с целью повышения эффективности лечения пациентов с акромегалией необходимой является терапия АСС до и после проведения операции.

»» Литература

1. Lavrentaki A. et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies //Pituitary. — 2017. — Т. 20. — №. 1. — P. 4—9.
2. Badia X. et al. Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? //Pituitary. — 2014. — Т. 17. — №. 2. — P. 187—195.
3. Bex M. et al. AcroBel—the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects //European Journal of Endocrinology. — 2007. — Т. 157. — №. 4. — P. 399—409.
4. Carlsen S.M. et al. Six-month preoperative octreotide treatment in unselected, de novo patients with acromegaly: effect on biochemistry, tumour volume, and postoperative cure //Clinical endocrinology. — 2011. — Т. 74. — №. 6. — P. 736—743.
5. Fougner S.L. et al. Preoperative octreotide treatment of acromegaly: long-term results of a randomised controlled trial //Eur J Endocrinol. — 2014. — Т. 171. — №. 2. — P. 229—235.
6. Li Z.Q. et al. Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from invasive pituitary macroadenoma //Journal of International Medical Research. — 2012. — Т. 40. — №. 2. — P. 517—524.
7. Mao Z. et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial //European journal of endocrinology. — 2010. — Т. 162. — №. 4. — P. 661—666.
8. Cardinal T. et al. Impact of tumor characteristics and pre-and postoperative hormone levels on hormonal remission following endoscopic transsphenoidal surgery in patients with acromegaly //Neurosurgical focus. — 2020. — Т. 48. — №. 6. — P. E10.
9. Mathioudakis N., Salvatori R. Management options for persistent postoperative acromegaly //Neurosurgery Clinics. — 2012. — Т. 23. — №. 4. — P. 621—638.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие требования к рукописи

1. Текст следует набирать в программе Microsoft Word под Windows, Times New Roman – 14, через 1,5 интервала.

2. Абзацный отступ не выполнять табуляцией или пробелами.

3. Не следует форматировать текст и делать переносы вручную. Не используйте автоматическое форматирования заголовков, нумерацию (нумерация должна быть сделана вручную).

4. Текст должен иметь поля следующих размеров: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 10 мм.

5. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной.

6. Для таблиц использовать только табличный редактор Word (для Windows), для диаграмм и графиков – Excel.

7. Таблицы, фото, графики, диаграммы не встраивать в текст, а приложить их в виде отдельных файлов и распечатать на отдельных страницах. В тексте необходимо указать, где они должны располагаться (табл. 1, рис. 1 и т.д.).

8. Тщательно проверьте последнюю версию файла и ее соответствие распечатке.

Титульная страница

Титульная страница должна содержать название статьи (строчными буквами), инициалы (сначала) и фамилию каждого автора, название учреждения (института, где сделана работа) на русском и английском языках. Указывать только ту часть названия организации, которая относится к понятию юридического лица, не указывать названий кафедры, лаборатории, другого структурного подразделения внутри организации; обязательно указывать адрес, как минимум город и страну, а лучше полный юридический адрес.

Резюме и ключевые слова

Резюме должно отражать основное содержание статьи и результаты исследований и быть структурированным, иметь примерные разделы: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение – если это возможно, т.к. в описаниях клинических случаев или «обзоре» это сделать затруднительно. Должно быть компактным, но не коротким (объемом от 100 до 250 слов). Под резюме после обозначения «Ключевые слова» помещается от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме. Резюме и ключевые слова представляются на русском и английском языках.

Текст

Текст статьи делится на разделы с заголовками «Введение», «Актуальность», «Цель», «Материалы и методы»,

«Результаты», «Обсуждение», «Заключение» или «Выводы». В дополнительном разделе «Благодарности» авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами, данный раздел должен содержать не более 100 слов.

Статьи типа описания случаев (клинические наблюдения), обзоры и редакционные статьи могут быть оформлены иначе.

Статьи с клиническими наблюдениями оформляются в следующем порядке: сначала освещаются основные работы, посвященные описываемой нозологии (с указанием ссылок на литературные источники); далее излагаются собственные клинические наблюдения; в заключении указываются особенности представленного наблюдения; фотографии (обязательны); список цитируемой литературы (не более 15 источников). Объем статьи не должен превышать 10 страниц.

Обзорная статья не должна превышать 12 страниц, а список цитируемой литературы – не более 30 источников.

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

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

Авторство

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

Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указать вклад в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи.

Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее:

- 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных;
- 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;
- 3) окончательное утверждение на представление рукописи.

Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в дополнительном разделе



«Благодарности». Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что:

- 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте;
- 2) статья не была ранее опубликована;
- 3) все авторы читали и одобрили рукопись;
- 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов;
- 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

Статистика

Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе «Методы» должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез.

Публикация результатов неконтролируемых исследований

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

Статьи, основанные на описании результатов неконтролируемых исследований, будут приниматься к печати только при условии обязательного отражения данного факта в разделах «Материалы и методы» и «Обсуждение». Кроме того, раздел «Заключение» не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

Этические аспекты

Исследования должны проводиться в соответствии с принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материалы и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе «Материалы и методы».

Конфликт интересов / финансирование

Желательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми

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

Таблицы и иллюстрации

Ограничьтесь теми таблицами и рисунками, которые необходимы для объяснения основных аргументов статьи и оценки степени их обоснованности.

Используйте графики как альтернативу таблицам с большим числом данных; не дублируйте материал в графиках и таблицах. Ответственность за точность данных, в том числе математических, несут авторы.

Иллюстрации (рисунки) должны быть нарисованы и сфотографированы профессионально. Иллюстрации могут быть представлены в виде цветных слайдов.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае если на изображении нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте.

Ссылки и список литературы

Ссылки в тексте, таблицах и подрисуночных подписях должны быть пронумерованы арабскими цифрами в квадратных скобках.

Указывается подзаголовок «Литература», а не «Список литературы».

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

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

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

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



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

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

7. В списке литературы ставятся точки между инициалами авторов и стандартными сокращениями названий и журналов.

8. Если цитируется книга, указывается количество страниц в ней.

9. Если цитируется глава из книги, сначала приводится название главы, указываются ее первая и последняя страницы.

10. С более подробным описанием правил и требований по составлению библиографических ссылок по ГОСТ можно ознакомиться на сайте <http://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=173511>.

Предоставление рукописи

Рукопись статей должна быть отправлена в адрес редакции с сопроводительным письмом из учреждения. Направление в редакцию работ, опубликованных в других изданиях или посланных в другие редакции, не допускается. Рукописи принимаются на электронных носителях в редакции или на электронную почту: dermrudn-fpk@yandex.ru. Если возможно, формат текста и форму представления материала согласуйте с редакцией. Должны быть указаны имя, отчество, фамилия, телефон, почтовый адрес (факс, электронный адрес) ответственного за ведение переписки. В статье должна быть размещена информация об авторах: место работы, должность, контактная информация. Необходимо наличие подписей всех соавторов и печати лечебного учреждения. Подпись руководителя учреждения желательна. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Порядок рецензирования статей

Все статьи, поступающие на публикацию, подвергаются рецензированию. Замечания рецензентов направляются автору. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимаются редсоветом после получения рецензии и ответов автора.

Адрес редакции:

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, Д. 21.кор. 3,
кафедра дерматовенерологии и косметологии
ФНМО МИ РУДН, главный редактор – заведующий
кафедрой профессор Э.А. Баткаев, заместитель главного
редактора – Надежда Владимировна Баткаева.

Тел.: 8 (915) 023-07-61,

8 (915) 023-09-87;

e-mail:

dermrudn-fpk@yandex.ru



Журнал представлен в информационно-справочном издании РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).

Журнал основан в 1997 г. Организацией содействия развитию последипломного медицинского образования, медицинской науки и практики (председатель – Э. А. Баткаев).

Учредитель: Многопрофильное медицинское предприятие «Венера-Центр».

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77–50741 от 19.06.2012.

Адрес редакции – 117593, г. Москва, ул. Айвазовского, Д. 2., к. 249, тел./факс 8 (495) 964 46–55.

Фактический адрес: 117593, г. Москва, ул. Айвазовского, Д. 2., к. 249, тел. 8 (495) 964-31-46; 8 (915) 023-07-61.

Индекс по каталогу агентства «Роспечать»: 80239.

Заведующий реферативной рубрикой – И. В. Попов.

Заведующая отделом рекламы – А. В. Карпова: тел. 8 (916) 069–60–80; karpova1979@list.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Все публикуемые статьи рецензируются.

Ответственность за достоверность приводимых в опубликованных материалах сведений несут авторы статей.

С правилами для авторов можно ознакомиться на сайте журнала www.venera-center.ru.

Полная или частичная перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только с разрешения редакции в письменном виде.

Электронная версия журнала «Вестник последипломного медицинского образования» размещена на сайте журнала www.venera-center.ru и сайте Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru.

Журнал включен в Перечень, ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертационных исследований.

Подписано в печать 17.05.2021.

Печать офсетная.

Отпечатано в ИПК РУДН. Тел.: (495) 952-04-41.

Заказ 675. Тираж 2000 экз.



The magazine is introduced in inquiry and communications system RSCI (Russian Science Citation Index).

The magazine was founded in 1997 by Organization of assistance in development of post-qualifying medical education, medical science and practice (E.A. Batkaev, Chairman).

Founder: Multifaceted medical center “Venera-Center”.

Accreditation certificate of mass media ПИ № ФС77–50741 от 19.06.2012.

Editorial office address – 117593, Moscow, Aivazovsky st. 2., k. 249, tel./fax: 8 (495) 964 46-55.

Actual address: 117593, Moscow, Aivazovsky st. 2., k. 249, tel. 8 (495) 964-31-46; 8 (915) 023-07-61.

“Rospechat” agency catalog index: 80239.

Head of abstract heading – I.V. Popov.

Media director – A. V. Karpova: tel. 8 (916) 069-60-80; karpova1979@list.ru.

Editorial office is not responsible for content of advertisements.

All published articles are reviewed. Reliability of information in published content is to author’s responsibility.

Rules for authors are available on the website of the magazine www.venera-center.ru.

Full or partial reprint of content published in the magazine is allowed only with written permission of editorial office.

Web version of the “Post-qualifying medical education HERALD” magazine is available on the website www.venera-center.ru and the website of Science e-LIBRARY www.elibrary.ru.

The journal is included in the List, the leading reviewed scientific magazines and editions recommended to VAK of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the publication of materials of candidate and doctor’s dissertation researches.

It is sent for the press 17.05.2021.

Offset printing.

It is printed in the IPC RUDN. Ph.: (495) 952-04-41.

The order 1349. Circulation is 2000 pieces.

